
Université de Lille 2 Droit - Santé

École Doctorale 446 Biologie Santé Lille Nord de France

EA-4488 "Activité Physique, Muscle, Santé"

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2

Discipline :

Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Option : physiologie

Soutenue publiquement par

Mohamed Amine BOUZID

Le 25 septembre 2014

**Exercice physique, marqueurs antioxydants et peroxydation
lipidique: effets de l'âge et du niveau d'aptitude physique**

Thèse présentée devant le jury composé de :

Pr. Edith FILAIRE

Rapporteur

Professeur, Université d'Orléans

Pr. Fabrice FAVRET

Rapporteur

Professeur, Université de Strasbourg

Pr. Regis MATRAN

Examineur

P.U./P.H, Université de Lille 2 Droit – Santé, CHRU Calmette

Dr. Patrice FLORE

Examineur

Maitre de Conférences (HDR), Université Joseph Fourier, Grenoble I

Pr. Claudine FABRE

Directrice

Professeur, Université de Lille 2 Droit – Santé

Remerciements

Au Professeur Claudine Fabre

Ces quelques mots ne seront pas suffisants pour exprimer toute ma gratitude pour ton soutien, tes conseils, ta disponibilité tout au long de ce travail commun commencé il y a maintenant 4 ans. Un très grand Merci.

A Mesdames et Messieurs les membres du Jury

Pour avoir accepté de consacrer un peu de votre temps pour juger mon travail. Un Grand Merci.

Au Professeur Serge Berthoin

Je tiens à te remercier pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et pour ton aide et ta disponibilité au cours de ces longues discussions qui m'ont permis d'apprendre énormément de choses sur le plan scientifique mais également sur d'autres thématiques.

A Frédéric Daussin

Pour ton aide, tes conseils et ces passionnantes discussions.

A tous les membres de l'équipe d'accueil EA-4488 ainsi qu'à tout le personnel de la FSSEP

Je ne me risquerai pas à tous vous citer de peur d'en oublier. Donc à tous, merci pour votre accueil chaleureux et pour m'avoir permis de travailler dans d'excellentes conditions.

A tous les membres du service d'Exploration Fonctionnelles Respiratoires au CHRU de Lille

Pour votre accueil et votre disponibilité tout au long des ces quatre années.

A nos sujets

Pour leur participation et leur investissement lors de ce protocole, conditions nécessaires pour l'aboutissement d'un travail de thèse.

A ma famille, mes parents, mon frère et mes sœurs

Je souhaite vous remercier tout particulièrement car vous m'avez toujours soutenu, tant moralement que financièrement. Vous avez accepté mes différents changements d'orientation qui m'ont permis finalement d'écrire cette thèse, pour ma plus grande satisfaction.

A mes amis

J'adresse, en signe de fraternité, mes remerciements les plus chaleureux à mes ami(e)s que je ne peux tous citer, pour leur aide si précieuse et leur encouragement au cours des moments les plus difficiles. Merci pour votre soutien permanent, vos encouragements et pour m'avoir aidé à réaliser ce que je voulais faire dans des conditions idéales et privilégiées. Voyez en cette thèse un signe de ma reconnaissance.

Mes derniers remerciements s'adresseront à toutes les personnes que j'ai pu oublier dans les lignes précédentes.

Mohamed Amine,

Résumé

Le rapport bénéfice-risque entre l'exercice physique et le stress oxydant chez la personne âgée fait toujours l'objet de travaux scientifiques. En effet, si l'exercice physique aigu est connu pour développer un état de stress oxydatif qui pourrait porter atteinte à l'intégrité physique du sujet, une activité physique régulière, en revanche, améliorerait les défenses antioxydantes de l'organisme et limiterait la production des radicaux libres. Toutefois, le déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants avec l'âge pourrait influencer l'impact de l'exercice physique aigu et aussi de la pratique physique régulière sur les paramètres du stress oxydant chez la personne âgée. **Le premier objectif** de notre travail était de déterminer, **d'une part** les effets du vieillissement sur la réponse des paramètres du stress oxydant (paramètres antioxydants et niveau de peroxydation lipidique) à l'exercice physique aigu, et **d'autre part**, les effets du vieillissement sur les adaptations des paramètres du stress oxydant induites par une pratique physique régulière. Nos résultats ont montré que le vieillissement n'a pas d'effet sur les paramètres du stress oxydant au repos, alors qu'en réponse à l'exercice physique aigu les seniors se caractérisaient par une déficience au niveau des défenses antioxydantes et une augmentation du niveau de la peroxydation lipidique. Nous avons démontré également que les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur les défenses antioxydantes et la peroxydation lipidique semblent être moins efficaces avec le vieillissement, alors que la déficience au niveau des défenses antioxydantes qui caractérise le vieillissement, pourrait être inversée par une pratique physique régulière. Toutefois, les bienfaits d'une activité physique régulière sont liés à la durée et à l'intensité de l'activité physique pratiquée. Ainsi, selon le niveau d'activité physique, il serait possible d'observer une adaptation différente des paramètres du stress oxydant chez les seniors. Aussi, **le second objectif** de notre travail était de déterminer l'influence du niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant au repos et en réponse à l'exercice physique aigu chez la personne âgée. Nos résultats ont montré qu'une pratique physique régulière réalisée à haute intensité permet une meilleure protection antioxydante mais favorise la peroxydation lipidique, alors qu'une activité physique d'intensité modérée permet de maintenir une protection antioxydante sans développer des dommages radicalaires lipidiques. Les connaissances apportées par ce travail de thèse aideront les intervenants dans le domaine de l'activité physique dans la prescription de programmes d'activités physiques pour réduire les effets néfastes du stress oxydant chez la personne âgée.

Mots clés : vieillissement, exercice, stress oxydant, niveau d'aptitude physique

Abstract

The risk-benefit relationship between physical activity and oxidative stress in older adults is still the subject of scientific investigations. If acute physical exercise is known to increase oxidative stress assaults, regular physical activity, in contrast, improve antioxidant defenses and reduces free radicals production. However, the imbalance between oxidants species and antioxidant defenses with aging may affect the effects of acute and chronic exercise on oxidative stress in older adults. **The first aim** of this work was to determine, firstly, the effects of aging on oxidative stress parameters response (antioxidant parameters and level of lipid peroxidation) to an acute exercise, and secondly the effects of aging on oxidative stress parameters adaptations to regular physical activity. Our results showed that aging has no effect on the oxidative stress at rest, while in response to acute exercise older adults presented a deficiency in antioxidant defenses and an increased level of lipid peroxidation. On the other hand, the beneficial effects of regular physical activity on antioxidant defenses and lipid peroxidation appear to be less efficient with aging, whereas the deficiency in antioxidant defenses, that characterize the aging process, could be reversed by regular physical practice. However, the benefits of regular physical activity are related to her duration and intensity. Thus, according to the physical activity level, it would be possible to observe different adaptations of oxidative stress parameters in elderly subjects. **The second aim** of this work was to determine the influence of physical fitness level on the oxidative stress parameters at rest and in response to an acute exercise in older adults. Our results showed that regular physical activity ay high intensity promote a better antioxidant protection but enhance lipid peroxidation damage, while a moderate physical activity helps to maintain antioxidant protection and without developing lipid peroxidation damage. Knowledge deriving from this work could help physical activity investigator in prescribing an exercise program to reduce the harmful effects of oxidative stress in older adults.

Keywords : aging, exercice, oxidative stress, physical fitness level

Liste des abréviations

VO _{2max}	Consommation maximale en oxygène	LOOH	hydroperoxydes lipidiques
¹ O ₂	Oxygène singulet	LOX	lipo-oxygénase
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine	MAPK	mitogen-activated protein kinase
ADN	acide désoxyribonucléique	MDA	malondialdéhyde
AP-1	activating protein-1	Mn	manganèse
ATP	adénosine triphosphate	MnSOD	manganèse Superoxyde dismutase
CAT	catalase	NADPH oxydase	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
CuZnSOD	Cuivre Zinc Superoxyde dismutase	NF-κB	nuclear factor-kappaB
DC	Diènes conjugués	NO	oxyde nitrique
e-	électrons	NO ₂	dioxyde d'azote
EAA	espèces azotées actives	NOS	oxyde nitrique synthase
EOA	espèces oxygénées actives	O ₂	oxygène
ERO	espèce réactive oxydante	O ₂ ^{•-}	anion superoxyde
FC	fréquence cardiaque	O ₃	ozone
Fe ²⁺	fer ferreux ou réduit	OH [•]	radical hydroxyle
Fe ³⁺	fer ferrique ou oxydé	ONOO [•]	peroxynitrite
FRAP	ferric reducing ability of plasma ou ferric-reducing antioxidant power	ORAC	oxygen radical absorbance capacity
GPX	glutathion peroxydase	PC	protéine carbonylée
GR	glutathion réductase	RL	radicaux libres
GSH	glutathion réduit	Se	sélénium
GSSG	glutathion oxydé	SOD	superoxyde dismutase
H ₂ O ₂	eau	TAC	total antioxidant capacity
HO ₂ [•]	radical hydroperoxyde	TAS	total antioxidant status
HNE	hydroxy-nonal (4-HNE 4-hydroxy 2-(E)-nonenal)	TBARS	thiobarbituric reactive substance
HOCL	acide hypochloreux	TEAC	trolox equivalent antioxidant capacity
HPLC	chromatographie liquide de haute performance	TRAP	total radical antioxidant potential
HSP	heat shock proteins	UCP	Uncoupling protein
IκB	inhibiteurs des NF-κB	XDH	Xanthine déshydrogénase
LO [•]	radicaux alkoxydes d'acides gras	XO	Xanthine oxydase
LOO [•]	radical peroxyde d'acides gras		

Introduction.....	8
Première partie : Revue de littérature	10
Chapitre 1 : Le stress oxydant	11
1-Classification des radicaux libres.....	11
2-Formation des radicaux libres	12
2-1-Formation des Espèces oxygénées actives	12
2-2-Formation des espèces azotées actives.....	14
3-Source de production des radicaux libres.....	14
3-1-Sources endogènes	14
3-1-1-La mitochondrie.....	14
3-1-2-Cytochromes P450.....	18
3-1-3-NADPH oxydase	18
3-1-4-Xanthine oxydase (XO).....	18
3-2-Sources exogènes.....	19
3-3-Autres sources de formations des radicaux libres.....	20
3-3-1-Production des EOA par le phénomène d'ischémie-reperfusion	20
3-3-2-Formation des radicaux libres lors de l'oxydation d'hémoglobines.....	20
4-Effets des radicaux libres	21
4-1-Effets bénéfiques	21
4-1-1-Rôle dans la contraction musculaire.....	21
4-1-2-Rôle immunitaire	21
4-1-3-Rôle dans l'expression des gènes	21
4-2-Effets délétères	23
4-2-1-Oxydation de l'ADN	23
4-2-2-Oxydation des protéines.....	24
4-2-3-Oxydation des lipides.....	24
5-Les défenses antioxydantes	25
5-1-Antioxydants endogènes.....	25
5-1-1-Antioxydants enzymatiques	25
5-1-1-1- Superoxyde dismutase	25
5-1-1-2-Glutathion peroxydase et glutathion réductase	26
5-1-1-3-Catalase	26
5-1-2-Antioxydants non enzymatiques	27
5-1-2-1-Le glutathion réduit (GSH).....	27

5-1-2-2-L'acide urique	27
5-2-Antioxydants exogènes	27
5-2-1-Vitamine E.....	27
5-2-2-Vitamine C.....	28
5-2-3-Caroténoïdes.....	28
5-3-Autres antioxydants	28
5-3-1-Le Coenzyme Q10 et cytochrome C.....	28
5-3-2-Flavonoïdes	28
5-3-3-Les protéines de stress HSP (Heat Shock Protein).....	29
5-3-4-Capacité antioxydante totale.....	29
6-Evaluation du stress oxydant	30
6-1-Mesure directe des radicaux libres.....	30
6-2-Mesure des dommages radicalaires	30
6-2-1-Mesure de la peroxydation lipidique.....	30
6-2-2-Mesure de l'oxydation des protéines	31
6-2-3-Mesure de l'oxydation de l'ADN.....	32
6-3-Evaluation de l'activité antioxydante.....	32
Chapitre 2 : Stress oxydant et vieillissement	34
1-Effets du vieillissement sur la production des radicaux libres.....	34
2-Effets de l'âge sur les marqueurs de dommages radicalaires.....	36
3-Effets de l'âge sur les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques	38
Synthèse Chapitre 2.....	43
Chapitre 3 : Stress oxydant et activité physique	44
1-Mécanismes de production des radicaux libres pendant l'exercice physique.....	44
2-Exercice physique aigu et paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune	45
2-1-Exercice aérobic et production de radicaux libres	45
2-2-Exercice aérobic et marqueurs de dommages radicalaires.....	45
2-3-Exercice aérobic et paramètres antioxydants	47
2-4-Exercice anaérobic et production de radicaux libres	48
2-5-Exercice anaérobic et marqueurs de dommages radicalaires.....	49
2-6-Exercice anaérobic et paramètres antioxydants	50
2-7-Exercice mixte et paramètres du stress oxydant.....	51
3-Effets de l'exercice physique chronique (entraînement) sur les paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune	52

3-1-Entrainement en endurance et production des radicaux libres	52
3-2-Entrainement en endurance et marqueurs de dommages radicalaires	53
3-3-Entrainement en endurance et paramètres antioxydants	54
3-4-Entrainement en musculation et paramètres du stress oxydant	55
4-Effets du niveau d'aptitude physique des sujets jeunes sur les paramètres du stress oxydant	56
5-Effets de l'exercice physique aigu sur les paramètres du stress oxydant chez le senior	58
5-1-Exercice physique aigu et production des radicaux libres	58
5-2-Exercice physique aigu et marqueurs de dommages radicalaires	59
5-3-Exercice physique aigu et paramètres antioxydants	60
6-Effets de l'exercice physique chronique (entraînement) sur les paramètres du stress oxydant chez le senior	61
6-1- Entraînement en endurance et production des radicaux libres	61
6-2- Entraînement en endurance et marqueurs de dommages radicalaires	61
6-3-Entraînement en endurance et paramètres antioxydants	62
6-4-Entraînement en musculation et production des radicaux libres	63
6-5- Entraînement en musculation et marqueurs de dommages radicalaires	64
6-6-Entraînement en musculation et paramètres antioxydants.....	64
7-Effets du niveau d'aptitude physique et de l'intensité de l'exercice sur les paramètres du stress oxydant chez le senior	65
8- Stress oxydant et exercice physique : limites de la littérature	66
Synthèse Chapitre 3.....	69
Deuxième partie : Contribution personnelle.....	71
A. But et orientation du travail de thèse.....	72
B. Méthodologie générale.....	74
1- Caractéristiques des sujets.....	74
1-1- Critères d'inclusion	74
1-1-1- Groupes jeunes sédentaires (SJ) et seniors sédentaires (SS)	74
1-1-2- Groupe de seniors qui pratiquent la gymnastique d'entretien (SG)	75
1-1-3- Groupes des jeunes cyclotouristes (JC) et seniors cyclotouristes (SC)	75
1-2- Critères d'exclusion.....	75
1-3- Caractéristiques de la population	76
2- Protocole expérimental.....	76
3- Epreuve d'effort	78
4- Analyse de la prise alimentaire	78
5- Questionnaire d'activités physiques	79

6- Paramètres sanguins	80
6-1-Traitement pré-analytiques des échantillons sanguins	80
6-1-1- Superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et glutathion réductase	80
6-1-2-Vitamine E.....	81
6-1-3-Vitamine C.....	81
6-1-4-Malondialdehyde.....	81
6-2-Analyses des échantillons	81
6-2-1- Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD).....	81
6-2-2- Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase (GPX).....	82
6-2-3- Dosage de l'activité de la glutathion reductase (GR)	82
6-2-4- Dosage de la vitamine E.....	83
6-2-5- Dosage de la vitamine C.....	83
6-2-6- Dosage de la malondialdehyde (MDA)	84
7- Traitement statistique.....	84
C. Résultats – Discussions des différents études.....	86
1 ^{ère} Etude : Effet de l'âge sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique	86
1-Objectif de l'étude.....	86
2-Matériels et méthodes.....	87
3-Principaux résultats.....	87
3-1- Paramètres physiologiques.....	87
3-2- Prise alimentaire	87
3-3- Paramètres biochimiques	88
4- Discussion.....	91
2 ^{ème} Etude : Relation entre le niveau d'activité physique, les paramètres antioxydants et taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique chez les seniors	94
1-Objectif de l'étude.....	94
2-Matériels et méthodes.....	95
3-1- Paramètres physiologiques.....	96
3-2- Prise alimentaire	97
3-3- Paramètres biochimiques	97
4-Discussion.....	102
4-1- Performance aérobie et niveau d'aptitude physique	102
4-2- Paramètres antioxydants et niveau d'aptitude physique.....	102
4-3-Effet sur la peroxydation lipidique.....	104

3 ^{ème} étude : Interrelation entre âge et niveau d'activité physique sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique	106
1-Objectif de l'étude.....	106
2-Matériels et méthodes.....	107
3-Principaux résultats.....	107
3-1- Paramètres physiologiques.....	107
3-2- Prise alimentaire	108
3-3- Paramètres biochimiques	109
4-Discussion.....	112
D. Discussion générale et synthèse	116
Conclusion générale	120
Limites et perspectives.....	121
Bibliographie.....	123
Annexes	155
Listes des travaux scientifiques	156

Tableau 1: Principaux types et effets des espèces réactives oxydantes.....	12
Tableau 2 : Synthèse des études sur l'effet de l'âge sur les paramètres du stress oxydant chez l'humain	42
Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude.....	76
Tableau 4 : Paramètres physiologiques pour les groupes de jeunes sédentaires (JS) et seniors sédentaires (SS).....	87
Tableau 5 : Données alimentaires pour les groupes jeunes sédentaires (JS) et seniors sédentaires (SS)	88
Tableau 6 : Paramètres physiologiques chez les groupes sédentaires (SS), actifs (SG) et sportifs (SC)	96
Tableau 7 : Données alimentaires pour les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).....	97
Tableau 8 : Corrélation entre les paramètres biochimiques et la VO_{2max} au repos et après l'exercice	102
Tableau 9 : Paramètres physiologiques des groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC).....	108
Tableau 10 : Données alimentaires pour les groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC).....	109
Tableau 11 : Paramètres biochimiques avant et après exercice chez les groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC).	111

Figure 1: Principales étapes de formation des espèces oxygénées actives (EOA) 14

Figure 2 : La chaîne respiratoire mitochondriale 16

Figure 3 : Transport des électrons du NADH,H⁺ au Coenzyme Q au niveau du complexe I de la chaîne de transport des électrons..... 17

Figure 4 : Sources principales de production des radicaux libres au niveau cellulaire..... 19

Figure 5 : Activation des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 par les radicaux libres au niveau cellulaire (D'après Sen et al, 1996). 22

Figure 6: Altérations de l'ADN par les attaques radicalaires (D'après Favier et al, 2003)..... 24

Figure 7 : Elimination de la H₂O₂ par les réactions enzymatiques combinées de la GPX et la GR..... 26

Figure 8 : Localisation des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques au niveau sanguin et musculaire (D'après Powers et al, 2008)..... 29

Figure 9 : Facteurs responsables de la production des RL chez le senior..... 36

Figure 10 : Voies impliquées dans l'augmentation des attaques radicalaires avec le vieillissement (D'après Bokov et al, 2004) 38

Figure 11 : Protocole expérimental 80

Figure 12 : Activité de la SOD au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)..... 89

Figure 13 : Activité de la GPX au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)..... 89

Figure 14 : Activité de la GR au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)..... 90

Figure 15 : Taux d'acide ascorbique et d' α-tocophérol au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS), A : acide ascorbique, B : α-tocophérol..... 90

Figure 16 : Taux de MDA au repos et après l'exercice chez les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)..... 91

Figure 17 : Activité de la SOD au repos et après l'exercice chez les groupes seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC)..... 98

Figure 18 : Activité de la GPX au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC). 98

Figure 19 : Activité de la GR (A) et du taux de l'acide ascorbique (B) avant et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC). 99

Figure 20 : Taux d'α-tocophérol au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC). 100

Figure 21 : Taux de MDA au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC)..... 101

Introduction

L'augmentation importante de l'espérance de vie entraîne un vieillissement inéluctable de la population des pays occidentaux. Le maintien des performances physiques et mentales de cette population apparaît de ce fait, comme un objectif prioritaire de santé publique. Or, avec l'âge, la fréquence des pathologies dégénératives liées au processus de vieillissement augmente.

Les recherches menées au cours des dernières décennies ont montré qu'un grand nombre de ces pathologies, parmi lesquelles le cancer, les maladies cardiovasculaires ou bien encore le déclin de la fonction immunitaire... seraient favorisées par la production de radicaux libres lorsque cette production dépasse les capacités de défenses anti-oxydantes. Ce constat s'appuie sur la théorie radicalaire du vieillissement avancée par Harman et al dès 1956. Cette théorie précise que l'avancée en âge induirait une majoration des processus oxydants responsables d'effets délétères sur les cellules à l'origine d'un vieillissement accéléré. En effet, les radicaux libres sont des espèces chimiques à très forte réactivité capables d'oxyder les protéines, l'ADN et les membranes cellulaires (lipides). La théorie radicalaire du vieillissement est issue de données montrant une implication directe entre le processus oxydatif et le phénomène du vieillissement. C'est ainsi que des études scientifiques ont rapporté une augmentation de la production des radicaux libres associée également avec un déclin des défenses antioxydantes avec l'âge (Mutlu-Türkoğlu et al, 2003 ; Bailey et al, 2010).

Dans la vie quotidienne, les activités physiques telles que la marche, les tâches ménagères, la montée d'escaliers... nécessitent une consommation d'oxygène plus importante concourant ainsi à une augmentation de la production des radicaux libres. Néanmoins, l'exercice physique pratiqué de manière régulière est un moyen efficace pour rééquilibrer la balance oxydants/antioxydants chez les seniors. En effet, la répétition des stimuli, ici en l'occurrence l'exercice physique, va provoquer des adaptations des systèmes de défense en permettant une réduction de la production de radicaux libres et/ou un renforcement du potentiel antioxydant de l'organisme. Toutefois, ces adaptations seraient liées à l'intensité et à la durée de l'activité physique pratiquée (Robertson et al, 1991 ; Vincent et al, 2002 ; Ravi Kiran et al, 2004). Ainsi, selon le niveau d'aptitude physique des sujets, il serait possible d'observer une adaptation différente des paramètres du stress oxydant chez les seniors. Il n'existe pas, à notre connaissance, des études qui se sont focalisées sur la réponse des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique aigu et à la pratique physique régulière avec le vieillissement.

Ces connaissances favoriseraient l'amélioration de la prescription des programmes d'activités physiques pour lutter contre les effets délétères du stress oxydant chez les seniors tout en préservant leur intégrité physique.

Le présent travail de thèse s'inscrit dans une logique d'amélioration des connaissances sur le rôle de l'exercice physique dans la lutte contre les effets délétères du stress oxydant avec le vieillissement. Ainsi, il vise à déterminer les réponses des marqueurs du stress oxydant à l'exercice physique aigu en fonction de l'âge et du niveau d'aptitude physique. Ce travail de thèse s'est appuyé sur la mesure des paramètres antioxydants et le niveau de peroxydation lipidique, témoin indirect du stress oxydant. Trois études ont constitué ce travail : une première étude a comparé les réponses des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique aigu chez des sujets jeunes et des seniors, une deuxième étude a comparé des sujets jeunes et des seniors ayant des niveaux différents d'aptitude physique (sédentaires vs sportifs). Ces deux premières études ont permis d'identifier les réponses des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique aigu en fonction de l'âge et du niveau d'aptitude physique. Une troisième étude a comparé trois groupes de seniors ayant différents niveaux d'aptitude physique (sédentaires, actifs, sportifs) et a visé à caractériser l'influence du niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant au repos et en réponse à l'exercice physique aigu chez la personne âgée afin de déterminer une zone cible d'entraînement permettant d'accéder au meilleur rapport bénéfice-risque de l'activité physique sur le rééquilibrage de la balance oxydants/antioxydants.

Pour introduire ces trois études dans leur contexte théorique, un premier chapitre sera consacré à la biochimie du stress oxydant. Un second chapitre détaillera l'évolution des paramètres du stress oxydant avec l'âge. Enfin, un troisième chapitre présentera les effets de l'exercice physique (aigu et chronique) et le niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune et le senior.

Première partie : Revue de
littérature

Chapitre 1 : Le stress oxydant

Le stress oxydant est classiquement défini comme l'altération de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants (Roberts et al, 2000). En d'autres termes, le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre entre la production des radicaux libres (RL) et les capacités antioxydantes de l'organisme. Un radical libre est un atome ou molécule ayant un ou plusieurs électrons non appariés sur une orbitale. Cette absence d'appariement lui confère une grande réactivité et donc une durée de vie très courte de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-6} secondes. En effet, un radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé (lipides, protéines, ADN...) (Halliwell, 1996b). Afin de contrecarrer l'action des RL, notre organisme dispose d'un système de défense : les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. Un antioxydant est une substance qui retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat oxydable : protéines, hydrates de carbones, acides gras (Dekkers et al, 1996).

1-Classification des radicaux libres

Il existe trois principales catégories de radicaux libres :

- Les espèces oxygénées actives (EOA) : comme par exemple le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\bullet}). Les EOA incluent des radicaux libres et des composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libres dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux ($HOCl$), et l'ozone (O_3).
- Les espèces azotées actives (EAA) : comme par exemple l'ion peroxydinitrite ($ONOO^{\bullet}$), le dioxyde d'azote (N_2O^{\bullet}), le monoxyde d'azote (NO^{\bullet}).
- Les espèces soufrées actives (ESA) : comme le radical thiyl (RS^{\bullet})

Les recherches s'intéressant au stress oxydatif lié à l'exercice physique mettent l'accent, la plupart du temps, sur l'étude des espèces oxygénées actives dans la mesure où les espèces azotées actives et les espèces soufrées actives peuvent être considérées comme secondaires vis à vis des EOA. En effet, celles-ci sont produites après réaction des EOA avec d'autres molécules (Giles et al, 2002).

Les principaux types et effets des radicaux libres sont présentés dans le tableau 1.

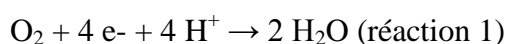
Tableau 1: Principaux types et effets des espèces réactives oxydantes

Radicaux libres	Abréviations	Effets
<u>Espèces oxygénées actives</u> Radical superoxyde	EOA $O_2^{\bullet-}$	Oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	
Radical hydroxyle	OH^{\bullet}	
Ozone Oxygène singulet	O_3 1O_2	
<u>Espèces azotées actives</u> Oxyde Nitrique ou Monoxyde d'Azote	EAA NO^{\bullet}	Oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN
Dioxyde d'azote	NO_2^{\bullet}	
Peroxynitrite	$ONOO^{\bullet-}$	
<u>Espèces Soufrées Actives</u> Radical thiyl	ESA RS^{\bullet}	Oxydation protéines Oxydation ADN Production EOA

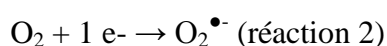
2-Formation des radicaux libres

2-1-Formation des Espèces oxygénées actives

La majeure partie de l'oxygène dans la chaîne respiratoire mitochondriale subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons, réaction 1) conduisant à la production d'eau et d'énergie. Cette réaction est catalysée par le cytochrome C (coenzyme Q), accepteur terminal d'électrons présent dans le complexe IV de la chaîne du transport des électrons.

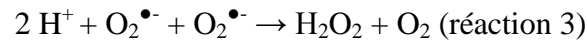


Toutefois, cette chaîne de transport laisse fuir une certaine proportion d'électrons qui vont réduire l'oxygène, mais en partie seulement. C'est ainsi qu'environ 2 % de l'oxygène subit une réduction monoélectronique (addition d'un seul électron, réaction 2) conduisant à la formation du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) (réaction 2).



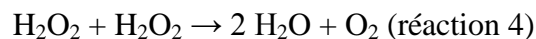
Le radical superoxyde, qui présente une certaine toxicité, est éliminé entièrement ou maintenu à un niveau de concentration basse par les enzymes superoxyde dismutases (SOD) qui catalysent sa disparition par dismutation (réaction 3)

SOD

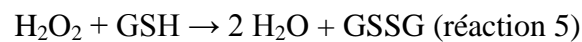


La concentration de H_2O_2 issue de la réaction 3 est régulée par des enzymes telles que la catalase et la glutathion peroxydase. La catalase accélère la réaction de dismutation de l'eau oxygénée en oxygène et en eau (réaction 4). La glutathion peroxydase (GPX) accélère la réaction d'oxydation du glutathion (GSH) par l'intermédiaire de l'eau oxygénée pour former la glutathion oxydée (GSSG) (réaction 5).

Catalase



GPX

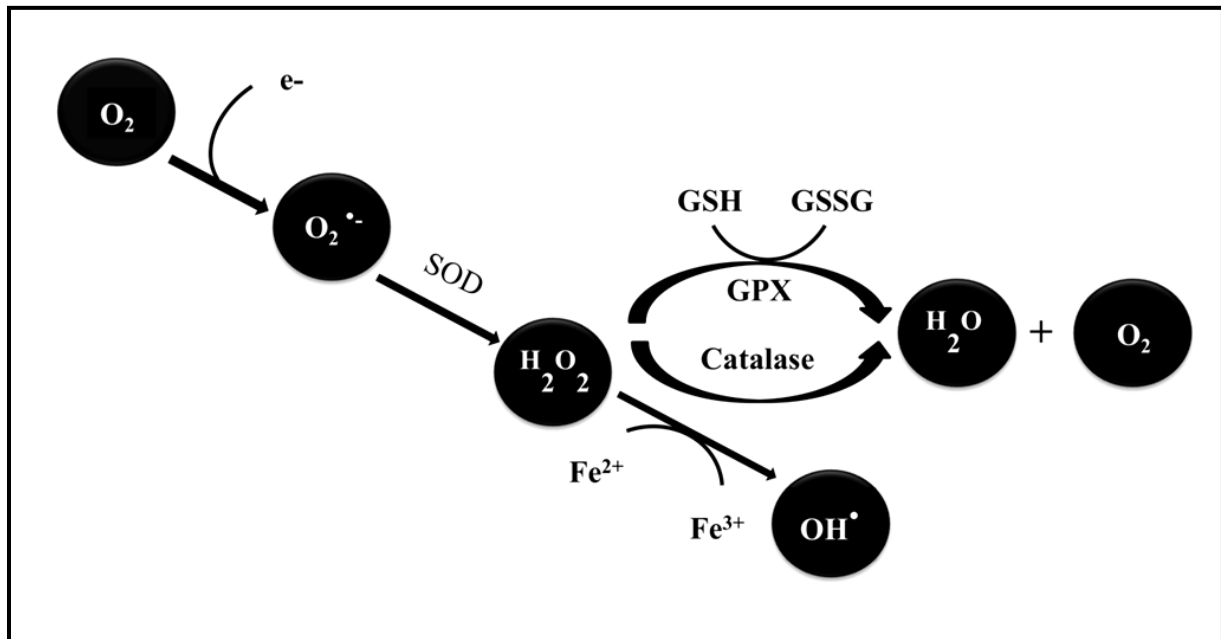


La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle OH^\bullet en présence de cations métalliques tels que Fe_2^+ selon la réaction dite de «Fenton » (réaction 6).



La figure 1 présente les principales étapes de production des EOA.

Figure 1: Principales étapes de formation des espèces oxygénées actives (EOA)



2-2-Formation des espèces azotées actives

Le NO^\bullet est synthétisé par voie enzymatique à partir d'un atome d'azote de l'acide aminé L-arginine et d'une molécule d'oxygène. Les réactions du NO^\bullet avec l'oxygène et l' $\text{O}_2^{\bullet-}$ forment respectivement le dioxyde d'azote (NO_2^\bullet) et l'anion peroxydinitrite ($\text{ONOO}^{\bullet-}$) (réaction 7 et 8). Les conséquences délétères de ces deux dérivés sont considérées comme des effets indirects du NO^\bullet (Marnett et al, 2003).



3-Source de production des radicaux libres

3-1-Sources endogènes

3-1-1-La mitochondrie

Les éléments clés dans le fonctionnement de la mitochondrie sont d'une part, les réactions enzymatiques d'oxydation des substrats et d'autre part, la chaîne du transport des électrons ou

chaîne respiratoire. L'oxydation des substrats par le cycle de Krebs ou la β -oxydation entraîne la réduction du NAD^+ en NADH et du FAD en FADH_2 . Ces intermédiaires sont appelés équivalents réducteurs et fournissent des électrons à la chaîne respiratoire. Cette dernière est composée de cinq complexes : NADH-ubiquinone oxydoréductase (complexe I), succinate déshydrogénase (complexe II), ubiquinol cytochrome C réductase (complexe III), cytochrome C oxydase (complexe IV) et ATP synthase (complexe V). Ces complexes contiennent de multiples centres d'oxydo-réduction : flavines, quinones, centres fer-soufre, hèmes et ions cuivres. Nous allons présenter dans la suite le fonctionnement de chaque complexe de la chaîne du transport des électrons.

Le complexe I : Il oxyde le NADH^+ , H^+ en NAD^+ réduisant ainsi l'ubiquinone (coenzyme Q) en coenzyme QH_2 et pompe des protons (4 H^+) de la matrice vers l'espace intermembranaire.

Le complexe II : Il oxyde le succinate en fumarate et continue à réduire le coenzyme Q en coenzyme QH_2 .

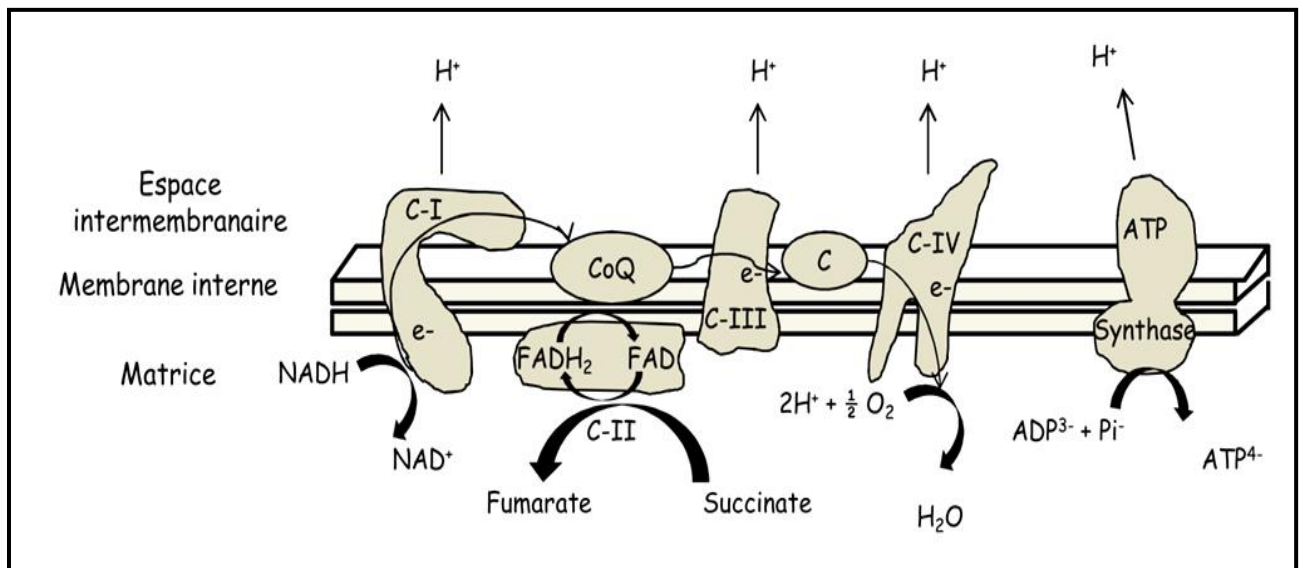
Le complexe III : Il transfère 2 électrons de QH_2 aux molécules de cytochrome C (localisé dans l'espace intermembranaire mitochondrial) entraînant ainsi la réoxydation de QH_2 . Il transfère également 2 protons à travers la membrane.

Le complexe IV : Grâce à son site de liaison avec l'oxygène, il transfère des électrons de cytochrome C à l'oxygène moléculaire pour former de l'eau. Il transfère également des protons à travers la membrane. On dit alors que le cytochrome C établit une navette des électrons du complexe III au complexe IV.

Le complexe V : Il permet le passage des protons de l'espace intermembranaire vers la matrice. Ce faisant, il récupère l'énergie que les autres enzymes de la chaîne utilisent pour accumuler les protons dans l'espace intermembranaire qui crée un gradient de protons. Cette énergie est couplée à la réaction de phosphorylation de l'ADP par un phosphate inorganique assurant ainsi la synthèse de l'ATP.

En résumé, dans la chaîne de transport des électrons, les NADH, H^+ et le FADH_2 transmettent leurs électrons au complexe I et II, respectivement. Ils sont ensuite transférés au complexe III par le coenzyme Q, capable de transporter deux électrons. Enfin, le cytochrome C transporte les électrons, un par un, du complexe III au complexe IV qui réduit O_2 en H_2O (figure 2).

Figure 2 : La chaîne respiratoire mitochondriale,



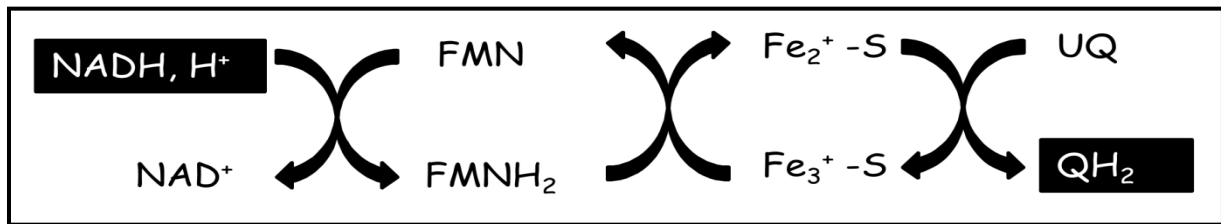
CoQ : coenzyme Q, *C* : cytochrome C

La chaîne respiratoire mitochondriale est considérée comme la première source de radicaux libres dans les organismes aérobies. Il existe deux sites précis de formation des radicaux libres : les complexes I et III.

Production des EOA par le complexe I

Le complexe I a la forme générale d'un L inversé, avec une partie hydrophobe enfouie dans la membrane et un bras vertical qui se prolonge dans la matrice mitochondriale (figure 2). Le transfert des électrons du NADH, H^+ à l'ubiquinol (QH_2) se fait à travers une chaîne de centres redox (flavines mononucléotides, plusieurs centres fer-soufre et une ubiquinone) (figure 3). Le site exact de production des EOA dans le complexe I est encore mal connu. Cependant, la majeure partie des radicaux $O_2^{\bullet-}$ produits vont dans la matrice, ce qui est en faveur d'une fuite des électrons au niveau du bras vertical de ce complexe (Kushnareva et al, 2002).

Figure 3 : Transport des électrons du NADH,H⁺ au Coenzyme Q au niveau du complexe I de la chaîne de transport des électrons.

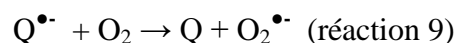


FMN : Flavine mononucléotide, Fe-S : protéine à centre fer-soufre

Production des EOA par le complexe III

Le complexe III, constitué de 10 sous-unités protéiques, renferme quatre centres redox : une protéine à centre fer-soufre, un cytochrome C et deux hèmes B (B₅₅₆ et B₅₆₂). Il comporte également deux sites de fixation pour le coenzyme Q : le Q_i qui fixe la forme oxydée du coenzyme Q (l'ubiquinone noté Q) et le Q₀ qui fixe la forme réduite (l'ubiquinol noté QH₂) (Jungbluth, 2008).

Le complexe III transporte les électrons de l'ubiquinol au cytochrome C selon un mécanisme appelé : cycle Q (Liu, 2010). Lorsqu'un ubiquinol est fixé au site Q₀, il perd un électron qui parvient au cytochrome C par l'intermédiaire de la protéine de Reiske et du cytochrome C1. L'ubiquinol est alors converti en une forme radicalaire dite semiquinonique (Q^{••}). Cette première étape est couplée au transfert de deux protons dans l'espace intermembranaire. Le deuxième électron réduit une ubiquinone fixée sur Q_i en semiquinone par l'intermédiaire des hèmes B. La semiquinone du site Q₀ est ainsi oxydée en ubiquinone. Lorsqu'un deuxième ubiquinol se fixe sur Q₀, le premier électron est transmis au cytochrome C. Le deuxième électron réduit la semiquinone du site Q_i en ubiquinol (Andreyev et al, 2005). La formation du radical superoxyde dans le complexe III est due à l'oxydation des semiquinones sur le site Q₀ par l'oxygène dissous dans la membrane (réaction 9)



3-1-2-Cytochromes P450

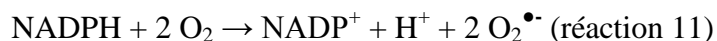
Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes qui catalysent l'hydroxylation de leur substrat (RH), en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons (réaction 10):



La majorité des CYP450 est localisée dans le réticulum endoplasmique alors que d'autres se localisent au niveau de la mitochondrie (Slaughter et al, 1995). Il existe chez l'homme de multiples isoformes des CYP450 qui sont chacune spécifique d'un ou plusieurs substrats. La réaction catalysée par le CYP450 peut parfois conduire à la formation d' $\text{O}_2^{\bullet-}$ lorsque l' O_2 subit une réduction monovalente.

3-1-3-NADPH oxydase

La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase) est une enzyme membranaire qui catalyse la réduction mono-électronique de l'oxygène en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons entraînant la formation des radicaux superoxydes (Maghzal et al, 2012) (réaction 11):

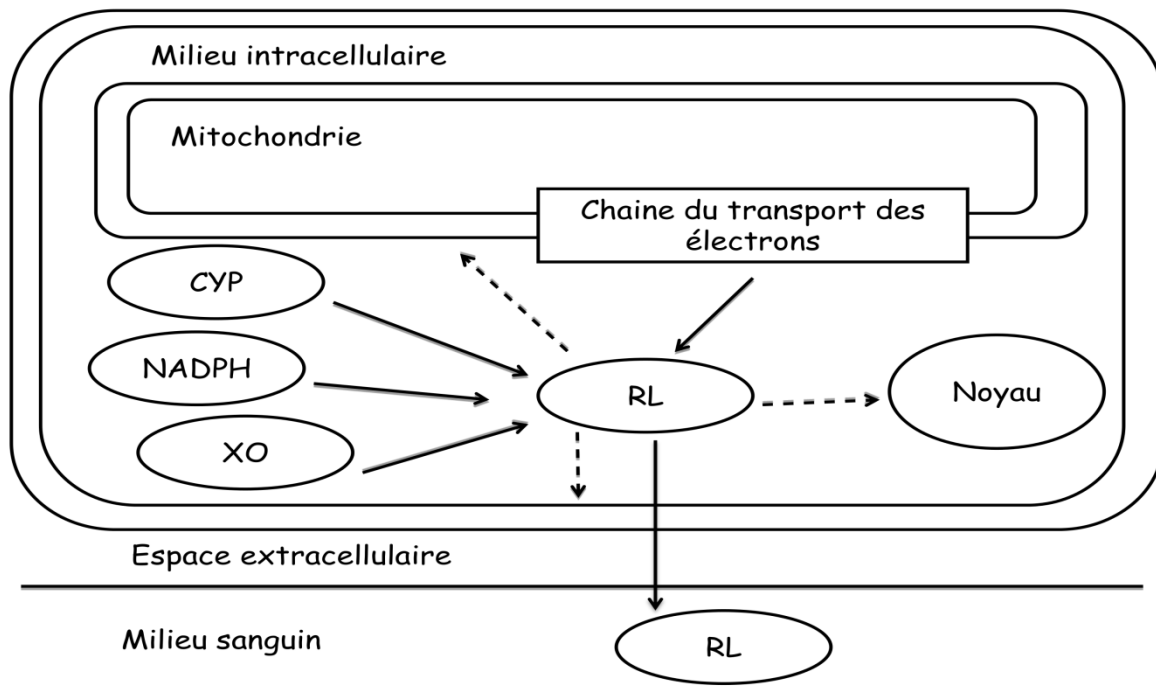


3-1-4-Xanthine oxydase (XO)

La xanthine oxydase est une enzyme qui génère des radicaux libres (RL) en réduisant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (Harrisson et al, 2002). Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales et aussi dans le foie. La localisation cellulaire de la XO est essentiellement cytoplasmique. La production des RL par la XO est faible au repos, mais elle joue un rôle important lors de l'ischémie-reperfusion (Heunks et al, 1999).

Le schéma ci-dessous présente les principales sources endogènes de production des radicaux libres (figure 4).

Figure 4 : Sources principales de production des radicaux libres au niveau cellulaire



RL : radicaux libres, *XO* : xanthine oxydase, *NADPH* : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, *CYP* : Cytochromes P450, ———> : production des RL, - - - -> : attaque radicalaire.

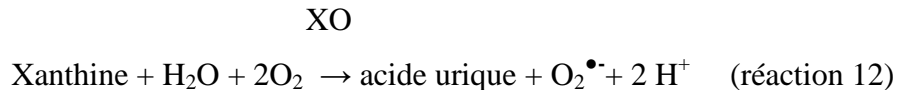
3-2-Sources exogènes

Les radicaux libres peuvent être d'origine exogènes pour lesquelles l'on peut identifier plusieurs sources (Ames et al, 1992 ; Finkel et al, 2000). Les ultraviolets et les rayonnements ionisants sont responsables de la formation de l'oxygène singulet (1O_2) (Hideg et al, 2002). Diverses toxines issues de l'environnement peuvent causer ou promouvoir la formation de radicaux libres citons entre autres les oxydes d'azotes présents dans la fumée de cigarette, les métaux toxiques (chrome, vanadium) ainsi que le fer et le cuivre issus de l'alimentation et certains composés phénolés (Valavannidis et al, 2009 ; Valko et al, 2006). Ces sources exogènes liées à l'environnement restent cependant minoritaires en comparaison des sources endogènes.

3-3-Autres sources de formations des radicaux libres

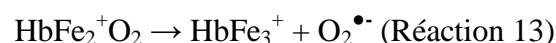
3-3-1-Production des EOA par le phénomène d'ischémie-reperfusion

Au cours de l'exercice, le flux sanguin est majoritairement porté aux muscles squelettiques actifs. Mais dans certaines conditions d'exercice (isométrique, exhaustif), le flux sanguin ne peut plus assurer sa fonction de délivrance de l'O₂ aux muscles squelettiques. A titre d'exemple, au cours d'un exercice isométrique, le débit sanguin peut diminuer par compression des capillaires sanguins due à la contraction des muscles. A l'arrêt de l'exercice, le débit sanguin délivre une grande quantité d'O₂ aux tissus qui en étaient partiellement ou totalement privés. Ce phénomène est appelé « ischémie- reperfusion ». Dans les conditions normales, la xanthine déshydrogénase (XDH) transforme la xanthine en acide urique en donnant les électrons au NADP⁺. En cas d'hypoxie, la xanthine est alors formée par le métabolisme anaérobie et la XDH est convertie en xanthine oxydase (XO). Lors de la reperfusion, il y a afflux massif d'O₂ et ainsi la XO transforme la xanthine en acide urique en donnant des électrons à O₂, ce qui conduit à la formation d'O₂^{•-} (Cooper et al, 2002) (réaction 12).



3-3-2-Formation des radicaux libres lors de l'oxydation d'hémoglobines

L'hémoglobine est une molécule qui a comme principal rôle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus de l'organisme et de transporter le gaz carbonique dans le sens inverse. Dans le globule rouge, l'oxyhémoglobine, par une réaction d'oxydation intramoléculaire spontanée, pourrait générer de la méthémoglobine et l'ion superoxyde (Wallace et al, 1982) (réaction 13).



4-Effets des radicaux libres

4-1-Effets bénéfiques

Les RL sont connus essentiellement pour leurs effets délétères, mais ils sont également indispensables au fonctionnement de notre organisme. Cependant les bienfaits des RL nécessitent de basses concentrations dans le milieu cellulaire. Ci-dessous sont présentés quelques exemples physiologiques impliquant la présence nécessaire des RL.

4-1-1-Rôle dans la contraction musculaire

Les RL sont impliqués dans le mécanisme de la contraction musculaire. Certaines études scientifiques ont montré que les RL agissent sur le couplage excitation-contraction au niveau des fibres musculaires (Close et al, 2005). Dans ce contexte, Favero et al (1995) ont montré que les radicaux H_2O_2 favorisent la libération du Ca^{2+} au niveau du réticulum sarcoplasmique et stimulent l'ouverture des canaux calciques.

4-1-2-Rôle immunitaire

Les radicaux libres jouent un rôle dans le déroulement de la réaction immunitaire. Ils sont produits par les cellules phagocytaires pour être utilisés dans la lutte contre les bactéries. La phagocytose des bactéries et des parasites par les macrophages ou les polynucléaires s'accompagne d'une production d'espèces réactives de l'oxygène si brutale et intense qu'elle est connue sous le nom de « burst oxydatif », c'est-à-dire explosion oxydative. Au sein du phagosome, l'activation de la NADPH oxydase et l'action des superoxydes dismutases (SOD) et de l'oxyde nitrique synthase (NOS) aboutissent à un mélange très corrosif de $O_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet} , H_2O_2 et $ONOOH$. Ce mélange réactionnel détruit par oxydation l'ensemble des composants bactériens (Favier et al, 2003).

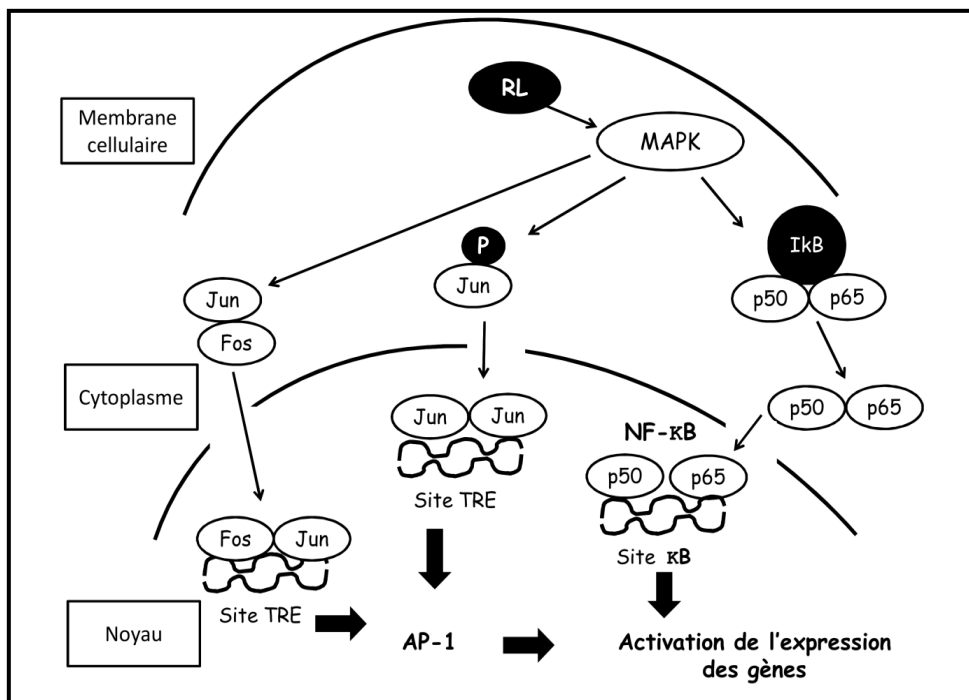
4-1-3-Rôle dans l'expression des gènes

Les RL induisent l'expression de nombreux gènes par l'intermédiaire d'une part des voies de signalisation impliquant les MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) mais aussi en agissant plus directement sur les facteurs de transcription comme l'AP-1 (Activator protein 1) et le NF-kB (Nuclear Factor kappa B) (Uchida et al, 1999 ; Moeller et al, 2004 ; Cyrne et al, 2013)

La NF- κ B est un complexe protéique constitué de deux protéines p50 et p65. En condition normale, NF- κ B est inhibé par la liaison avec I κ B (Inhibitor kappa B). Suite à un stimulus, l'inhibiteur est phosphorylé et dégradé par le protéasome libérant ainsi NF- κ B. Les RL sont des modulateurs de l'activité de NF- κ B sous certaines conditions et dans certains types de cellules. Ils agissent en augmentant la dégradation de I κ B (Figure 5) (Siomek, 2012).

AP-1 fonctionne sous forme de dimères constitués par les protéines d'oncogènes c-fos ou c-Jun. L'activation d'AP-1 se fait par l'intermédiaire des MAP kinases JNK (c-Jun-N-terminal kinase). Les RL augmentent l'activité de JNK qui phosphoryle les résidus sérines du domaine de trans-activation de c-Jun. L'activité d'AP-1 est également régulée par les RL au travers des résidus cystéines situés dans son domaine de fixation à l'ADN (figure 5) (Sen et al, 1996). La liaison d'AP-1 à sa séquence-cible d'ADN permet, lorsque la cystéine de la protéine Jun est réduite par les RL, la transcription de nombreux gènes stimulant l'expression de la plupart des antioxydants cellulaires (Abate et al, 1990).

Figure 5 : Activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 par les radicaux libres au niveau cellulaire (D'après Sen et al, 1996).



P : protéine, Fos : protéine c-Fos, Jun : protéine c-Jun, TRE : site tetradecanoylphorbol-acetate

4-2-Effets délétères

4-2-1-Oxydation de l'ADN

Les attaques radicalaires de l'ADN peuvent être classées en cinq catégories selon le type de dommages causés (figure 6) :

- Les modifications des bases azotées en particulier la guanine. Cela entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN (Halliwell, 1999),

- La formation de sites abasiques due à la rupture de la liaison N-glycosidique entre le désoxyribose et la base azotée (Kryston et al, 1999),

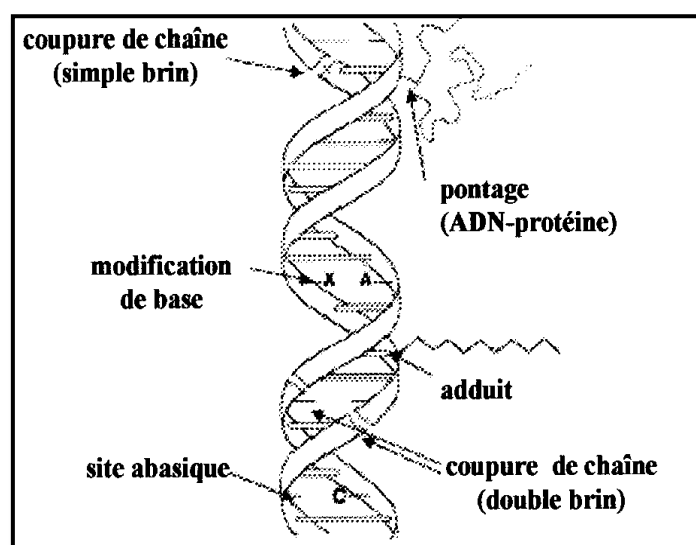
- Les coupures des brins résultant essentiellement d'une déshydrogénation du désoxyribose,

- La formation d'adduits due aux aldéhydes issus de la peroxydation lipidique en particulier le 4-hydroxy-2-nonéal (4-HNE) et la malondialdéhyde (MDA) (Marnett, 1999)

- Les pontages ADN-protéines : les RL peuvent agir indirectement en attaquant les protéines qui sont en contact de l'ADN : histones, enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription ... Les protéines oxydées réagissent alors avec l'ADN formant des pontages ADN-protéines (Oleinick et al, 1987).

Les conséquences des RL sur l'ADN peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire (Dizdaroglu et al, 2002 ; 2012 ; Cooke et al, 2003).

Figure 6: Altérations de l'ADN par les attaques radicalaires (D'après Favier et al, 2003)



4-2-2-Oxydation des protéines

Les modifications des protéines par les RL provoquent l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine (Levine et al, 1990). L'oxydation des protéines peut avoir lieu à deux niveaux différents : celui qui casse les liaisons peptidiques et modifie la chaîne peptidique et celui qui modifie les peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique (exemple : 4-HNE). Ces modifications conduisent à une altération structurale des protéines dont les conséquences sont majeures : perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases... (Stadtman et al, 2000).

4-2-3-Oxydation des lipides

L'oxydation des lipides ou peroxydation lipidique, correspond à la détérioration oxydative de doubles liaisons d'acides gras insaturés que l'on trouve dans les acides gras polyinsaturés (AGPI). Ceux-ci pourraient subir des attaques radicalaires et génèrent des peroxydes lipidiques qui sont eux même très réactifs. On distingue 2 formes d'oxydation des AGPI : la forme enzymatique et la forme non enzymatique. L'oxydation non enzymatique des AGPI se fait soit par auto-oxydation par l'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ (Porter et al, 1995), soit par photo-oxydation par l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ (Girotti et al, 1990). L'oxydation enzymatique des AGPI est assurée par deux enzymes qui sont la lipoxygénase et la cyclooxygénase (Yamamoto, 1991).

L'oxydation des lipides, en particulier des résidus d'acides gras polyinsaturés, conduit à la formation de produits primaires : peroxydes, radicaux libres, diènes conjugués très instables et rapidement décomposés en produits secondaires (aldéhydes, alcools, cétones). Au niveau cellulaire, tous les composants de la cellule sont touchés et tout particulièrement les membranes plasmique, mitochondriale et lysosomale. La peroxydation lipidique induit ainsi une perturbation dans la structure et la composition de la membrane cellulaire qui se manifeste le plus souvent par une augmentation de la perméabilité membranaire.

5-Les défenses antioxydantes

D'après Halliwell (1996a), les mécanismes d'action d'un antioxydant peuvent comprendre :

- Le piégeage direct des RL
- L'inhibition des enzymes responsables de la production des RL
- La protection par les systèmes de défense antioxydants

Nous allons détailler dans cette partie les différents types d'antioxydants ainsi que leurs actions sur les RL.

5-1-Antioxydants endogènes

5-1-1-Antioxydants enzymatiques

5-1-1-1- Superoxyde dismutase

La SOD assure l'élimination de l'anion supersoxyde, première espèce toxique formée à partir de l'oxygène. Elle assure ainsi la première ligne de défense contre le stress oxydant. La SOD a besoin d'oligo-éléments comme le cuivre et le zinc (Cu-ZnSOD présente dans le cytosol) ou le manganèse (MnSOD présente dans la mitochondrie) pour fonctionner correctement. La SOD existe aussi dans le milieu extracellulaire (Fridovich, 1995). Des valeurs basses en SOD peuvent s'expliquer par des taux faibles en oligoéléments bien qu'il n'existe pas de corrélation absolue entre les concentrations de SOD et ceux-ci (Rukgauer et al, 2001).

5-1-1-2-Glutathion peroxydase et glutathion réductase

La GPX est une enzyme séléno-dépendante, dont il existe plusieurs isoformes, réparties différemment dans la cellule. Elle catalyse la réaction de transformation des H_2O_2 . Cette réaction met en jeu une molécule antioxydante non enzymatique, le glutathion, sous sa forme réduite GSH. En réalité, 2 molécules de GSH sont nécessaires pour former la forme oxydée du glutathion à savoir le glutathion disulfide (GSSG) (figure 7). La glutathion réductase (GR) a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons (Maddipati et al, 1987). La GR est chargée de réduire le glutathion qui a été oxydé par les nombreux processus cellulaires. Elle utilise l'oxydation du NADPH en $NADP^+$ pour réduire le GSSG, suivant la réaction (réaction 15):

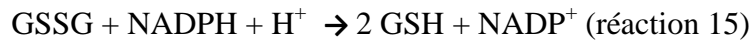
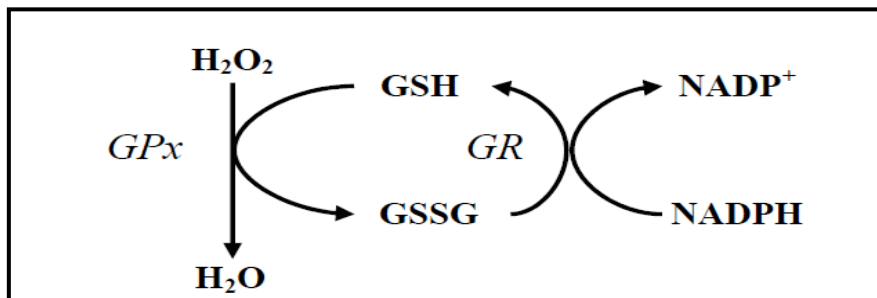


Figure 7 : Elimination de la H_2O_2 par les réactions enzymatiques combinées de la GPX et la GR



5-1-1-3-Catalase

La catalase est également responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPX, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque la teneur en peroxyde d'hydrogène est élevée (Matés, 2000). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

5-1-2-Antioxydants non enzymatiques

5-1-2-1-Le glutathion réduit (GSH)

Le GSH peut agir directement avec les RL mais il est essentiellement utilisé comme substrat par la GPX pour l'élimination des H₂O₂. Lors d'un stress oxydant, le taux de GSH généralement diminue. Pour cela, il est important d'évaluer le glutathion oxydé (GSSG) et le rapport GSH/GSSG afin d'avoir une idée plus précise sur le fonctionnement de cet antioxydant (Hellsten et al, 2001). En effet, une diminution du ratio GSH/GSSG est en faveur d'une réaction des défenses antioxydantes pour l'élimination des RL.

5-1-2-2-L'acide urique

Il s'agit d'un produit issu du catabolisme des bases puriques. L'acide urique, présent à des concentrations beaucoup plus élevées que l'acide ascorbique, apporte les deux tiers de la capacité antioxydante du plasma (Johnson et al, 2009). Il représente en effet à lui seul 60% de l'activité antioxydante mais plus de 80 % en considérant la somme des concentrations de deux acides ascorbique et urique (Whitehead et al, 1992). En cas de stress oxydant, la concentration de l'acide urique augmente, en particulier lors de phénomène d'ischémie-reperfusion. En effet, les xanthines oxydases formées lors du phénomène d'ischémie-reperfusion produisent des RL et provoquent une transformation des hypoxanthines, en xanthine et acide urique (Glantzounis et al, 2005).

5-2-Antioxydants exogènes

5-2-1-Vitamine E

La vitamine E est l'antioxydant liposoluble qui a la plus grande concentration molaire cellulaire. On ne dénombre pas moins de huit formes de vitamine E dont la plus active est l'alpha-tocophérol (Meydani, 1995). Elle permet de diminuer la peroxydation lipidique dans la membrane cellulaire et au sein du cholestérol (LDL) (Meydani et al, 1993). Elle agit en neutralisant les radicaux libres, devenant elle même un radical non toxique selon la réaction (réaction 16) :



Le tocophérol porteur d'un radical peut réagir avec un nouveau radical libre pour former une espèce neutre, ou être régénéré par la vitamine C.

5-2-2-Vitamine C

Cette vitamine n'est pas synthétisée par l'organisme. Sa concentration dépend en grande partie de l'alimentation. Elle joue un rôle important dans la protection de divers substrats biologiques comme l'ADN, les protéines et les acides gras. Lors de son oxydation en acide déshydroascorbique, elle passe à une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyle) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E (Evans, 2000).

5-2-3-Caroténoïdes

Ils sont majoritairement représentés par le β -carotène, appelée aussi « pro-vitamine A ». La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singlet et ainsi empêchent l'oxydation de plusieurs substrats comme les acides gras polyinsaturés (Di Mascio et al, 1991).

5-3-Autres antioxydants

5-3-1-Le Coenzyme Q10 et cytochrome C

L'ubiquinone ou Q10 est connu pour son rôle dans la production de l'énergie au niveau de la mitochondrie. Il agit sous sa forme réduite "ubiquinol" comme antioxydant (Stocker et al, 1991). L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliqué dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les RL (Frei et al, 1990).

Le cytochrome C présent dans l'espace intermembranaire joue un rôle de détoxification en captant l'électron libre d' $O_2^{\bullet-}$ produit au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du cytochrome C oxydé et de l'eau (Pereverzev et al, 2003).

5-3-2-Flavonoïdes

Ils font partie de la famille des polyphénols. In vitro, les flavonoïdes peuvent inhiber la lipoperoxydation (notamment des LDL) et piéger des RL tels que OH^{\bullet} , NO_3^- , et anion hypochlorite (HClO) (Rice-Evans et al, 1996 ; Halliwell et al, 2007). In vivo, leur action antioxydante n'est pas encore bien établie. Cependant, certaines études ont montré un effet économisant des flavonoïdes sur la vitamine E et le β -carotène (Halliwell, 2007).

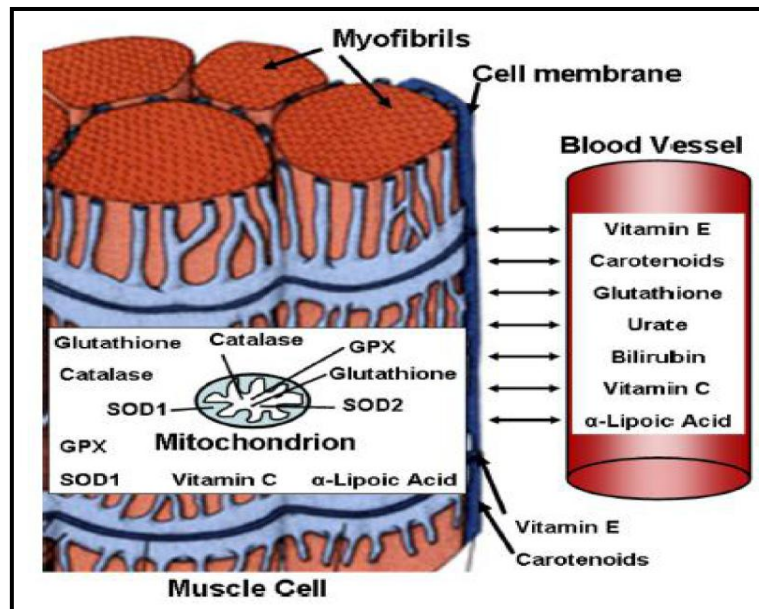
5-3-3-Les protéines de stress HSP (Heat Shock Protein)

Les protéines de stress HSP sont connues par leur rôle cytoprotecteur. Elles prennent en charge les protéines dénaturées (participant ainsi à la restauration de la fonction de ces protéines) et également les protéines en cours de maturation (participation à leur synthèse, à leur importation vers le réticulum endoplasmique et la mitochondrie). La synthèse des HSP pourrait ainsi compléter les capacités de défenses antioxydantes lorsque les protéines intracellulaires sont endommagées par les RL (Smolka et al, 2000).

5-3-4-Capacité antioxydante totale

C'est la capacité que possède le sang complet ou le plasma à inhiber la production des RL dans l'organisme. Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer cette capacité (voir paragraphe 6-3). La mesure de la capacité antioxydante totale au niveau du plasma (capacité à piéger les radicaux libres), souvent utilisée, n'est pas forcément représentative du pouvoir antioxydant au sein des tissus (Sies, 2007). La localisation des différents antioxydants enzymatiques et non enzymatiques au niveau sanguin et musculaire est représentée à la figure 8.

Figure 8 : Localisation des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques au niveau sanguin et musculaire (D'après Powers et al, 2008)



6-Evaluation du stress oxydant

Le stress oxydant peut être évalué par trois grandes voies d'approches (Kohen et al, 2002) :

- la mesure de la production des RL
- la mesure des paramètres antioxydants
- la mesure des marqueurs du dommage radicalaire (protéines, lipides et acides nucléiques).

6-1-Mesure directe des radicaux libres

Les RL les plus évalués dans la littérature sont les EOA. La production des EOA peut être révélée selon des méthodes directes. La technique de résonance paramagnétique électronique est une méthode spectroscopique directe qui permet la mesure des EOA (Ashton et al, 1998). Cette mesure des EOA peut être faite *in vitro* ou *in vivo*. Toutefois, en raison de la toxicité des produits utilisés, la mesure *in vivo* ne peut être utilisable que chez l'animal. Dans la technique résonance paramagnétique électronique, des échantillons de sang sont collectés dans des tubes contenant un agent dit "spin trap". Le «le spin trap » est utilisé pour augmenter la durée de vie des radicaux libres. La réaction des radicaux libres avec le « spin trap » donne un produit radicalaire d'une durée de vie plus longue permettant une détection par la résonance paramagnétique électronique (Finaud et al, 2006).

Une autre méthode permet de mesurer la lumière produite par la décomposition de radicaux libres. Il s'agit de la chimiluminescence. En pratique, cette méthode mesure plutôt la lumière produite par réaction des radicaux libres avec des sondes lucigéniques comme le luminol ou la lucigénine, mais beaucoup d'interférences dues à la présence d'acide urique ou de peroxydes sont possibles rendant aléatoire l'exploitation des résultats (Favier et al, 2003).

6-2-Mesure des dommages radicalaires

6-2-1-Mesure de la peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est l'effet le plus anciennement connu des effets des radicaux libres et le plus simple à mesurer lors de l'étude du stress oxydant. Un certain nombre de produits de dégradation des lipides et des lipoprotéines peut se retrouver après une peroxydation. Dans le cadre de l'étude du stress oxydant, les diènes conjugués et les aldéhydes sont les paramètres les plus importants dans le sang (Moore et al, 1998).

Les diènes conjugués

Les diènes conjugués formés à partir de l'oxydation des AGPI, absorbent le rayonnement ultraviolet avec un maximum d'absorbance situé à 234 nm par la technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP). Cette mesure est souvent utilisée comme indice de peroxydation lipidique (Lengyel et al, 2003). Toutefois, les diènes conjugués peuvent être produits par le métabolisme des acides gras dans des circonstances autres que celle de la peroxydation lipidique, d'où le manque de spécificité qui leur est reproché (Halliwell, 1999a).

Les aldéhydes

Le dosage le plus utilisé est le dosage de la malondialdéhyde. Elle peut être dosée spécifiquement (dosage de la MDA) en utilisant la technique CLHP avec détection fluorimétrique (Richard et al, 1992). La MDA pourrait aussi être déterminé indirectement à partir du dosage d'autres aldéhydes : c'est ce qu'on appelle le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) (Del Rio et al, 2005). En pratique, cette méthode repose sur la formation en milieu acide et à chaud entre la malondialdéhyde et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA), d'un pigment absorbant à 532 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol. La réaction colorée, observée avec l'acide thiobarbiturique, mesure non seulement la MDA préexistant, mais également les peroxydes lipidiques, les produits d'auto-oxydation des acides gras et d'autres substances qui donnent naissance à la MDA (Gutteridge et al, 1974). La détermination du TBARS apparaît comme un test donnant des résultats globaux de la peroxydation lipidique, tandis que le dosage spécifique de la MDA concerne l'une des molécules finales formée au cours du stress oxydant (Lefèvre et al, 1998).

Dans le cadre de la peroxydation lipidique, d'autres paramètres peuvent être étudiés comme la mesure des LDL oxydées, la F₂-isoprostane (Lefèvre et al, 1998) ou bien le 4-hydroxynonéal (4-HNE) (Favier, 1997).

6-2-2-Mesure de l'oxydation des protéines

Les protéines peuvent également être la cible de réactions radicalaires ou oxydatives et subir des modifications sous l'action des RL qui peuvent se manifester par l'apparition de groupements carbonylés. En pratique, la détection des groupements carbonylés au niveau des

protéines oxydées se fait par réaction avec le dinitrophényl hydrazine (DNPH). En présence du DNPH, les dérivés carbonylés peuvent être dosés dans les échantillons biologiques par spectrophotométrie, CLHP, ou grâce à l'utilisation d'anticorps mono-ou polyclonaux (Levine et al, 1994). La détermination de ces dérivés est assez délicate à mettre en œuvre du fait de nombreuses manipulations à effectuer. Il est également possible de mesurer par CLHP et détection électrochimique coulométrique, les acides aminés modifiés des protéines sériques : hydroxyvaline, ortho-hydroxytyrosine, bityrosine, nitrotyrosine (Dalle-Donne, 2003).

6-2-3-Mesure de l'oxydation de l'ADN

Les dérivés de réaction des radicaux libres avec l'ADN sont très nombreux : glycol de thymine, 8-hydroxyguanine, 8-hydroxy-adénine, formamido-pyrimidine, 5-hydroxyméthyl-uracil, cytosine-glycol (Favier, 1997). Ces dérivés sont mesurables dans l'urine par CG-MS en fragmentométrie de masse (Gas Chromatography-Mass Spectrometer) ou par CLHP avec détection électrochimique (Faure et al, 1993). Les méthodes qui permettent de mesurer ces dérivés sont lourdes ce qui en limite l'intérêt en biologie clinique (Cadet et al, 1992).

6-3-Evaluation de l'activité antioxydante

Le plasma humain est riche en antioxydants de petites tailles de type hydrophyle (acide urique, acide ascorbique, glutathion, bilirubine) et lipophile (α -tocophérol, rétinol, β -carotène, ubiquinone). Les globules rouges sont par contre très riches en enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx). Les antioxydants de petits poids moléculaires sont facilement dosables en routine par des méthodes spectrophotométriques (acide ascorbique, glutathion) et HPLC (ubiquinone, vitamines A et E, β -carotène). Depuis quelques années, il existe des kits de dosage spécifiques permettant la mesure en routine de la SOD et de la GPx dans les globules rouges (Pincemail et al, 1999). Tout récemment, il a été commercialisé un premier dosage immunologique permettant l'analyse en routine de la glutathion peroxydase plasmatique.

Concernant la capacité totale antioxydante, plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer cette capacité. Les plus connues sont la méthode ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), la méthode TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity), le test au DPPH (Diphényl-Picryl Hydrazine), le TRAP (Total Antioxidant Trapping Parameter). Le pouvoir

réducteur des antioxydants peut être aussi estimé par la méthode de FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma).

Après avoir analysé les aspects biochimiques du stress oxydant, nous allons entamer dans les chapitres qui suivent l'évolution des paramètres du stress oxydant en fonction de l'âge, en réponse à l'exercice physique et selon le niveau d'aptitude physique des sujets.

Chapitre 2 : Stress oxydant et vieillissement

Parmi les théories qui expliquent le vieillissement, on distingue la théorie radicalaire avancée par Harman dès 1956. Selon cette théorie, le vieillissement résulterait de l'accumulation des dommages radicalaires avec l'avancée en âge. Selon cette théorie, 3 mécanismes seraient à l'origine du vieillissement: une augmentation de la production des radicaux libres, une baisse de la capacité à neutraliser les radicaux libres (défense antioxydante) et une baisse dans la capacité à réparer les dommages radicalaires avec l'avancée de l'âge.

1-Effets du vieillissement sur la production des radicaux libres

Les études qui se sont intéressées à la production des RL chez les séniors sont rares du fait de leur durée de vie très courte et de la difficulté qui s'ensuit de leurs mesures. Quelques études réalisées chez l'humain ont démontré que la production des RL augmente avec l'âge. Martins Chaves et al (2003) et Bailey et al (2010) ont noté des niveaux élevés de RL chez des seniors en comparaison avec des sujets jeunes dans différents compartiments de mesure (sang, cellule musculaire). Les auteurs ont expliqué cette hausse de la production des RL par une altération au niveau du fonctionnement de la chaîne du transport des électrons avec l'âge. En effet, il a été démontré que le vieillissement agit sur les facteurs de production des radicaux libres au niveau de la mitochondrie. Parmi ces facteurs, on distingue le potentiel membranaire de la mitochondrie ($\Delta\psi$), le calcium intercellulaire (Ca^{2+}) et l'oxyde nitrique (NO) ainsi que le potentiel antioxydant mitochondrial (Zhang et al, 2007).

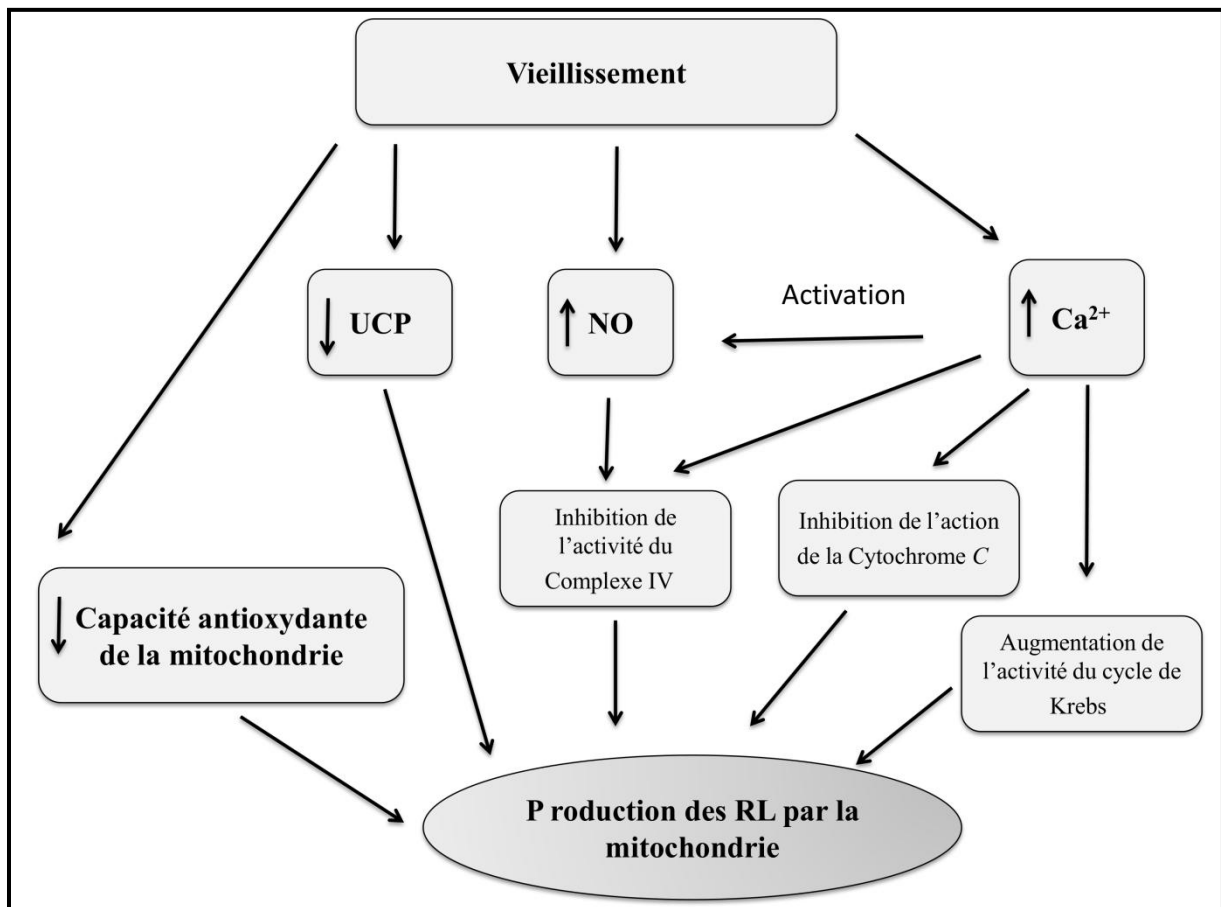
- En ce qui concerne le potentiel membranaire mitochondrial, des études récentes ont montré que la production des radicaux libres au niveau de la mitochondrie dépend du $\Delta\psi$. Un niveau élevé de $\Delta\psi$ est en faveur d'une augmentation de production des RL, particulièrement au niveau du complexe III de la chaîne du transport des électrons (Zhang et al, 2007). En effet, le $\Delta\psi$ est contrôlé en partie par les protéines découplantes (UCP) dont le rôle principal est de faciliter le retour des protons vers la matrice mitochondriale (Divakaruni et al, 2011). Une déficience au niveau des UCP observée avec l'avancée en âge pourrait expliquer l'augmentation de la production des RL chez les sujets âgés (Asami et al, 2008). En effet, un mauvais fonctionnement des UCP induit une accumulation des protons au niveau de l'espace inter-membranaire et ainsi ralentit le transport des électrons à travers les complexes de la chaîne du transport des électrons. Un tel ralentissement favoriserait la production du radical $\text{O}_2^{\bullet-}$ (Fink et al, 2005).

- Le deuxième facteur qui pourrait agir sur la production des RL au niveau de la mitochondrie est le Ca^{2+} intracellulaire. Zhang et al (2007) ont noté qu'une concentration élevée du Ca^{2+} mitochondrial augmenterait la production des RL à travers 3 trois mécanismes: 1) Le Ca^{2+} stimule l'activité du cycle de Krebs ce qui fournit plus d'électrons pour la chaîne du transport des électrons, 2) Le Ca^{2+} stimule la production du NO par la NO synthase ce qui inhibe le fonctionnement du complexe IV et ainsi ralentit le passage des électrons entre les complexes de la chaîne du transport des électrons, 3) le Ca^{2+} dissocie la cytochrome C de la membrane interne de la mitochondrie et l'envoie dans l'espace intermembranaire. De telles actions du calcium réduiraient le potentiel antioxydant de la mitochondrie et ainsi favoriserait la production des RL (Zhao et al, 2003). L'hypothèse du Ca^{2+} intracellulaire contribuant à l'augmentation de la production des RL serait valable chez les seniors dans la mesure où des études récentes ont démontré un niveau élevé du Ca^{2+} intracellulaire avec l'avancée en âge (Mather et al, 2000; Petrosillo et al, 2010).

- Le 3^{ème} facteur concerne l'action du NO. Il a été démontré que le NO pourrait inhiber l'activité du complexe IV au niveau de la mitochondrie et ainsi favoriser la production des RL (Cassina et al, 1996). Une étude menée par Martins Chaves et al, (2000) s'intéressant à l'évolution de la production des RL avec l'âge, a montré une augmentation du NO avec le vieillissement, ce qui favoriserait la production des RL au niveau de la mitochondrie.

- Le 4^{ème} facteur est la diminution du potentiel antioxydant de la mitochondrie avec l'âge. Dans ce sens, des expérimentations réalisées chez des rats ont démontré une faible activité de la MnSOD chez des rats âgés en comparaison avec des rats jeunes (Tian et al, 1998 ; Lustragen et al, 2011). Une telle chute au niveau de la capacité à piéger les RL avec l'âge pourrait faciliter une quantité plus élevée de ces derniers chez les sujets âgés. La figure 9 résume les principaux facteurs agissant sur la production des RL au niveau de la mitochondrie avec l'âge.

Figure 9 : Facteurs responsables de la production des RL chez le senior



2-Effets de l'âge sur les marqueurs de dommages radicalaires

Afin d'éviter la difficulté technique de la mesure directe des radicaux libres, il est possible d'évaluer des marqueurs de dommages radicalaires qui peuvent donner des indications sur la production des RL. Parmi ces marqueurs, on peut citer la MDA, F₂-isoprostane, 8-OHdG, protéines carbonylées (PC), diènes conjugués (DC) et les hydroperoxydes lipidiques (LOOH).

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter l'évolution des marqueurs du dommage radicalaire avec l'âge. Par la suite, nous présenterons les facteurs qui pourraient être à l'origine de cette évolution avec l'âge.

Regardant l'effet de l'âge sur les marqueurs de peroxydation lipidique, plusieurs auteurs ont noté que les taux de MDA, F₂-isoprostane, DC et LOOH augmentent avec le vieillissement

(Rondanelli et al, 1997 ; Balkan et al, 2002 ; Multu-Turkoglu et al, 2003 ; Akila et al, 2007 ; Nikolaidis et al, 2013).

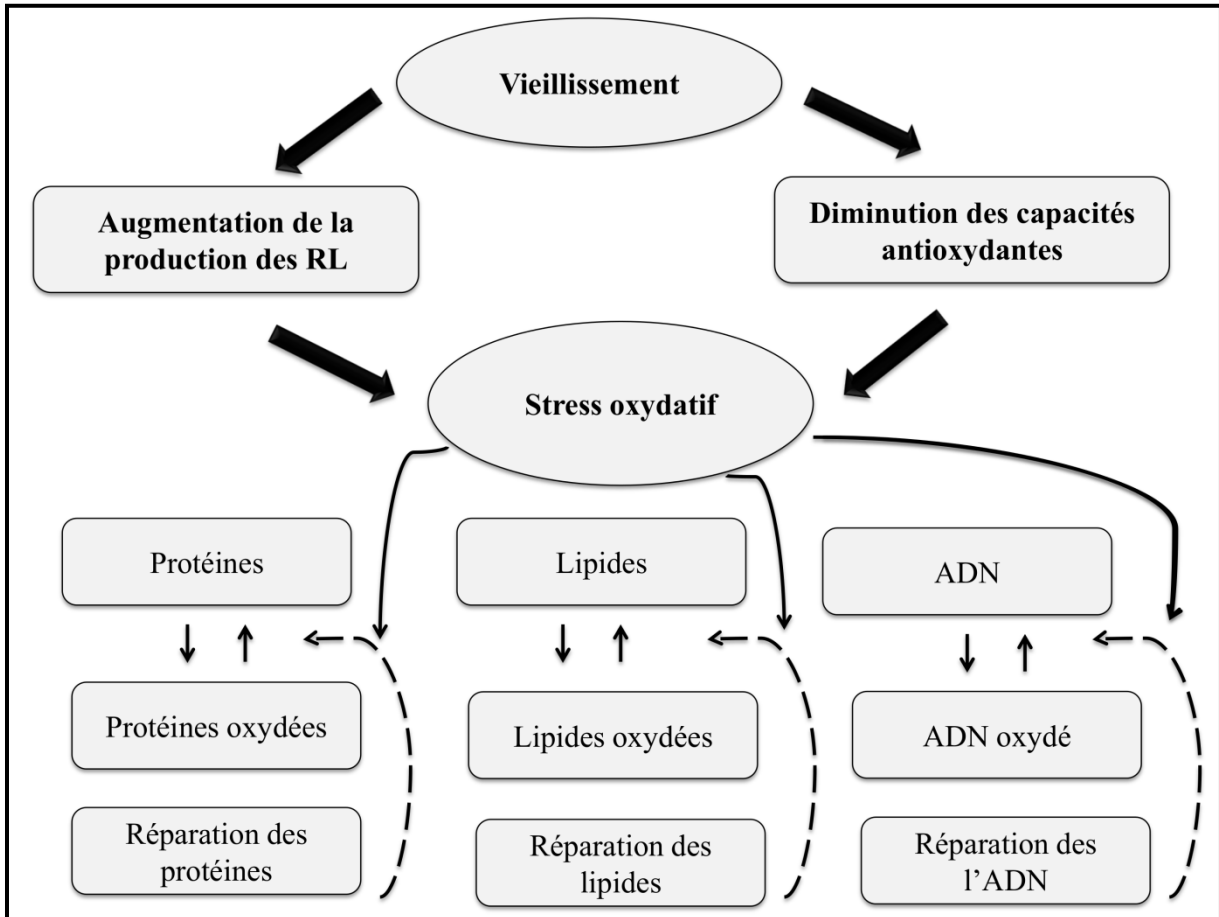
Dans le même sens, la plupart des études qui se sont intéressées aux effets de l'âge sur les marqueurs d'oxydation des protéines sont en faveur d'une augmentation du taux de PC avec l'âge (Multu-Turkoglu et al, 2003 ; Barreiro et al, 2006). Les travaux de la littérature concernant les dommages radicalaires de l'ADN liés au vieillissement ont étudié essentiellement le 8-OHdG connu comme un marqueur de l'oxydation de l'ADN. La plupart de ces études n'ont pas relevé de variation du taux de 8-OHdG avec l'âge, d'où l'hypothèse que ce marqueur est peu sensible aux effets de l'âge (Sacheck et al, 2003).

D'une manière générale, d'après les travaux cités ci-dessus, nous pouvons affirmer que les attaques radicalaires sont plus marquées chez la personne âgée en vue de plusieurs changements au niveau de la balance oxydants/antioxydants avec l'âge. Ces résultats peuvent être expliqués soit i) par une hausse de production des radicaux libres chez les seniors, ii) soit par une baisse de la capacité à réparer les dommages radicalaires, iii) soit par une baisse de la défense antioxydante avec l'âge ; i) concernant la production des RL chez le senior, comme nous l'avons décrit dans un paragraphe précédent (paragraphe 1, page 34), il a été démontré que le vieillissement est accompagné par une augmentation de la production des RL et les facteurs contribuant à ce phénomène ont déjà été expliqués ; ii) les études portant sur la capacité à réparer les dommages radicalaires ont noté une diminution progressive de cette capacité avec l'avancée en âge (Davies et al, 2000 ; Friguet et al, 2006). Ce phénomène résulterait d'une altération des voies responsables de la régénération ou bien de remplacement des composants attaqués par les RL. Un tel phénomène connu sous le nom de « repair/turnover of oxidative damage » rend les dommages radicalaires définitifs et irréversibles chez le senior ; iii) de nombreuses études s'intéressant à l'évolution de la capacité antioxydante avec l'âge ont noté une chute de cette capacité chez le senior ce qui favoriserait l'augmentation des dommages radicalaires. Les mécanismes responsables de la chute des défenses antioxydantes avec l'âge seront abordés dans le paragraphe suivant (paragraphe 3, page 28).

Pour résumer, Bokov et al (2004) proposent un schéma expliquant les différentes voies impliquées dans l'augmentation des attaques radicalaires avec le vieillissement (figure 10). Selon ces auteurs, l'augmentation de la production des RL, associée à une baisse des défenses antioxydantes avec l'âge, induisent un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants. Ce

déséquilibre a un double effet : 1) il favorise les attaques radicalaires, 2) il inhibe les mécanismes de réparation et du remplacement des composants attaqués par les RL.

Figure 10 : Voies impliquées dans l'augmentation des attaques radicalaires avec le vieillissement (D'après Bokov et al, 2004)



-----> : mécanismes de réparation, —> : inhibition des mécanismes de réparation

3-Effets de l'âge sur les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques

Certaines hypothèses renvoient le déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants chez le senior à une chute au niveau des capacités antioxydantes qui s'installent progressivement avec l'âge. Néanmoins, les résultats des études s'intéressant à l'évolution de la capacité antioxydante avec l'âge ne supportent pas toujours ces hypothèses. En effet, certains travaux montrent un déclin des capacités antioxydantes, d'autres ne relèvent pas de variation avec

l'âge, alors que d'autres démontrent une augmentation des capacités antioxydantes chez des sujets âgés. Ce dernier résultat est toutefois plutôt marginal.

Concernant la SOD, la plupart des études est en faveur d'une diminution de l'activité de cette enzyme avec l'âge au niveau érythrocytaire (Guemouri et al, 1991 ; Ceballos-Pecot et al, 1992 ; Andersen et al, 1997). A notre connaissance, une seule étude menée par Pansarasa et al (1999) a relevé des valeurs élevées de l'activité de la SOD au niveau musculaire chez des seniors âgées de plus de 75 ans en comparaison avec des sujets jeunes. Cette diversité au niveau des résultats peut être renvoyée à la différence du compartiment de mesure. En plus, l'activité de la SOD au niveau sanguin pourrait être liée à l'action de plusieurs organes tels que le foie et le cœur (Bloomer et al, 2005). Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse que le vieillissement induit une diminution de l'activité de la SOD au niveau sanguin qui pourrait être due à une baisse de la capacité à synthétiser cette enzyme au niveau de différents organes (foie, cœur).

Les résultats d'études portant sur l'effet de l'âge et l'activité de la GPX sont ambigus et diversifiés. Certaines études ont noté une baisse de l'activité de la GPX avec l'âge au niveau érythrocytaire (Rondanelli et al, 1997 ; Guemouri et al, 1991 ; Ceballos-Picot et al, 1992). D'autres études n'ont pas relevé de différence entre des seniors et des sujets jeunes (Pansarasa et al, 1999 ; Andersen et al, 1997 ; Habif et al, 2001) au niveau érythrocytaire et musculaire. Une seule étude d'Inal et al (2001) a noté en revanche une augmentation de l'activité de la GPX avec l'âge. Il n'existe pas d'explication claire pour cette diversité au niveau des résultats. Cependant, la différence interindividuelle des participants à chaque étude (sujets sédentaires vs actifs, plage d'âge très vaste : 41 à 97 ans) pourrait être à l'origine de la diversité des résultats entre les études.

Concernant la GR, la plupart des études sont en faveur d'une diminution de l'activité de cette enzyme avec l'âge (Anderson et al, 1997 ; Ceballos-Picot et al, 1992) au niveau érythrocytaire. Ce résultat s'expliquerait par une augmentation de la production du radical H_2O_2 et/ou une baisse de l'activité de la GPX avec l'âge (la GR et la GPX fonctionnent ensemble pour neutraliser le radical H_2O_2). Une seule étude menée par Habif et al (2001) n'a pas relevé de variation de l'activité de la GR avec l'âge. Les études sur l'effet de l'âge sur l'activité de la GR sont rares, et il est difficile de tirer des conclusions certaines sur ce paramètre vu que son activité est liée à celle de la GPX et de la GSH.

Pansarasa et al (1999) et Andersen et al (1997) n'ont pas relevé de variation au niveau de l'activité de la CAT avec l'âge au niveau érythrocytaire et musculaire. En revanche, Guemouri et al (1991) ont noté une diminution de l'activité de la CAT avec l'âge, alors qu'Inal et al (2001) ont noté une augmentation de l'activité de celle-ci avec l'âge. Si on se focalise sur la tranche d'âge de ces études, on s'aperçoit que les sujets âgés dans l'étude de Guemouri et al (1991) étaient plus vieux que ceux de l'étude de Inal et al (2001) (de 65 à 97 ans et de 41 à 69 ans, respectivement) d'où l'hypothèse que l'activité de la CAT tend à diminuer progressivement avec l'âge. Toutefois, la dispersion des résultats pour ce marqueur rend toute conclusion non définitive comme pour la GPX.

A la lumière des résultats présentés ci-dessus, nous pouvons distinguer 3 cas de figures concernant l'effet de l'âge sur les paramètres antioxydants : i) concernant les études qui ont montré une augmentation de l'activité antioxydante avec l'âge, ce changement pourrait refléter une adaptation du système antioxydant face à l'augmentation de la production des radicaux libres qui s'installe avec l'âge ; ii) concernant les études qui n'ont pas relevé de changements au niveau de l'activité antioxydante avec l'âge, ce résultat serait en lien avec une augmentation des attaques radicalaires liée au vieillissement plutôt qu'une chute des défenses antioxydantes ; iii) les études qui montrent une chute des défenses antioxydantes avec l'âge expliquent ces résultats par deux mécanismes : 1) la chute des défenses antioxydantes peut être liée à une altération des facteurs de transcription cellulaire, notamment la Nf-Kb et la AP-1 avec l'âge. En effet, ces facteurs de transcription sont impliqués dans la régulation et l'expression des gènes antioxydants. Dans ce sens, certaines études ont montré une altération de la NF-Kb chez l'humain et chez l'animal avec l'âge (Helenius et al, 2001 ; Bar-Shai et al, 2008). 2) Le vieillissement est accompagné par des modifications post-traductionnelles des protéines antioxydantes (Hollandar et al, 2000 ; Ryan et al, 2008). Ce type de changement induit une modification au niveau de l'efficacité et de l'activité des enzymes antioxydantes. Dans l'état actuel, il n'est guère possible de privilégier un cas de figure.

Les études concernant les effets de l'âge sur les antioxydants non enzymatiques sont plus restreintes comparées à celles réalisées sur les antioxydants enzymatiques. Regardant l'effet de l'âge sur la vitamine C, une étude de Paolisso et al (1998) menée chez l'humain a noté une chute du taux de cet antioxydant avec l'âge. Cette observation est confirmée par des études réalisées chez l'animal qui ont noté des valeurs plus basses de la vitamine C au niveau sanguin (Svensson et al, 1993), hépatique (Rikans et al, 1988) et musculaire (Panda et al, 1984) chez des rats jeunes en comparaison avec des rats âgés.

Chez l'humain, l'effet de l'âge sur la vitamine E reste incertain. Paolisso et al (1998) montrent une diminution du taux de cet antioxydant avec l'âge, alors que Meydani et al (1993) et Satchek et al (2003) n'ont pas relevé de variation en fonction de l'âge. Les études chez l'animal à ce sujet sont beaucoup plus nombreuses. Les résultats ont montré un changement du taux de cet antioxydant selon le compartiment de mesure. Ainsi, Matsuo et al (1992) ont noté une augmentation du taux de la vitamine E au niveau du foie et des poumons. Vatassery et al (1984) en revanche n'ont pas relevé de changements de la vitamine E au niveau du cœur, alors que De et al (1991) ont noté une baisse du taux de la vitamine E au niveau du sérum avec l'âge. Toutefois, les données de littérature chez l'animal ne peuvent pas être généralisées à l'humain dans la mesure où les taux des antioxydants non enzymatiques sont directement liés à la consommation alimentaire en vitamines et en oligo-éléments. En effet, la plupart de ces antioxydants sont exogènes et leurs concentrations dans l'organisme dépendent fortement de l'alimentation. Dans ce sens, une étude de Galan et al (2005) a montré une corrélation positive entre les apports alimentaires en vitamine E, C ainsi que la β -carotène avec leur concentration plasmatique chez l'humain.

En conclusion, il semblerait qu'il existe avec l'avancée en âge une chute progressive des antioxydants enzymatiques mais que ces changements ne soient pas systématiques selon le compartiment étudié (sang, muscle). Concernant les antioxydants non enzymatiques, malgré le très peu données sur les effets de l'âge sur ces antioxydants, nous pouvons affirmer que le vieillissement induit généralement une chute de ces antioxydants qui pourrait résulter d'un changement au niveau des apports alimentaires en vitamines chez les seniors. Le tableau 2 résume, selon les travaux de la littérature, l'effet de l'âge sur les paramètres du stress oxydant.

Tableau 2 : Synthèse des études sur l'effet de l'âge sur les paramètres du stress oxydant chez l'humain

Etude (année)	Sujets	Marqueurs	Localisation	Effets
Guemouri et al (1991)	jeune and adultes : 10 - 65 ans vs senior : 65 - 97 ans	SOD, GPX, CAT	érythrocyte	jeune > senior
Ceballos-Picot et al (1992)	jeune : 11 - 25 ans vs adultes : 40 - 63 ans	SOD, GPX, GR	érythrocyte	jeune > senior
Rondanelli et al (1997)	jeune : 25 - 33 ans vs senior : 87± 6 ans	MDA UA GPX	plasma plasma érythrocyte	jeune < senior jeune > senior jeune > senior
Andersen et al (1997)	jeune : 20 - 30 ans vs senior : 69 - 89 ans	SOD,GR, GPX, CAT	érythrocyte	jeune > senior jeune = senior
Paolisso et al (1998)	adultes : < 50 ans vs senior : 70 - 90 ans	Vitamine C, Vitamine E	plasma	adultes > senior
Pansarasa et al (1999)	jeune : 25 - 36 ans vs senior : 76 - 85 ans	SOD, Mn SOD, GSSG, CAT, GPX	muscle	jeune < senior jeune > senior jeune = senior
Martins Chaves et al (2000)	Jeune : 20-29 ans vs senior 60-69 ans	RL	plasma	jeune < senior
Rall et al (2000)	jeune : 22 - 30 ans vs senior 65 - 80 ans	8-OHdG	urine	jeune = senior
Inal et al (2001)	jeune : 0 - 11 ans vs adultes : 41 - 69 ans	GPX, CAT	érythrocyte	jeune < senior
Habif et al (2001)	jeune : 20 - 29 ans vs senior > 60 ans	GPX, GR	érythrocyte	jeune = senior
Balkan et al (2002)	jeune : 21 - 40 ans vs senior : 61 - 85 ans	TBARS, DC Vitamine C	sérum	jeune < senior jeune = senior
Mutlu-Türkoğlu et al (2003)	jeune : 21 - 40 ans vs senior : 61 - 80 ans	MDA PC	plasma	jeune < senior
Sacheck et al (2003)	jeune : 20 - 28 ans vs senior 71 ± 4 ans	MDA, F ₂ - isoprostane 8-OHdG	plasma sang total	jeune = senior
Barreiro et al (2006)	jeune : 25 ± 4 ans vs senior 68 ± 5ans	MDA, PC	muscle	jeune < senior
Akila et al (2007)	jeune : 15 - 30 ans vs senior : 60 - 75 ans	MDA CAT	plasma érythrocyte	jeune < senior jeune > senior
Bailey et al (2010)	jeune : 20-32 ans vs senior : 65-77 ans	UQ [•]	muscle	jeune < senior
Nicolaidis et al (2013)	jeune : 20.6 ± 0.5 ans vs senior 64.6 ± 1.1 ans	F ₂ -isoprostane PC SOD, GPX CAT	urine plasma érythrocyte érythrocyte	jeune < senior jeune < senior jeune > senior jeune = senior

CAT = catalase ; GPX = glutathion peroxydase; GSH = glutathion; GSSG = glutathion oxydée; GR = glutathion réductase ; MDA = malondialdehyde; SOD = superoxyde dismutase; TBARS = thiobarbituric reactive substances ; AU : acide urique ; 8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ; UQ[•] = radical ubisemiquinone, RL : radicaux libres, PC : protéines carbonylées, DC : diènes conjugués

Synthèse Chapitre 2

- Le vieillissement est caractérisé par une augmentation de la production des radicaux libres dont les principales causes seraient liées aux changements structuraux et fonctionnels de la mitochondrie avec l'avancée en âge.
- Le niveau de dommage radicalaire augmente avec l'âge : les seniors présentent des niveaux plus importants de marqueurs de peroxydation lipidique et d'oxydation des protéines par rapport aux sujets jeunes, alors que les marqueurs d'oxydation de l'ADN (8-OHdG) semblent être moins sensibles aux effets du vieillissement.
- L'évolution des paramètres antioxydants avec l'âge est difficile à généraliser. Concernant les antioxydants enzymatiques, à l'exception de la SOD qui tend à diminuer avec l'âge dans la plupart des études, l'évolution des enzymes antioxydantes (GPX, GR et CAT) avec l'âge est versatile. Les différences interindividuelles au niveau de l'âge et du niveau d'aptitude physique sont les principales explications de cette fluctuation. Concernant les antioxydants non enzymatiques, le vieillissement induirait une baisse du taux de ces antioxydants et cette évolution avec l'âge pourrait être liée à une diminution des apports alimentaires en vitamines chez les seniors.
- A l'issue de travaux de la littérature présentés dans ce chapitre, il reste toujours difficile d'établir une relation claire entre l'âge et les paramètres du stress oxydant en vue de la multitude des facteurs non constitués qui pourrait influencer les résultats (contrôle alimentaire, plage d'âge, aptitude physique).
- Nous allons entamer dans le chapitre suivant, les effets des différentes modalités d'exercice physique (aigu, chronique, aérobie, anaérobie) sur les paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune et chez le senior. A la lumière des résultats présentés dans le chapitre 2, nous nous attendons à ce que l'exercice physique aura d'autres effets sur les marqueurs du stress oxydant avec le vieillissement qui ne sont pas visibles au repos.

Chapitre 3 : Stress oxydant et activité physique

1-Mécanismes de production des radicaux libres pendant l'exercice physique

Les études sur les facteurs qui contribuent à l'augmentation de la production des radicaux libres lors de l'exercice physique par rapport à la condition de repos ont montré que 3 sources majoritaires de formation des RL pouvaient être identifiées. La 1^{ère} source est l'augmentation de la consommation en O₂ (Sjödin et al, 1990 ; Alessio et al, 1993 ; Sachdev et al, 2008). En effet, l'augmentation de la demande énergétique lors d'un exercice physique exige une augmentation de la consommation de l'O₂ afin de fournir les quantités nécessaires en ATP. Cette augmentation de la consommation de l'O₂ favorise la réduction monoélectronique de l'oxygène (addition d'un seul électron) conduisant à la formation du radical O₂^{•-}.

La 2^{ème} source est l'augmentation de la circulation des catécholamines et des neutrophiles pendant l'exercice physique. Les catécholamines participent à la production des RL par leurs auto-oxydation (Nishiyama et al, 1998 ; Cooper et al, 2002 ; Ramel et al, 2004). Sous l'action des enzymes myéloperoxydases et NADPH oxydases, les neutrophiles peuvent produire aussi des RL (Koçer et al, 2008).

Le mécanisme d'ischémie-reperfusion, que l'on trouve essentiellement au cours d'un exercice isométrique ou excentrique, contribue également à la production des RL (Libonati et al, 1998 ; Su et al, 2010). En effet, dans ces types d'exercice physique, le débit sanguin local des muscles actifs n'est pas suffisant ou bien les capillaires sanguins musculaires sont comprimés par la force musculaire développée ce qui entraîne une hypoxie locale transitoire. Dans les conditions normales, la xanthine déshydrogénase (XDH) transforme la xanthine en acide urique en donnant des électrons au NADP⁺. En cas d'hypoxie, la xanthine est alors formée par le métabolisme anaérobie et la XDH est convertie en xanthine oxydase (XO). Lors de la réoxygénation des muscles à l'arrêt de l'exercice ou lorsque l'intensité baisse, la XO transforme la xanthine en acide urique donnant des électrons à O₂, ce qui conduit à la formation d'O₂^{•-} (Goldfarb et al, 1999 ; Gomes et al, 2012).

2-Exercice physique aigu et paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune

2-1-Exercice aérobie et production de radicaux libres

Davies et al (1982) ont été les premiers scientifiques à détecter une augmentation de la production des radicaux libres chez des rats suite à une épreuve de course sur tapis roulant. Après plusieurs études menées chez l'homme et chez l'animal, d'autres travaux ont montré une augmentation de la production des RL au niveau sanguin et musculaire en réponse à l'exercice aérobie (Bejma et al, 1999 ; Miyazaki et al, 2001 ; Sahlin et al, 2010). Il a également été mis en évidence que la production des radicaux libres est liée à l'intensité de l'exercice physique. Selon la revue de la littérature de Finaud et al (2006), un exercice physique à faible intensité (<50% de la VO_{2max}) n'induit pas de changement dans le taux des RL au niveau mitochondrial vu que les RL produits seraient pris en charge efficacement par les antioxydants existants. En revanche, l'exercice de haute intensité induit une production majeure des RL. Dans ce contexte, Ashton et al (1998) ont montré une corrélation positive entre le niveau d' O_2 consommé lors de l'exercice physique et la quantité de RL produits.

2-2-Exercice aérobie et marqueurs de dommages radicalaires

Les résultats des travaux portant sur l'effet de l'exercice aérobie sur les marqueurs de dommages radicalaires sont difficilement comparables entre les études. En effet, selon la durée, l'intensité de l'exercice ainsi que le marqueur choisi, l'exercice aérobie peut agir ou non sur la quantité mesurée des marqueurs de dommages radicalaires. Dans ce sens, Lovlin et al (1987) ont comparé l'impact de 3 intensités d'exercice aérobie différentes (40%, 70% et 100% de la VO_{2max}) sur le taux de MDA chez des jeunes sédentaires. Les auteurs ont noté que le taux de MDA baisse lorsque l'exercice est réalisé à 40% de la VO_{2max} , ne varie pas à 70% de la VO_{2max} et augmente pour une intensité d'exercice à 100% de la VO_{2max} . Ces résultats ont été confirmés par d'autres études qui ont démontré que le taux de MDA dépend essentiellement de l'intensité de l'exercice physique. Ainsi, Bloomer et al (2005) n'ont pas relevé de changement au niveau de la MDA suite à un exercice de pédalage à 70% de la VO_{2max} chez des sujets jeunes, alors qu'Ashton et al (1998) et Bailey et al (2001) ont noté une augmentation de MDA suite à un test incrémental sur ergocycle.

D'autres marqueurs de dommages radicalaires tels que les diènes conjugués (DC) et les hydroperoxydes lipidiques (LOOH) ont été utilisés pour déterminer l'impact de l'effort aérobie sur le niveau de peroxydation lipidique chez les sujets jeunes. La plupart des études ont relevé une augmentation significative du taux de DC suite à l'exercice aérobie réalisé à une intensité modérée (Meydani et al, 1993) ou élevée (Vasankari et al, 1995 ; Vider et al, 2001b). En revanche, la réponse des LOOH à l'exercice aérobie est controversée avec des études décrivant une augmentation significative (Alessio et al, 2000 ; Mc Anulty et al, 2003) et d'autres ne relevant pas de variation par rapport au repos (Revan et al, 2010 ; McClean et al, 2011). La différence au niveau de la durée et de l'intensité de l'exercice ainsi que le niveau d'activité physique des participants à ces études pourraient expliquer cette divergence aux niveaux des résultats du LOOH.

Couplés à la peroxydation lipidique, d'autres marqueurs de dommages radicalaires tels que la F₂-isoprostane peuvent augmenter suite à la réalisation d'un exercice aérobie. La plupart des études s'intéressant à ce marqueur ont montré une augmentation significative de celui-ci par rapport aux valeurs du repos chez les sujets jeunes suite à des exercices aérobies maximaux (Watson et al, 2005a ; Mullins et al, 2013) ou sous maximaux (Sacheck et al, 2003 ; Steensberg et al, 2002).

Le dosage des protéines carbonylées (PC) est utilisé pour étudier les effets de l'exercice aérobie sur l'oxydation des protéines. L'exercice aérobie d'intensité modérée à élevée augmente le taux de PC (Bloomer, 2006, 2007a ; Michailidis et al, 2007 ; Goldfarb et al, 2007). Cependant d'autres études n'ont pas relevé d'effets de l'exercice aérobie sur ce marqueur (Miyazaki et al, 2001 ; Morllais-Ruiz et al, 2005). Le temps de prélèvement sanguin semble être à l'origine de cette contradiction au niveau des résultats. Dans ce sens, Michailidis et al (2007) ont noté que le taux de PC carbonylées ne variait pas juste après l'exercice aérobie d'intensité modérée mais augmentait à partir de 30 minutes post-exercice.

L'exercice aérobie peut aussi provoquer des dommages sur l'ADN témoigné par un changement au niveau du taux du 8-OHdG après l'exercice aérobie. Les variations de ce marqueur apparaissent pour des exercices aérobie d'intensité modérée (Orhan et al, 2004 ; Morllais-Ruiz et al, 2005), maximale (Niess et al, 1996) et/ou prolongée (Miyata et al, 2008 ; Ochoa et al, 2011 ; Díaz-Castro et al, 2012) d'où l'utilité du dosage de ce marqueur dans l'étude de l'impact de l'effort aérobie sur les dommages radicalaires.

2-3-Exercice aérobie et paramètres antioxydants

L'étude des paramètres antioxydants peut se faire en utilisant la mesure des marqueurs de la capacité antioxydante (TEAC, FRAP, TRAP, ORAC) et/ou la mesure des antioxydants enzymatiques et/ou non enzymatiques.

La plupart des travaux de la littérature mesurant la capacité antioxydante suite à l'exercice ont montré que celle-ci augmente immédiatement après l'arrêt de l'exercice aérobie (Alessio et al, 2000 ; Nikolaidis et al, 2006), et pendant la récupération (Nikolaidis et al, 2007 ; Michailidis et al, 2007). D'autres études n'ont pas relevé de variation au niveau de la capacité antioxydante après l'exercice aérobie (Alessio et al, 1997 ; Child et al, 2000 ; Vincent et al, 2005 ; Farney et al, 2012). Cette divergence aux niveaux des résultats peut s'expliquer par le fait que certains auteurs ont réalisé un seul prélèvement après l'effort (juste après l'effort ou pendant la récupération), alors que la cinétique des marqueurs de la capacité antioxydante pourrait changer pendant la période post-exercice (Michailidis et al, 2007).

L'activité des enzymes antioxydantes au cours de l'exercice ou pendant la période de récupération présente des fluctuations qui rendent son interprétation difficilement généralisable actuellement. Ainsi certaines études ont montré que l'activité de la SOD, GPX, GR et CAT augmente suite à des exercices aérobies de courte durée (Atalay et al, 1997 ; Ozbay et al, 2002 ; Berzosa et al, 2011) alors que d'autres études ont montré une diminution de l'activité de ces mêmes enzymes après un effort aérobie prolongé (Tauler et al, 2002 ; Sureda et al, 2005). Ces réponses opposées pourraient être tout simplement dues à la durée de l'exercice. Ainsi, en cas d'exercice de courte durée, les RL sont produits en quantité faible à modérée ce qui déclenche une réaction suffisante des enzymes antioxydantes pour piéger les RL et maintenir un état d'équilibre au niveau cellulaire. En revanche, en cas d'exercice de longue durée, les RL produits dépassent la capacité des défenses antioxydantes existantes ce qui se traduit par une chute de l'activité de ces enzymes (Clarkson et al, 2000 ; Qiao et al, 2006).

Les études qui se sont intéressées aux réponses des antioxydants non enzymatiques à l'exercice aérobie ont montré des résultats diversifiés. Certains travaux ont noté une augmentation de la vitamine E, de la vitamine C et de la vitamine A immédiatement après l'exercice aérobie (Viguie et al, 1993 ; Jimenez et al, 2000 ; Aguilo et al, 2003) alors que d'autres études ont relevé une baisse du taux de ces marqueurs (Oostenbrug et al, 1997 ; Quindry et al, 2003). Cette contradiction au niveau des résultats peut être liée à la différence

au niveau de l'intensité, la durée, le temps de prélèvement post exercice (Michailidis et al, 2007), ainsi qu'au niveau d'aptitude physique des sujets qui étaient différents d'une étude à l'autre. En effet, nous démontrerons dans « le paragraphe 4, page 56 » que le niveau d'aptitude physique des sujets pourrait influencer les paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune.

Ce qu'il faut retenir :

- Les efforts aérobies d'une intensité modérée à élevée (> 70% de la VO_{2max}) induisent une augmentation de la production des radicaux libres.
- Il existe une corrélation positive entre l'intensité de l'exercice aérobic et le niveau de production des RL.
- Pour les exercices aérobies d'intensité modérée, les marqueurs de peroxydation lipidique (MDA, LOOH) semblent être moins sensibles par rapport à d'autres marqueurs tels que la F₂-isoprostane et les DC qui varient avec une telle intensité d'exercice.
- Si l'exercice aérobic est réalisé à intensité maximale, le taux de la plupart des marqueurs de dommages radicalaires : peroxydation lipidique, oxydation de protéines, ou oxydation de l'ADN augmente immédiatement après l'exercice et pendant la récupération.
- Un effort aérobic de longue durée et d'intensité modérée à élevée peut baisser ou ne pas varier l'activité des antioxydants alors qu'un effort d'intensité maximale pourrait induire une augmentation du taux des défenses antioxydantes.

2-4-Exercice anaérobie et production de radicaux libres

Le nombre d'études portant sur les effets des exercices de type anaérobie sur le stress oxydatif est plus restreint comparé au nombre d'études portant sur les effets des exercices de type aérobic, en particulier chez l'homme. Bloomer et Goldfarb (2004) ont montré une augmentation du stress oxydatif suite à des exercices supra-maximaux. Ces résultats ont été observés dans d'autres protocoles différents : exercices intermittents (Radak et al, 1998), sauts ou séries de sauts (Ortenblad et al, 1997), exercices de force de type musculation (Mc Bride et al, 1998), et sprints ou séries de sprints (Marzatico et al, 1997).

L'augmentation de la production des radicaux libres n'est pas en majorité due à l'augmentation de la consommation en oxygène comme cela peut être le cas au cours d'un exercice aérobie. En effet, l'importante augmentation de l'acidose et l'oxydation des catécholamines, caractéristiques des exercices anaérobies, sont des facteurs pouvant augmenter la production des RL (Groussard et al, 2003). En effet, les exercices anaérobies produisent de l'acide lactique qui se dissocie en ions lactate et en protons, responsables de la diminution du pH. Or, *in vitro*, l'acidose est bien connue pour produire des radicaux libres par trois mécanismes. Les protons augmentent la dismutation de $l'O_2^{\bullet}$ en H_2O_2 , augmentent la conversion de $l'O_2^{\bullet}$ en H_2O_2 , augmentent la production des RL en accélérant la libération du fer par les protéines (Bralet et al, 1991). De plus, l'exercice anaérobie accélérerait considérablement le catabolisme des purines et entraînerait une désoxygénation rapide des tissus (par un phénomène d'ischémie-reperfusion) (Hellsten et al, 1991, 1993). Ces deux derniers phénomènes pourraient augmenter l'activité de la xanthine oxydase (XO) qui est connue pour son rôle dans la production de RL (Bloomer, 2004).

2-5-Exercice anaérobie et marqueurs de dommages radicalaires

Plusieurs études ont montré qu'un exercice anaérobie de type renforcement musculaire augmente le taux de marqueurs de peroxydation lipidique chez les sujets jeunes. Ainsi, Marzatico et al (1997), McBide et al (1998), Goldfarb et al (2005), Hoffman et al (2007) ont noté une augmentation du taux de MDA plasmatique suite à des exercices de sprints et de force immédiatement après l'exercice et pendant la période de récupération (20 minutes à 48 heures post exercice). En revanche, d'autres études n'ont pas relevé de changement du taux de MDA plasmatique après un exercice de type force ou sprint (Saxton et al, 1994 ; Bloomer et al, 2007a ; Berzosa et al, 2011 ; Farney et al, 2012). Cette contradiction ne peut pas être due à l'intensité ou bien à la durée de l'exercice mais plutôt au niveau d'aptitude physique qui diffère entre les sujets (Bloomer et al, 2005) ou les techniques de dosages de MDA utilisées dans chaque étude (Spirlandeli et al, 2014) bien que chaque technique devrait donner le même résultat.

D'autres marqueurs de peroxydation lipidique ont été étudiés et ont démontré une augmentation de leur niveau par rapport aux valeurs de repos. Ramel et al (2004a) et Bailey et al (2007) ont noté une augmentation des taux de DC et de LOOH chez des sujets jeunes suite à des efforts anaérobies de type force ou sprint. De même, la F_2 -isoprostane, les PC et la 8-OHdG ont présenté une augmentation de leurs taux après un effort anaérobie chez les sujets

jeunes immédiatement après et pendant la période post exercice (Bloomer 2005, 2007b ; Cuevas et al, 2005 ; Rahimi et al, 2011 ; Margaritelis et al, 2014).

2-6-Exercice anaérobie et paramètres antioxydants

Certaines études ont montré une augmentation immédiate de l'activité antioxydante enzymatique (SOD, GPX, CAT) suite à un exercice anaérobie de type sprint ou force (Marzatico et al, 1997 ; Childs et al, 2001 ; Deminice et al ; 2013). Ces résultats sont en désaccords avec ceux de Groussard et al (2003) chez qui un test de Wingate provoque une baisse de l'activité de la SOD sans modification de l'activité de la GPX. Ces résultats contradictoires tentent à montrer que l'exercice anaérobie modifie l'activité des enzymes antioxydantes avec des cinétiques différentes en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice renvoyant aux deux filières énergétiques du métabolisme anaérobie (lactique/alactique). En effet, au cours d'un test de Wingate, l'effort se situe principalement au niveau de la filière anaérobie lactique contrairement à un exercice de type sprint ou force qui sollicite plutôt le métabolisme anaérobie alactique.

Les études sur l'effet de l'exercice anaérobie sur les antioxydants non enzymatiques sont beaucoup moins importantes comparées à celles réalisées sur les antioxydants enzymatiques. Ramel et al (2004b) se sont intéressés à l'effet de l'effort anaérobie sur la vitamine C et n'ont pas relevé de variation pour le taux de cette vitamine après l'exercice. Par contre, le taux d'autres vitamines tel que la vitamine A augmente suite un exercice anaérobie de type force (Ramel et al, 2004b ; Bailey et al 2007). Le comportement d'autres marqueurs tel que la vitamine E et la GSH reste difficile à prévoir avec des diminutions ou sans variation après l'exercice anaérobie (Groussard et al, 2003 ; Baker et al, 2004 ; Ramel et al, 2004b ; El Abed et al, 2009).

Selon les protocoles d'études, les marqueurs de la capacité antioxydante (TAS, TEAC) peuvent évoluer ou non en réponse à l'effort anaérobie (Child et al, 1999 ; Alessio et al, 2000 ; El Abed et al, 2009 ; Farney et al, 2012). La fluctuation des résultats des marqueurs de la capacité antioxydante pourrait en partie être due aux différences entre les marqueurs utilisés eux-mêmes.

Ce qu'il faut retenir :

- L'augmentation de la production des radicaux libres observée après l'exercice anaérobie serait essentiellement attribuée à l'action de la xanthine oxydase, le phénomène d'ischémie reperfusion, la diminution du pH sanguin ainsi que l'oxydation des catécholamines.
- La plupart des marqueurs de peroxydation lipidique (LOOH, DC et MDA) ainsi que d'autres marqueurs de dommages radicalaires (F₂-isoprostane, 8-OHdG et PC) augmentent généralement après l'effort anaérobie.
- L'activité du système antioxydant enzymatique tend à baisser pendant et juste après l'effort et peut augmenter pendant la récupération.
- Les antioxydants non enzymatiques ainsi que les autres marqueurs de la capacité antioxydante réagissent avec l'exercice anaérobie de manière aléatoire ce qui rend leur réponse à l'exercice difficile à prévoir.

2-7-Exercice mixte et paramètres du stress oxydant

L'exercice mixte implique la participation du métabolisme aérobie et du métabolisme anaérobie. Les sports collectifs tels que le football, le handball, le rugby etc... sont des exemples d'un exercice physique mixte (Finaud et al, 2006).

Très peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'exercice mixte sur la production des radicaux libres chez le sujet jeune. A notre connaissance, une seule étude menée par Rudarli Nalcaçon et al (2011) a étudié l'effet d'un exercice mixte sur la production des RL chez des sujets jeunes. Les auteurs ont noté des niveaux élevés de NO suite à un match de rugby par rapport à la période d'avant match.

Les mêmes auteurs se sont intéressés aux marqueurs de peroxydation lipidique et ont noté une augmentation du taux de MDA après le match. Dans le même sens, Ascensão et al (2008) ont noté une augmentation du taux de MDA suite à un match de football (30 minutes, 24h, 48h et 72h après le match). D'autres études ont montré que certains marqueurs de dommages radicalaires tels que le TBARS et les PC augmentent après des activités physiques mixtes comme un match de handball (Marin et al, 2011) ou un match de football (Fatouros et al, 2010) immédiatement et 48 hr après le match.

La réponse des paramètres antioxydants à l'exercice mixte est variable selon le type d'activité physique. Ainsi, un match de rugby n'a pas d'effet sur l'activité de la SOD, la GPX ainsi que le SAT (Rudarli Nalcaçon et al, 2011). En revanche, un match de football induirait une augmentation de l'activité de la CAT, la GPX, l'acide urique ainsi que le SAT immédiatement après le match et pendant la récupération (24hr, 48hr et 72hr après le match) (Fatouros et al, 2010). Suite à un match de handball les réponses sont versatiles. Ainsi, Marin et al (2010) ont noté une augmentation de l'activité de la SOD et du SAT immédiatement après et 24hr après le match alors que ces mêmes auteurs ont détecté une diminution de l'activité de la CAT, la GR et la GSH chez les mêmes sujets après le même match. Si on se focalise sur l'activité physique de type mixte, on s'aperçoit que chaque activité se distingue par un temps de jeu différent, une distance parcourue particulière, des phases de jeu différentes et une sollicitation différente des métabolismes énergétiques. Ces caractéristiques particulières de chaque activité pourraient être à l'origine de la diversité des résultats.

Ce qu'il faut retenir :

- Très peu de données dans la littérature sur l'effet d'un exercice physique mixte sur la production des RL.
- Un exercice physique mixte induirait une augmentation des marqueurs de dommages radicalaires (MDA, TBARS, PC) juste après l'exercice et pendant la récupération (de 24hr à 72hr post exercice).
- La réponse des paramètres antioxydants est versatile. Les marqueurs de la capacité antioxydante totale (FRAP, TAC, SAT) augmentent généralement suite à un exercice mixte. En revanche, la réponse à l'exercice des enzymes antioxydantes ainsi que les antioxydants non enzymatiques varie considérablement.

3-Effets de l'exercice physique chronique (entraînement) sur les paramètres du stress oxydant chez le sujet jeune

3-1-Entraînement en endurance et production des radicaux libres

Les études sur l'effet de l'entraînement en endurance sur la production des radicaux libres chez le sujet jeune sont rares à cause de la très courte durée de vie des radicaux libres ainsi que la difficulté méthodologique pour réaliser une telle mesure chez l'humain.

Une étude réalisée par Heitkamp et al (2008) a montré qu'un entraînement en endurance n'a pas d'effet sur la production du NO chez des jeunes femmes. Une autre étude menée par Miyazaki et al (2001) a étudié l'effet d'un entraînement de 12 semaines d'endurance sur la production des radicaux $O_2^{\bullet-}$ au niveau des neutrophiles chez des jeunes hommes. Les auteurs ont noté une baisse de la production des radicaux $O_2^{\bullet-}$ pendant la période post entraînement. L'explication de l'effet d'un entraînement en endurance chez l'homme sur la production des RL reste difficile à analyser vue les faibles données et résultats disponibles dans la littérature.

Les études chez l'animal, à ce sujet, sont beaucoup plus nombreuses que celles menées chez l'humain. La plupart des études ont noté une diminution de la production des RL au niveau de la mitochondrie après un entraînement en endurance (Molnar et al, 2006 ; Starnes et al, 2007 ; Venditti et al, 2009 ; Daussin et al, 2012). Daussin et al (2012) expliquent la diminution de la production des RL après une période d'entraînement pas deux mécanismes :

1) l'entraînement en endurance améliorerait la capacité antioxydante de la mitochondrie pour neutraliser les RL. Dans ce sens, Servais et al (2003) et Bo et al (2008) ont noté une augmentation de l'activité de la SOD et la GPX au niveau de la mitochondrie suite à un entraînement en endurance.

2) L'entraînement en endurance baisse le potentiel membranaire mitochondrial ce qui réduit la fuite des électrons au niveau de la mitochondrie et par la suite la production des RL. En effet, l'entraînement en endurance augmente le nombre des protéines découplantes (UCP) dont le rôle principal est de faciliter le retour des protons vers la matrice mitochondriale et ainsi faciliter le transport des électrons à travers les complexes de la chaîne du transport des électrons. Un tel effet pourrait réduire la production du radical $O_2^{\bullet-}$ (Daussin et al, 2012).

3-2-Entraînement en endurance et marqueurs de dommages radicalaires

Certaines études réalisées chez le sujet jeune ont montré qu'un entraînement en endurance induit une baisse des marqueurs de peroxydation lipidique : TBARS, MDA, DC, F₂-isoprostane (Miyazaki et al, 2001 ; Arikawa et al, 2013 ; Azizbegi 2014). Ces résultats ont été obtenus avec des protocoles d'entraînement de 8 à 16 semaines et avec des intensités d'entraînement de 80-85% de la FC_{max} ou de 80% de la VO_{2max} selon les études. Ces résultats peuvent être liés soit à un meilleur contrôle de la production des RL au niveau de la mitochondrie (voir paragraphe précédent 3-1), soit à une amélioration des défenses antioxydantes (cette hypothèse sera discutée dans le paragraphe suivant 3-3).

Les marqueurs de l'oxydation de protéines semblent être moins sensibles aux effets d'un entraînement en endurance que ceux de la peroxydation lipidique. Dans ce contexte, Azizbeigi et al (2014) et Rahman et al (2007) n'ont pas relevé de variation au niveau des PC suite à un entraînement en endurance de 8 semaines à 70-85% de la FCmax.

3-3-Entraînement en endurance et paramètres antioxydants

Les effets d'un entraînement en endurance sur les antioxydants enzymatiques ont montré des résultats différents selon le compartiment de mesure. Ainsi, au niveau de la cellule musculaire, Tonkonogi et al (2000) et Tiidus et al (1996) n'ont pas relevé de variation de l'activité de SOD, GPX ou CAT suite à un entraînement en endurance de 6 à 8 semaines. En revanche, au niveau sanguin (plasmatique et érythrocytaire), la plupart des études ont noté une amélioration de l'activité des antioxydants enzymatiques SOD, GPX, GR et CAT (Tessier et al, 1995 ; Miyazaki et al, 2001 ; Elosua et al, 2003 ; Azizbeigi et al, 2014) en réponse à un entraînement en endurance d'une durée de 10 à 16 semaines avec des intensités de 80-85% de la FCmax ou > 80% de la VO_{2max}. La divergence des résultats de ces études pourrait être attribuée à la différence de la durée de la période d'entraînement (6 à 8 semaines vs 10 à 16 semaines) et/ou à la différence des compartiments de mesure choisis (sanguin vs musculaire). En effet, la réponse des paramètres du stress oxydant suite à l'exercice physique pourrait être différente si on compare le milieu sanguin et le milieu musculaire, ceci ayant déjà été évoqué par You et al (2005) chez l'animal. Ces auteurs ont noté des niveaux différents des marqueurs du stress oxydant (PC, MDA, GSH) entre le milieu sanguin et musculaire chez des rats suite à un exercice. Selon ces auteurs, les marqueurs du stress oxydant au niveau sanguin semblent être plus sensibles aux effets de l'exercice physique que ceux au niveau musculaire. De plus, certains marqueurs du stress oxydant au niveau sanguin tels que les antioxydants enzymatiques pourraient subir l'action de plusieurs organes comme le foie (Czuczejko et al, 2003 ; You et al, 2005).

Concernant les antioxydants non enzymatiques, les résultats sont controversés. Pour certaines études, l'entraînement en endurance améliore le taux de certains antioxydants (vitamine C, GSH) ainsi que la capacité antioxydante : TRAP, SAT (Berghom et al, 1999 ; Elosua et al, 2003 ; Afzalpour et al, 2008), alors que pour d'autres le taux de ces paramètres chute suite à un tel type d'entraînement : TAC, GSH, acide urique, vitamine E et A (Palazzetti et al, 2003 ; Margonis et al, 2007). La réponse à l'exercice des antioxydants non enzymatiques et des marqueurs de la capacité antioxydante est souvent diversifiée face à l'exercice physique. Une

des explications possibles de cette différence aux niveaux des résultats est que ces paramètres sont influencés par les apports exogènes en vitamines. Une enquête alimentaire et/ou une nutrition standardisée pendant les jours qui précèdent les expérimentations pourrait donner une meilleure idée de l'adaptation des paramètres antioxydants non enzymatiques face à l'entraînement en endurance.

Ce qu'il faut retenir :

- Il existe très peu de données dans la littérature sur les effets d'un entraînement en endurance sur la production des RL chez le sujet jeune.
- Un entraînement en endurance induit une diminution du taux des marqueurs de peroxydation lipidique (TBARS, MDA, DC, F₂-isoprostane) après une période d'entraînement de 8 à 16 semaines et avec une intensité d'exercice de 80-85% de FCmax (ou bien 80% de la VO_{2max}).
- Le taux des marqueurs d'oxydation des protéines (PC) pourrait baisser à partir de 8 semaines d'entraînement en endurance avec une intensité d'exercice > 70 à 85% de la FCmax.
- L'entraînement en endurance améliore l'activité des enzymes antioxydantes chez le sujet jeune et ces résultats pourraient être obtenus avec une intensité d'exercice supérieure à 80% de la VO_{2max} (ou > 80-85% de la FCmax) et à partir d'une durée de 10 semaines d'entraînement.
- Les antioxydants enzymatiques mesurés dans le compartiment sanguin seraient plus sensibles aux effets de l'entraînement en endurance que les antioxydants présents au sein de la cellule musculaire.
- Les antioxydants non enzymatiques présentent des fluctuations en réponse à l'entraînement en endurance, leur adaptation suite à l'entraînement reste difficile à prévoir.

3-4-Entraînement en musculation et paramètres du stress oxydant

Les études sur l'effet d'un entraînement en musculation sur les paramètres du stress oxydant sont beaucoup plus restreintes par rapport à celles réalisées sur l'entraînement en endurance. Il n'existe pas à notre connaissance d'études portant sur l'effet d'un programme d'entraînement en musculation sur la production des radicaux libres chez le sujet jeune.

Il existe très peu de données dans la littérature sur les effets d'un entraînement en musculation sur les marqueurs de dommages radicalaires. Cakir-Atabek et al (2010) ont noté une diminution du taux de la MDA suite à un programme d'entraînement en musculation de 6 semaines à 70% de 1RM. Dans ce sens, Rall et al (2004) ont montré qu'un entraînement en

musculature de 12 semaines à 80% de 1RM induit une baisse du 8-OHdG chez des sujets jeunes.

Regardant les effets de l'entraînement en musculature sur les paramètres antioxydants, à notre connaissance, seulement 2 études ont testé les effets d'un entraînement en musculature sur les paramètres antioxydants chez le sujet jeune. Cakir-Atabek et al (2010) n'ont pas relevé de changement au niveau du GSH suite à 8 semaines d'entraînement en musculature. Dans le même sens, Garcia-Lopez et al (2007) ont montré qu'un entraînement en musculature de 21 semaines de 40 à 80 % de 1RM n'a pas eu d'effet sur l'activité d'enzymes antioxydantes : CAT, GPX, MnSOD.

Ce qu'il faut retenir : un entraînement en musculature pourrait diminuer les dommages radicalaires à partir de 8 semaines d'entraînement et avec une intensité d'exercice > 80 % de 1RM. En revanche, la réponse des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques ne semble pas être sensible à ce type d'entraînement.

4-Effets du niveau d'aptitude physique des sujets jeunes sur les paramètres du stress oxydant

Au repos, les études qui ont comparé des sujets jeunes sédentaires à des sujets jeunes entraînés ont montré que ces derniers présentaient une meilleure activité antioxydante (Tessier et al, 1995 ; Miyazaki et al, 2001 ; Metin et al, 2003), un plus faible niveau de dommages radicalaires (Vasankari et al, 2000 ; Elosua et al, 2003 ; Farney et al, 2012) et une production plus basse de RL (Bloomer et al, 2008). Ces effets relatifs à la pratique physique régulière sont souvent liés à l'intensité de l'activité physique. Selon Bloomer et al (2005), la pratique physique régulière doit dépasser une intensité minimale d'exercice pour pouvoir induire une adaptation des paramètres du stress oxydant. En effet, si l'intensité de l'activité physique est trop basse, les RL produits pendant l'exercice seraient piégés par les défenses antioxydantes existantes et ainsi les différents mécanismes d'adaptation du système antioxydant ne seraient pas stimulés. Dans le même sens, Metin et al (2003) ont établi une relation entre le niveau d'intensité de l'activité physique et la protection antioxydante. Selon ces auteurs, plus le niveau d'aptitude physique est élevé, plus les adaptations des paramètres du stress oxydant sont importantes. Toutefois, une pratique physique régulière à haute intensité et sur une longue période pourrait induire un défaut d'adaptation et amener le sujet à un état de surentraînement. Selon la revue de littérature de Finaud et al (2006), un état de

surentraining induit une augmentation de la production des RL et une baisse de l'activité antioxydante dans des conditions de repos. En effet, l'accumulation des microlésions musculaires induites par un entrainement à haute intensité favoriserait la libération de cytokines et de neutrophiles qui participeraient à la production des RL. Il semble que la production des RL en cas de surentraining dépasse les capacités antioxydantes de l'organisme ce qui peut expliquer la diminution des taux d'antioxydants chez les sportifs en surentraining en condition de repos (Bergholm et al, 1999).

Les effets de la pratique physique régulière apparaissent aussi en situation de stress tel que l'exercice physique aigu. De nombreux travaux se sont penchés sur les effets d'un exercice physique aigu (aérobie, anaérobie) sur les paramètres du stress oxydant chez des sujets entraînés et des sujets sédentaires. Suite à un exercice aérobie, les sujets entraînés présentaient des niveaux plus élevés d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, ainsi que des niveaux plus faibles des marqueurs de dommages radicalaires (Niess et al, 1996 ; Elosua et al, 2003 ; Pittaluga et al, 2006). Ces résultats pourraient être expliqués par l'effet de la pratique physique régulière sur la production des RL (meilleur contrôle au niveau de la chaîne du transport des électrons ; voir paragraphe 3-1) et une amélioration de l'efficacité des défenses antioxydantes par l'activation des facteurs de transcription NF-Kb (Gomez-Cabrera et al, 2008). Suite à l'exercice anaérobie, la plupart des études comparatives entre des sujets entraînés et des sujets sédentaires ont noté des niveaux plus élevés en antioxydants et des plus faibles niveaux de dommages radicalaires chez les sujets entraînés suite à des exercices anaérobie : exercice de musculation à 75% de 1RM (Ramel et al, 2004b), ou encore un test de Wingate (El Abed et al, 2011).

Afin d'étudier l'impact de l'aptitude physique des sujets jeunes sur la réponse du stress oxydant suite à l'exercice physique, différents types et intensités d'exercice sont utilisés. Ainsi, certaines études ont utilisé l'exercice incrémental sur tapis roulant ou sur cycloergomètre. Le choix de ce type d'exercice est justifié par le fait qu'à la fin de l'exercice, les sujets des deux groupes sont à la même charge absolue (100 % de leur capacité physique). D'autres auteurs ont utilisé des exercices à charge relative (exemple : 70% de VO_{2max} , de la PMA). Dans ce cas, les faibles niveaux de marqueurs du stress oxydant observés chez les sujets entraînés dans certaines études (Aguilo et al, 2003 ; Ramel et al, 2004b) pourraient s'expliquer tout simplement par le fait que ces sujets n'ont pas atteint, avec cette charge d'exercice, un niveau suffisant pour stimuler leurs capacités antioxydantes. Ainsi, l'intensité

de l'exercice physique doit être prise en considération dans l'interprétation des résultats entre des sujets entraînés et des sujets sédentaires.

Ce qu'il faut retenir

- Une activité physique régulière favorise une meilleure activité antioxydante, un plus faible niveau de dommages radicalaires et une production plus basse de RL au repos et suite à l'exercice physique.
- Les effets de l'activité physique régulière sur les paramètres du stress oxydant suivent la théorie de «dose - réponse» dans laquelle une activité physique pratiquée à une intensité modérée est bénéfique alors qu'une activité physique d'intensité élevée pourrait induire des effets négatifs : baisse de la défense antioxydante et augmentation des dommages radicalaires (cas du surentraînement).

5-Effets de l'exercice physique aigu sur les paramètres du stress oxydant chez le senior

5-1-Exercice physique aigu et production des radicaux libres

Il existe peu de données sur l'exercice aigu et la production des RL chez le senior. Une étude de Bailey et al (2010) a montré une augmentation de la production du radical ubiquinone (UQ \cdot) chez des seniors suite à un exercice de flexion/extension du genou (2 minutes à 50% de 1RM puis 3 minutes à 100% de 1RM). Une autre étude menée par Koechlin et al (2004) chez des personnes âgées atteintes de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) a montré une augmentation de la production du radical O $_2^{\bullet-}$ suite à un exercice de flexion/extension du genou à 40% de 1RM maintenu jusqu'à l'épuisement. Les explications possibles de cette augmentation de la production des RL chez les seniors sont les mêmes que celles rencontrées chez le sujet jeune (augmentation de la consommation de l'O $_2$, phénomène d'ischémie reperfusion, XO, oxydation des catécholamines...) (voir paragraphe 1, page 44). A ces facteurs, s'ajouteraient les changements structuraux et fonctionnels liés au vieillissement au niveau de la mitochondrie. En effet, avec le vieillissement, plusieurs études ont noté une baisse de l'activité des enzymes mitochondriales : cytochrome C oxydase, NADH-cytochrome C réductase, succinate-cytochrome C réductase (Müller-Höcker et al, 1993; Lenaz et al, 1997), des mutations au niveau de l'ADN mitochondrial (Wei, 2002), ainsi

qu'une diminution de la perméabilité membranaire (Paradies et al, 2013). Ces changements favorisent la fuite des électrons au niveau de la chaîne du transport des électrons favorisant la production des RL à l'exercice aigu. D'autre part, les réactions inflammatoires induites par l'exercice aigu participeraient aussi à une production accrue des RL chez les seniors. Le vieillissement est caractérisé par un déclin au niveau des défenses immunitaire (Woods et al, 2012) ce qui favorise l'inflammation induite par l'exercice chez la personne âgée et pourrait expliquer en partie l'augmentation de la production des RL suite à l'exercice chez les seniors (Peake et al, 2010). En effet, l'inflammation fait partie de la réponse immédiate de l'organisme face aux dommages tissulaires lors d'un exercice physique. Sous l'effet de lésions tissulaires induites par l'exercice, les leucocytes vont avoir pour rôle d'éliminer les agents pathogènes et participer à la réparation cellulaire. Ce mécanisme d'inflammation se réalise en produisant des puissants oxydants et des médiateurs comme les eicosanoïdes, l'oxyde nitrique et les cytokines (Lenn et al, 2002).

En se basant sur le très peu d'études de la littérature, il reste difficile d'établir une conclusion quand aux effets de l'exercice aigu sur la production des RL chez les seniors.

5-2-Exercice physique aigu et marqueurs de dommages radicalaires

La plupart des études qui se sont intéressées à l'effet de l'exercice aigu sur les marqueurs de peroxydation lipidique chez les seniors ont noté une augmentation de ces marqueurs pour des exercices maximaux : MDA (plasmatique) (Fatouros et al, 2004 ; Ceci et al, 2014), TBARS (Di Massimo et al, 1999; Vincent et al, 2002), et sous maximaux: MDA (plasmatique) (Sacheck et al, 2003), TBARS (Meydani et al, 1993), F₂-isoprostane (Sacheck et al, 2003), LOOH (au niveau de la cellule musculaire) (Bailey et al, 2010). Ces résultats ont été obtenus immédiatement après, 1 hr et 24 hr après l'exercice et dans différents compartiments de mesure (plasma, sérum, urine, muscle). En revanche, très peu d'études n'ont pas relevé de changement de ces marqueurs chez les seniors suite à l'exercice physique. Ainsi, Laaksonen et al (1995) n'ont pas relevé de changement du taux de MDA (au niveau de sérum) après un exercice incrémental sur cycloergomètre chez des seniors. Dans le même sens, Vincent et al (2005) n'ont pas relevé de variation du LOOH plasmatique suite à une épreuve triangulaire sur tapis roulant chez des sujets âgés. Cette fluctuation aux niveaux des résultats pourrait être attribuée au choix de l'exercice (maximal, sous maximal, course, vélo...) et/ou au compartiment de mesure choisi (urine, sérum, plasma, sang). Enfin, les marqueurs de

dommages radicalaires de l'ADN tel que le 8-OHdG semblent être peu sensibles à l'exercice physique chez les seniors (Sacheck et al, 2003 ; Pittaluga et al, 2013).

5-3-Exercice physique aigu et paramètres antioxydants

Les études s'intéressant à l'exercice aigu en relation avec les paramètres antioxydants chez les seniors sont beaucoup moins nombreuses que celles réalisées chez les sujets jeunes. Concernant les marqueurs de capacité antioxydante totale, Fatouros et al (2004) ont montré que le taux de ces marqueurs augmente après l'effort maximal (SAT), mais Sacheck et al (2003) ont montré que d'autres marqueurs de capacité antioxydante totale (ORAC) ne variaient pas suite à un effort sous maximal.

La plupart des études qui se sont intéressées aux antioxydants enzymatiques (SOD, GPX, GR) ont relevé une augmentation de l'activité de ces antioxydants après l'exercice aigu chez les seniors : flexion/extension du genou à 30% de 1RM jusqu'à l'épuisement (Couillard et al, 2003) ou épreuve de course progressive et maximale sur tapis roulant (Fatouros et al, 2004). Ces variations apparaissaient immédiatement et jusqu'à 48 heures après l'effort. De plus, les réponses des antioxydants enzymatiques semblent équivalentes quelque soit le compartiment de mesure (musculaire et sanguin).

Les antioxydants non enzymatiques présentent des réponses divergentes face à l'exercice physique aigu. Ainsi, Meijer et al (2001) ont relevé une augmentation des taux d' α -tocophérol et de β -carotène suite à un exercice sous maximal sur ergocycle (50% de la PMA). Ces résultats sont en désaccords avec ceux reportés par Koechlin et al (2004) et Meydani et al (1993) qui n'ont pas relevé de variation de ces deux marqueurs chez des seniors suite à des exercices sous maximaux (flexion/extension du genou à 40% de 1RM, course sur tapis roulant à 75% de FCmax). L'étude de Sacheck et al (2003) en revanche, a noté une baisse du taux d' α -tocophérol et du rétinol 24 heures suite à un exercice sous maximal sur tapis roulant (75% de la VO_{2max}). Ces contradictions peuvent être liées aux choix différents de la pratique physique (course, pédalage), la durée et l'intensité de l'exercice. De plus, le temps de prélèvement suite à l'exercice peut aussi agir sur la réponse de ces antioxydants (Michalidis et al, 2007).

Ce qu'il faut retenir :

- Un exercice physique aigu pourrait augmenter la production des RL chez le senior par rapport aux valeurs au repos.
- Le taux des marqueurs de peroxydation lipidique (MDA, F₂-isoprostane, LOOH), augmente généralement après l'exercice physique alors que les marqueurs de l'oxydation de l'ADN (8-OHdG) semblent être moins sensibles face à l'exercice physique aigu.
- L'exercice physique aigu avec ces différentes pratiques et modalités (course, pédalage, exercice maximal, exercice sous maximal) induit une augmentation de l'activité des antioxydants enzymatiques (SOD, GR, GPX) juste après et pendant la période post exercice.
- La réponse des antioxydants non enzymatiques à l'exercice physique aigu varie selon l'intensité et le type d'exercice (course, pédalage, exercice maximal, exercice sous maximal) sans pouvoir donner une tendance générale.

6-Effets de l'exercice physique chronique (entraînement) sur les paramètres du stress oxydant chez le senior

6-1- Entraînement en endurance et production des radicaux libres

A notre connaissance, une seule étude de Ghosh et al (2011) a porté sur les effets d'un entraînement en endurance sur la production des RL chez les seniors. Ces auteurs ont noté une baisse du niveau de H₂O₂ suite à une période d'entraînement en endurance de 16 semaines à 65% de la VO_{2max}. Deux mécanismes explicatifs pourraient être envisagés: 1) l'entraînement en endurance améliore l'activité antioxydante mitochondriale, notamment celle de la MnSOD et la GPX (Servais et al, 2003 ; Bo et al, 2008) ; 2) l'entraînement en endurance réduirait le potentiel membranaire mitochondrial contrôlé en grande partie par les protéines découplantes (UCP3) qui augmentent en nombre avec l'entraînement en endurance (Daussin et al, 2012).

6-2- Entraînement en endurance et marqueurs de dommages radicalaires

L'entraînement en endurance induirait une baisse des marqueurs de dommages radicalaires chez les seniors et notamment une baisse des marqueurs de peroxydation lipidique (MDA, TBARS). Une étude réalisée par Fatouros et al (2004) a montré qu'un entraînement en

endurance de 16 semaines à 50-80% de FCmax réduit le taux de MDA. Dans le même sens, Karolkiewicz et al (2009) ont montré qu'un entraînement en endurance de 8 semaines à 70-80% de la VO_{2max} induit une baisse du taux de TBARS chez les seniors. Les données sur l'animal sont en accords avec celles trouvées chez l'humain. Ainsi, plusieurs études ont montré une baisse des marqueurs de l'oxydation de l'ADN (8-OHdG) et des protéines (PC) chez les rats âgés suite à une période d'entraînement en endurance (Radak 1999, 2002 ; Ktskova et al, 2012). Ces résultats reflètent que l'entraînement pourrait améliorer la capacité de l'organisme à réparer les dommages induits par les attaques radicalaires. Dans ce sens, Radak et al (2007, 2011) ont montré qu'un entraînement en endurance induit une amélioration de l'activité de l'ADN glycosylase (enzymes responsable de la dégradation des bases endommagées au niveau de l'ADN) et du complexe des protéasomes (enzymes impliquées dans la dégradation des protéines endommagées) (Radak et al, 2000).

6-3-Entraînement en endurance et paramètres antioxydants

Dans des conditions de mesure de repos, certaines études ont montré que l'entraînement en endurance n'a pas d'effet sur l'activité des antioxydants enzymatiques. Zago et al (2010) et Ghosh et al (2011) n'ont pas relevé de variation au niveau de l'activité de la SOD (érythrocytaire), de la MnSOD et du Cu-ZnSOD (au niveau de la cellule musculaire) après une période d'entraînement en endurance de 16 à 24 semaines chez des personnes âgées. Dans le même sens, Fatouros et al (2004) n'ont pas relevé de variation de l'activité de la GPX au repos suite à un protocole d'entraînement en endurance de 16 semaines. En revanche, ces auteurs ont noté une augmentation de l'activité de la GPX en réponse à l'exercice aigu suite à la période d'entraînement. Ainsi, il ressort de cette étude que l'adaptation de l'activité de la GPX suite à l'entraînement en endurance apparaît uniquement en cas de production majeure des RL comme dans le cas d'un exercice physique aigu. L'adaptation des enzymes antioxydantes face à l'entraînement en endurance a été attribuée par plusieurs auteurs aux effets des RL qui sont produits lors des séances d'entraînements (Dalton et al, 1999 ; Khassaf et al, 2003 ; Ji et al, 2004, Gomez-Cabrera et al, 2008). En effet, les RL peuvent activer les facteurs de transcription impliqués dans la régulation des enzymes antioxydantes tel que le facteur de transcription NF-kB. L'activation de ce facteur de transcription par les RL se ferait de la manière suivante : les RL activent des kinases chargées de phosphoryler la protéine I-kB ce qui conduit à la libération du complexe p50-p56 et au démasquage du signal de localisation nucléaire (NLS). Par la suite, le complexe p50-p56 pénètre dans le noyau et se fixe sur l'ADN

au niveau de l'élément régulateur kB, ce qui active les gènes cibles (antioxydants). Ceci va activer la transcription des régions codantes des antioxydants au niveau de l'ADN en ARNmessenger. Ce dernier subit un épissage avant de se traduire en protéines antioxydantes. Concernant les antioxydants non enzymatiques, Fatouros et al (2004) ont montré qu'un entraînement en endurance de 12 semaines améliore la capacité antioxydante (SAT) au repos et suite à l'exercice aigu. Karolkiewicz et al (2009) ont noté des résultats similaires qui s'installent à partir de la 8^{ème} semaine d'entraînement en endurance avec une augmentation de la capacité antioxydante (SAT) et du taux de GSH pendant la période post entraînement.

Ce qu'il faut retenir :

- L'entraînement en endurance chez le senior pourrait induire une baisse de la production des RL.
- L'entraînement en endurance induit une baisse du taux des marqueurs de dommages radicalaires, en particulier ceux de la peroxydation lipidique (MDA, TBARS) et pourrait améliorer la capacité de l'organisme à réparer les dommages radicalaires.
- L'entraînement en endurance semble ne pas avoir d'effet sur l'activité des antioxydants enzymatiques au repos. En revanche, en cas de production majeure de RL, comme suite à un exercice physique aigu, l'activité des enzymes antioxydantes pourrait être améliorée par ce type d'entraînement.
- Les marqueurs de la capacité antioxydante ainsi que certains antioxydants non enzymatiques augmentent suite à une période d'entraînement en endurance aussi bien en condition de repos qu'en réponse à l'exercice physique aigu.

6-4-Entraînement en musculation et production des radicaux libres

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les effets d'un entraînement en musculation sur la production des RL chez la personne âgée saine. Toutefois, Bloomer et al (2008) chez des personnes âgées atteintes de la maladie de Parkinson ont montré une baisse du niveau basal de H₂O₂ suite à une période d'entraînement en musculation de 8 semaines. Ces résultats pourraient être attribués à des changements au niveau de la chaîne du transport d'électrons dans la mesure où Parise et al (2005a) ont démontré une augmentation de l'activité du complexe IV ainsi que du ratio IV/I+III des complexes de la chaîne respiratoire d'électrons

suite à 14 semaines d'entraînement en musculation chez des seniors. Selon ces auteurs, une telle adaptation à l'entraînement reflète un passage rapide des électrons à travers les complexes de la chaîne respiratoire ce qui peut réduire la fuite des électrons au niveau de la mitochondrie et ainsi la formation des RL.

6-5- Entraînement en musculation et marqueurs de dommages radicalaires

La réponse du 8-OHdG suite à un entraînement en musculation semble varier selon la durée du protocole d'entraînement et le nombre de séances d'entraînement par semaine. Rall et al (2004) n'ont pas relevé de changement au niveau du taux de 8-OHdG suite à 12 semaines de musculation à raison de 2 fois/semaine à 80% de 1RM. En revanche, Parise et al (2005a) ont noté une baisse du taux de 8-OHdG en réponse à un entraînement de 14 semaines, 3 fois/semaines à 50-80% de 1RM. Ainsi, il semblerait que pour induire une modification d'un des marqueurs de l'oxydation de l'ADN, une fréquence hebdomadaire minimale d'entraînement (au moins 3 fois/semaine) à une intensité élevée (au alentour de 80% de 1RM) soit nécessaire.

L'adaptation des marqueurs de peroxydation lipidique face à l'entraînement en musculation présentent des résultats contradictoires. Certains marqueurs comme le TBARS mesuré dans sérum ou le plasma diminue suite à une période d'entraînement de 24 semaines à raison de 3 fois/semaines à 50-80% de 1RM (Vincent et al, 2002, 2006). En revanche, d'autres marqueurs comme la MDA plasmatique et la F₂-isoprostane urinaire ne présentent pas de variation suite à un entraînement en musculation d'une durée de 6 mois à raison de 3 fois/semaine à 50-80% de 1RM (Bobeuf et al, 2011). Avec la même modalité et intensité d'entraînement, il ressort des travaux de la littérature que le choix des marqueurs étudiés serait la principale cause expliquant les résultats contradictoires de la peroxydation lipidique.

6-6-Entraînement en musculation et paramètres antioxydants

A notre connaissance, seule l'étude de Parise et al (2005b) s'est intéressée aux effets d'un entraînement en musculation sur l'activité des antioxydants enzymatiques. Cette étude a démontré une amélioration de l'activité de la CAT et de la CuZnSOD au niveau musculaire de seniors âgés de 71 ± 4 ans suite à une période d'entraînement de 12 semaines. Ces mêmes auteurs, dans une autre étude, n'ont pas relevé de changement au niveau du contenu protéique des mêmes antioxydants (CAT, CuZnSOD) suite à 14 semaines d'entraînement (Parise et al,

2005a). Cette absence de changements au niveau de contenu en protéine de ces antioxydants ne reflète pas que l'entraînement en musculation n'a pas d'effet sur leur activité enzymatique. En effet, Oh-Ishi et al (1997) ont relevé une augmentation de l'activité de la CuZnSOD mais sans variation au niveau de son contenu protéique chez des rats suite à une période d'entraînement. Ces résultats pourraient indiquer que l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes suite à l'entraînement en musculation n'est pas forcément liée à une augmentation de leur contenu protéique, mais plutôt à des modifications post-traductionnelles de ces protéines.

Il existe très peu de données sur les effets d'entraînement en musculation sur les antioxydants non enzymatiques. Certaines études ont montré qu'un entraînement en musculation de 24 semaines (3 fois/semaine à 50-80% de 1RM) augmente les taux d'antioxydants non enzymatiques : thiols, vitamine C (Vincent et al, 2002 ; Bobeuf et al, 2011) sans induire de modification sur d'autres antioxydants non enzymatiques tels que la vitamine E.

Ce qu'il faut retenir :

- Un entraînement en musculation pourrait baisser le niveau de production des radicaux libres chez les seniors.
- Le taux des marqueurs de l'oxydation de l'ADN (8-OHdG) ainsi que certains marqueurs de la peroxydation lipidique (TBARS) diminuent généralement suite à une période d'entraînement en musculation d'une durée d'au moins 12 semaines à une intensité d'au moins 80% de 1RM, alors que d'autres marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA, F₂-isoprostane) semblent être moins sensibles à ce type d'entraînement.
- L'activité des enzymes antioxydantes augmente généralement suite à l'entraînement en musculation et cette amélioration pourrait être renforcée par une augmentation des taux de certains antioxydants non enzymatiques.

7-Effets du niveau d'aptitude physique et de l'intensité de l'exercice sur les paramètres du stress oxydant chez le senior

D'une façon générale, les seniors actifs présentent un niveau de 8-OHdG (Traustadóttir et al, 2012), de protéines carbonylées (PC) (Rowinski et al, 2013) et de peroxydation lipidique

(MDA, F₂-isoprostane) (Franzoni et al, 2005 ; Traustadóttir et al, 2012) plus bas en comparaison avec leurs pairs sédentaires.

Concernant les paramètres antioxydants, la plupart des études ont montré que les personnes âgées qui pratiquaient une activité physique régulière présenteraient une meilleure activité antioxydante enzymatique : SOD, GPX, GR (Rousseau et al, 2006 ; Rowinski et al, 2013 ; De Gonzalo-Calvo et al, 2013), une meilleure capacité antioxydante (Traustadóttir et al, 2012 ; Franzoni et al, 2004) et un niveau plus élevé d'antioxydants non enzymatiques : Vit E, β-carotène (Rousseau et al, 2006 ; Traustadóttir et al, 2012). Dans ce sens, plusieurs études ont montré une corrélation entre le niveau d'aptitude physique et les paramètres antioxydants chez des seniors (Karolkiewicz et al, 2003 ; Cesari et al, 2004 ; Saito et al, 2012). Ces résultats sont en faveur d'un effet bénéfique d'une activité physique régulière sur les défenses antioxydantes chez les seniors.

8- Stress oxydant et exercice physique : limites de la littérature

Plusieurs facteurs interviennent et influencent les résultats issus de la littérature ce qui rend difficile l'interprétation et surtout la comparaison des résultats d'une étude à l'autre. Ainsi, selon la population étudiée, le type d'exercice physique, les marqueurs du stress oxydant choisis, le temps de prélèvement post exercice, et le statut nutritionnel, l'exercice physique pourra impacter différemment les paramètres du stress oxydant.

Concernant **la population étudiée**, l'âge et le degré d'aptitude physique sont des facteurs qui peuvent influencer les effets de l'exercice physique sur les paramètres du stress oxydant. Particulièrement chez les seniors, la différence d'âge qui peut exister au sein de cette catégorie pourrait influencer la réponse des marqueurs du stress oxydant. L'étude du stress oxydant chez les seniors inclut une population de 60 à 100 ans. On peut émettre l'hypothèse qu'entre 60 et 100 ans les réponses physiologiques sont différentes. Spirduso et al (2005) proposent une classification qui pourrait être utilisée pour homogénéiser les groupes seniors et rendre les résultats comparables. Ainsi, ces auteurs classifient les seniors selon les catégories d'âge suivantes: adultes âgés de 45-64 ans, jeunes seniors de 65-74 ans, seniors de 75-84 ans, vieux seniors de 85-99 ans, et très vieux seniors de 100 ans et plus. De plus, le niveau d'aptitude physique des sujets étudiés peut influencer la réponse des marqueurs du stress oxydatif face à l'exercice (Watson et al, 2005a ; El Abed et al, 2009 ; Teixeira et al, 2009). Une classification des sujets choisis doit être accomplie pour avoir des groupes homogènes au

niveau de leur niveau d'activité physique ce qui n'était pas le cas dans certaines études réalisées chez les seniors (Kostka et al, 2000 ; Traustadóttir et al, 2012).

Le **type d'exercice physique** a aussi un effet sur la variation des marqueurs du stress oxydant. En effet, selon le métabolisme prédominant (aérobie, anaérobie) (Bloomer et al, 2005 ; Shi et al, 2007), la masse musculaire mobilisée (ergocycle, course sur tapis roulant) (Sahlin et al, 1992 ; Alessio et al, 2000), la durée et l'intensité de l'effort (Munoz et al, 2010 ; Johnson et al, 2012 ; Parker et al, 2013), les résultats peuvent varier d'une étude à l'autre. Dans les études s'intéressant aux effets de l'exercice chronique, **la modalité d'entraînement** est un facteur qui agit sur la réponse des marqueurs du stress oxydant. Ainsi, selon le type (endurance, musculation) (Azizbeigi et al, 2014), la modalité (continue, intermittente) (Vezzoli et al, 2014), la durée et la charge d'entraînement (Vincent et al, 2002 ; Niess et al, 1996 ; Takahashi et al, 2013) les résultats peuvent varier d'une étude à l'autre.

D'un point de vue méthodologique :

- **le temps de prélèvement des échantillons sanguins** après l'exercice a fait l'objet de plusieurs études et a été considéré comme un facteur principal de la fluctuation des réponses des marqueurs du stress oxydant. Michalaidis et al (2007) ont étudié l'évolution des marqueurs du stress oxydant avant et jusqu'à 24 heures après un exercice physique (0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 et 24 heures post exercice). Ces auteurs ont noté que le pic de l'activité de la CAT est situé juste après l'effort, celui du TBARS est à 1 heure après l'effort, celui de TAC, GSH et GSSG est à 2 heures après l'exercice et celui des PC est à 4 heures après l'effort. El Abed et al (2009) ont étudié les cinétiques des marqueurs du stress oxydant suite à un test de Wingate chez des judokas et des sujets sédentaires à 0, 5, 10 et 20 minutes après l'exercice. Les résultats issus de cette étude confirment ceux de Michalaidis et al (2007) dans le sens où les auteurs ont également noté une variation différente des marqueurs selon le temps de prélèvement. Ces constatations nous amènent à conclure qu'il faudrait un consensus sur le temps de prélèvement pour les marqueurs du stress oxydant afin de pouvoir généraliser les résultats de la littérature.

- **le lieu de prélèvement des échantillons (érythrocyte, plasma, cellule musculaire...)** va lui aussi induire des réponses différentes. Ainsi, pour un même exercice physique, un marqueur de stress oxydant peut varier ou non selon le compartiment de mesure (Meiger et al, 2001 ; Sacke et al, 2003 ; Munoz et al, 2010 ; Quindry et al, 2011). Cependant, si on se penche sur les travaux de la littérature, on s'aperçoit que la plupart des auteurs évaluent l'activité des enzymes antioxydantes au niveau érythrocytaire (Guemouri et

al, 1991 ; Ceballos-Picot et al, 1992 ; Inal et al, 2001) alors que les antioxydants non enzymatiques ainsi que les marqueurs des dommages radicalaires sont plutôt mesurés au niveau plasmatique et/ou urinaire (Meydani et al, 1993 ; Rondanelli et al, 1997 ; Paolisso et al, 1998).

- **le choix des marqueurs du stress oxydant** est aussi un paramètre dont il faut tenir compte. Prenons l'exemple des marqueurs de la peroxydation lipidique, il existe une multitude de marqueurs (MDA, TBARS, DC, LOOH, F₂-isoprostane) et les résultats des études selon le marqueur choisi vont dans le sens ou pas d'une variation de la peroxydation lipidique (Sacheck et al, 2003 ; Marzatico et al, 1997 ; Vider et al, 2001b). A titre d'exemple, en réponse au même exercice, nous pouvons observer l'augmentation d'un marqueur comme la F₂-isoprostane alors que le taux de MDA ne varie pas (Sacheck et al, 2003).

Synthèse Chapitre 3

- Chez le sujet jeune comme chez le senior, l'exercice physique aigu se caractérise par un changement de la balance oxydants/antioxydants. La réponse des paramètres du stress oxydant à l'exercice aigu varie selon le métabolisme principalement sollicité (aérobie, anaérobie), la forme de la pratique (pédalage, course, sports collectifs), la durée et l'intensité de l'exercice.
- L'augmentation de la production des radicaux libres suite à un exercice aigu de type aérobie est principalement due à une augmentation de la consommation d'oxygène ainsi que d'autres facteurs complémentaires tels que l'acidose, l'oxydation des catécholamines ainsi que le phénomène d'ischémie-reperfusion. Dans le cas d'un exercice anaérobie, les facteurs qui étaient complémentaires au cours de l'exercice aérobie deviendraient principaux.
- L'exercice physique aigu induit une augmentation des dommages radicalaires chez le sujet jeune et le senior. Le niveau des dommages radicalaires est lié à l'intensité et la modalité de l'exercice. L'évolution des marqueurs de dommages radicalaires en réponse à l'exercice aigu (peroxydation lipidique, oxydation des protéines, oxydation de l'ADN) ne suit pas toujours le même sens.
- Après l'exercice physique aigu, la réponse des paramètres antioxydants varie en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice chez le sujet jeune, alors que chez le senior ces paramètres augmenteraient généralement suite à l'exercice aigu.
- Chez le sujet jeune, l'entraînement en endurance ou en musculation induirait une baisse des marqueurs de dommages radicalaires alors que les défenses antioxydantes sembleraient s'améliorer uniquement avec l'entraînement en endurance. Chez le senior, ces deux types d'entraînement induiraient une baisse des niveaux de dommages radicalaires, avec une meilleure sensibilité vis-à-vis de l'entraînement en endurance. En ce qui concerne les paramètres antioxydants, l'entraînement en endurance induit une amélioration des défenses antioxydantes qui n'apparaissent qu'à l'exercice physique aigu, alors que les bienfaits de l'entraînement en musculation sur les paramètres antioxydants apparaissent dès le repos.
- La pratique physique régulière est un moyen efficace pour réduire les attaques radicalaires et renforcer les mécanismes de défense antioxydante chez le sujet jeune et le senior. Vu les changements au niveau de la balance oxydants/antioxydants avec de l'âge, on peut s'attendre à ce que l'adaptation des paramètres du stress oxydant face à

la pratique physique régulière serait différente si on compare des sujets jeunes à des seniors, mais cette hypothèse reste à vérifier.

- Les études sur les effets du niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant chez les seniors ont montré que les sujets actifs présenteraient un plus faible niveau de dommages radicalaires, une production plus basse de RL et une meilleure protection antioxydante en comparaison avec leurs pairs sédentaires. Toutefois, si l'on se penche sur les seniors actifs inclus dans ces études, on s'aperçoit que ceux-ci ont été classés par rapport à leur historique sur l'activité physique et non pas sur l'intensité de l'activité physique. Si ces sujets pratiquaient bien une activité physique régulière, les intensités et les fréquences hebdomadaires d'entraînement différentes amenaient les sujets à être considérés comme des sujets actifs ou sportifs. Si l'on se penche sur les travaux de littérature chez le sujet jeune, ceux-ci ont démontré que le niveau d'aptitude physique pourrait agir différemment sur les paramètres du stress oxydant. Il reste alors à préciser chez le senior le lien entre différents niveaux d'aptitude physique et la réponse des paramètres du stress oxydant en condition de repos et suite à l'exercice physique aigu.



Deuxième partie :
Contribution personnelle

A. But et orientation du travail de thèse

Cette revue de littérature a démontré que chez le senior, le vieillissement induit des altérations des défenses antioxydantes ainsi qu'une augmentation de la production de RL en comparaison avec des sujets plus jeunes. Pour lutter contre les diverses séquelles liées au stress oxydant avec l'âge, les études scientifiques recommandent au senior de pratiquer une activité physique régulière. Les bienfaits d'une activité physique régulière sont souvent liés à l'intensité de l'activité physique. Ce mécanisme adaptatif a déjà été démontré chez le sujet jeune, alors que chez la personne âgée, l'adaptation des paramètres du stress oxydant à différents niveaux d'intensité d'activité physique reste encore à déterminer. En tenant compte des changements de la balance oxydants/antioxydants avec l'âge, on peut s'attendre à ce que les réponses des paramètres du stress oxydant face à l'exercice aigu ou selon le niveau d'aptitude physique des sujets soient différentes si on compare des sujets jeunes à des seniors. A notre connaissance, aucune étude ne s'est focalisée sur les effets de l'âge et du niveau d'aptitude physique sur les réponses des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique aigu. Ce travail de thèse analysera les réponses des paramètres du stress oxydant (antioxydants et malondialdéhyde) à l'exercice physique aigu en fonction de l'âge : jeunes vs seniors et en fonction du niveau d'aptitude physique des sujets : sédentaires, actifs ou sportifs. Afin de répondre à cet objectif, différentes études ont été mises en place :

- La première étude de ce travail de thèse avait pour objectif d'examiner les effets de l'âge sur la réponse des paramètres du stress oxydant à l'exercice aigu. Pour ce faire, nous avons comparé les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, acide ascorbique et α -tocophérol) et le taux de MDA chez un groupe de sujets jeunes et un groupe de seniors au repos et suite à un exercice physique incrémental sur ergocycle (Etude 1).

- Dans un deuxième temps, afin de déterminer les effets du niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant chez la personne âgée, une seconde étude s'est intéressée à évaluer les paramètres du stress oxydant au repos et suite à l'exercice aigu chez des seniors ayant des niveaux différents d'aptitude physique. Dans cette étude, nous avons comparé les paramètres antioxydants et le taux de MDA au repos et en réponse à un exercice physique incrémental sur ergocycle chez 3 groupes de seniors : un groupe de sédentaire, un groupe dont les sujets pratiquaient une activité physique de basse intensité de type gymnastique d'entretien (groupe actif) et un groupe de sujets qui pratiquaient une activité physique à haute intensité de type cyclotourisme (groupe sportif) (Etude 2).

- Afin de répondre à la question sur l'adaptation des paramètres du stress oxydant à la pratique physique régulière en fonction de l'âge, une troisième étude a été mise en place. Il s'agissait d'étudier les paramètres du stress oxydant chez des sujets d'âge (jeunes, seniors) et de niveau d'aptitude physique différents (sédentaires, sportifs) au repos et en réponse à l'exercice physique aigu (Etude 3).

Dans la partie suivante, sont rapportées tout d'abord les méthodologies utilisées lors des différents travaux afin de répondre aux différentes questions présentées ci-dessus, puis une synthèse des études, suivie des articles soumis et publiés dans des revues internationales.

B. Méthodologie générale

1- Caractéristiques des sujets

Pour étudier les effets de l'exercice physique sur les paramètres antioxydants ainsi que sur le taux de peroxydation lipidique en relation avec l'âge et le niveau d'activité physique, 5 groupes de sujets ont été recrutés pour participer à ce travail de thèse :

- Un groupe de jeunes sédentaires (N= 15) (**JS**)
- Un groupe de jeunes qui pratiquaient du cyclotourisme depuis au moins 2 années consécutives (N= 16) (**JC**)
- Un groupe de seniors sédentaires (N= 15) (**SS**)
- Un groupe de seniors licenciés à la Fédération Française d'Education Physique et de Gymnastique Volontaire (FFEPGV) et qui pratiquaient de la gymnastique d'entretien depuis au moins 2 années consécutives (N=18) (**SG**)
- Un groupe de seniors qui pratiquaient du cyclotourisme depuis au moins 2 années consécutives (N=17) (**SC**)

1-1- Critères d'inclusion

Les seniors devaient avoir 60 ans révolus. La tranche d'âge d'inclusion pour les sujets jeunes était de 18 à 30 ans.

1-1-1- Groupes jeunes sédentaires (SJ) et seniors sédentaires (SS)

Les sujets des groupes sédentaires (jeunes et seniors) ne devaient pas pratiquer une activité physique régulière durant les 3 dernières années. Ce critère a été vérifié par l'administration d'un questionnaire d'activité physique. Ainsi, les sujets du groupe JS devaient avoir un score inférieur à 6 dans le questionnaire d'activités physiques de Baecke et al (1982) (version française validée par Bigard et al, 1992) ce qui correspond à un style de vie sédentaire. Les sujets du groupe SS devaient avoir un score inférieur ou égal à 9 au questionnaire d'activité physique validé pour la population sénior (Voorrips et al, 1991) ce qui correspond à un style de vie sédentaire.

1-1-2- Groupe de seniors qui pratiquent la gymnastique d'entretien (SG)

Les sujets devaient avoir un score entre 9 et 16 au questionnaire d'activités physiques (Voorrips et al 1991), ce qui correspond à un style de vie actif. En plus, ils devaient pratiquer régulièrement de une à 3 heures par semaine de la gymnastique d'entretien depuis au moins deux ans et au moins dix mois dans l'année.

1-1-3- Groupes des jeunes cyclotouristes (JC) et seniors cyclotouristes (SC)

Les sujets des groupes JC et SC ont été recrutés dans des clubs de cyclotourisme. Ils devaient pratiquer du cyclotourisme régulièrement au moins 10 heures/semaine et depuis au moins deux ans. Les sujets JC devaient avoir un score supérieur à 9 dans le questionnaire d'activité physique de Baecke et al (1982) ce qui correspond à niveau d'activité physique élevé.

Les sujets du groupe SC devaient avoir un score > 16 au questionnaire d'activité physique (Voorrips et al 1991) ce qui correspond à niveau d'activité physique élevé.

1-2- Critères d'exclusion

Le sujet est écarté de la population d'étude s'il présente l'un des cas suivants :

- Contre indications à la pratique régulière de l'exercice
- Présence d'une pathologie chronique évolutive (exacerbation, chimiothérapie en cours...), pathologie métabolique déséquilibrée, capacités cognitives altérées
- Pression artérielle de repos supérieure à 16/10 cmHg
- Anomalie électrocardiographique de repos empêchant la réalisation d'un exercice physique
- Indice de masse corporelle inférieur à 25 ou supérieur à 30.
- Consommation d'alcool supérieure à 60 g.jour⁻¹
- Fumeurs (> 5 cigarettes/jour).
- Traitement hormonal et/ou complément alimentaire en vitamines ou en antioxydants.

Suite à ces critères, 12 sujets seniors ont été exclus de cette étude.

1-3- Caractéristiques de la population

Les mesures anthropométriques (Tableau 3) des sujets ont été effectuées le jour de l'expérimentation. La composition corporelle a été déterminée par la mesure des plis cutanés à l'aide d'une pince anthropométrique (Harpenden, Talence, France).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude

	Groupe JS N=15	Groupe JC N=16	Groupe SS N=15	Groupe SG N=18	Groupe SC N=17
Age (ans)	20.3 ± 2.8	21.4 ± 1.9	65.1 ± 3.5**	65.8 ± 3.3**	67.2 ± 4.8**
Masse (Kg)	66.1 ± 11.7	68.9 ± 4.1	71.8 ± 7.6	69.4 ± 6.4	72.2 ± 8.5
Taille (m)	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1
% Masse grasse	25.8 ± 2.7	25.9 ± 3.3	28.4 ± 4.2	27.5 ± 2.5	25.1 ± 7.7
Sexe (H/F)	11/4	15/0	7/8	7/11	17/0
Score d'activité physique	3.8 ± 1.1 ^{α†}	16.9 ± 2.2	4.1 ± 2.3 ^{#†}	14.2 ± 2.7 ^{α†}	19.4 ± 2.4

JS : jeune sédentaire, JC : jeune cyclotouriste, SS : senior sédentaire, SG : senior qui pratique de la gymnastique d'entretien, SC : senior cyclotouriste

*** : différence significative par rapport aux groupes jeunes, $p < 0.01$, # : différence significative par rapport au groupe SG, $p < 0.01$, † : différence significative par rapport au groupe SC, $p < 0.01$, α : différence significative par rapport au groupe JC, $p < 0.01$*

2- Protocole expérimental

Ce protocole a reçu l'accord du comité de protection des personnes Nord Ouest IV, CHRU de Lille (2007-A005 25-48) ainsi que l'autorisation de mise en œuvre biomédicale DGS 2007-0339.

Avant l'expérimentation, les sujets ont été informés de la nature de l'étude, de son objectif, de sa méthodologie, de ses contraintes ainsi que des risques prévisibles liés au protocole expérimental mis en place. Après avoir pris connaissance de ces différents points, les sujets volontaires devaient donner leur consentement (libre et éclairé) écrits pour participer à l'expérimentation. Il était précisé aux sujets qu'ils pouvaient abandonner l'étude à tout moment. Une fois le document de consentement signé, un rendez-vous a été pris avec chaque individu, selon sa disponibilité, afin de fixer une date pour réaliser l'expérimentation.

Afin de limiter l'influence des facteurs exogènes sur les paramètres du stress oxydant ou bien sur la performance, des indications écrites ont été données à chaque sujet avant l'expérimentation :

* Il était demandé aux sujets d'arrêter de manger au moins 2 à 3 heures avant l'expérimentation et d'éviter la consommation de substances stimulantes telles que l'alcool, la caféine ou toute autre drogue ergogénique pendant les 24 heures précédant l'expérimentation.

* Il était demandé aux sujets de ne pas pratiquer d'activités physiques intenses ou tout autre activité fatigante durant les 24 heures qui précèdent l'expérimentation.

Le jour de l'expérimentation, dès l'arrivée du sujet dans le service des explorations fonctionnelles respiratoires (CHRU de Lille), un interrogatoire clinique, une mesure des plis cutanés, de la masse et de la taille, un relevé de tension artérielle et un électrocardiogramme (ECG) de repos ont été réalisés pour vérifier les critères d'inclusion du sujet.

Ensuite, celui-ci remplit un questionnaire renseignant sur les pratiques physiques quotidiennes concernant 3 domaines : activité physique domestique, activité physique de loisir et activité physique sportive : Baecke et al, (1992) pour les groupes JS et JC et Voorrips et al, (1991) pour les groupes SS, SG et SC. Une fois ce questionnaire rempli, une infirmière assure la pose des électrodes pour l'ECG ainsi que la pose d'un cathéter veineux dans l'avant bras du sujet suivi d'un prélèvement sanguin de repos.

A l'issue de ce prélèvement, le sujet réalise une épreuve d'effort sur cycloergomètre (Excalibur Sport, Lode B.V, Medical Technology, Groningen, Netherlands) suivie de 15 minutes de récupération (2 minutes actives, 13 minutes passives). Au cours de la récupération, deux autres prélèvements sanguins ont été réalisés.

3- Epreuve d'effort

L'épreuve d'effort commence par une période de repos de 3 minutes suivie d'une période d'échauffement à 30 watts pendant 3 minutes. Ensuite, la charge de l'exercice augmente selon le groupe :

- Pour les groupes SS et SG : l'incrémentation augmente de 20 watts pour les hommes et de 10 watts pour les femmes toutes les 3 minutes jusqu'à l'épuisement du sujet.
- Pour les groupes JS et SC : l'incrémentation augmente de 30 watts toutes les 3 minutes jusqu'à l'épuisement du sujet.
- Pour les groupes JC : l'incrémentation augmente de 30 watts toutes les 2 minutes jusqu'à l'épuisement du sujet.

Pour tous les sujets, une récupération active de 2 minutes à 25 watts suivie d'une récupération passive de 13 minutes terminait l'exercice.

Les échanges gazeux ont été mesurés en continu tout au long de l'épreuve et pendant 5 minutes au cours de la récupération et moyennés sur les 20 dernières secondes de chaque minute de l'exercice à l'aide d'un système d'analyse d'échanges gazeux (Ergocard®, Medisoft, Dinant, Belgium). La tension artérielle est mesurée au repos et toutes les 3 minutes au cours de l'exercice et de la récupération. La fréquence cardiaque a été suivie en continu avant et pendant l'exercice ainsi qu'au cours de la récupération à l'aide de l'ECG.

Le choix des paliers de 3 minutes permet un temps d'exercice plus long que des paliers de 1 minute sans interférence sur la mesure de la VO_{2max} comme démontré par Deruelle et al (2006) chez des seniors sédentaires ou sportifs. D'autre part, l'individualisation de l'incrémentation selon l'âge et le niveau d'activité physique a été réalisée afin d'homogénéiser les groupes sur la durée de l'exercice incrémental.

4- Analyse de la prise alimentaire

Les participants ont répondu à un questionnaire comportant des informations relatives aux apports quantitatifs sur une durée de quatre jours précédant l'expérimentation. Les sujets ont reçu une explication orale et écrite détaillée sur la manière de retranscrire leurs apports alimentaires. Pour chaque aliment ou fluide ingéré, il a été demandé de donner le plus de détails possibles (type, marque, quantité en grammes ou en portion...). Chaque questionnaire

a été évalué en utilisant le logiciel Nutrilog Micro software (Version 2.32, France) et la base de données informatisées (Ansess Ciqual) qui calcule la composition des aliments sur la base des références pour la population française.

5- Questionnaire d'activités physiques

Questionnaire de Baecke et al, (1982) (Version française validée par Bigard et al, 1992)

C'est un questionnaire auto-administrable qui fait le rappel de l'activité physique sur l'année précédente. Il comprend 16 items explorant 3 volets de l'activité physique : l'activité physique au travail, l'activité sportive et l'activité physique de loisir (en dehors du sport). Un score total est ensuite calculé. Ce score nous a permis de classer les sujets selon trois niveaux d'activité physique :

- Niveau d'activité physique limité pour un score <6.
- Niveau d'activité physique modéré pour un score entre 6 inclus et 9 exclu.
- Niveau d'activité physique élevé pour un score > 9.

Questionnaire de Voorrips et al, (1991)

Il s'agit d'une version modifiée du questionnaire de Baecke et al, (1982) et qui a été validée par Voorrips et ses collaborateurs en 1991 pour estimer le niveau d'activité physique de la personne âgée. C'est un questionnaire posé par un interviewer qui fait le rappel de l'activité physique sur l'année précédente. Il comprend 12 items explorant 3 volets de l'activité physique : l'activité physique domestique, l'activité sportive et l'activité physique de loisir (en dehors du sport). Les 3 volets de l'activité physique nous donnent un score global d'activité physique qui nous a permis de classer les seniors selon trois niveaux d'activité physique :

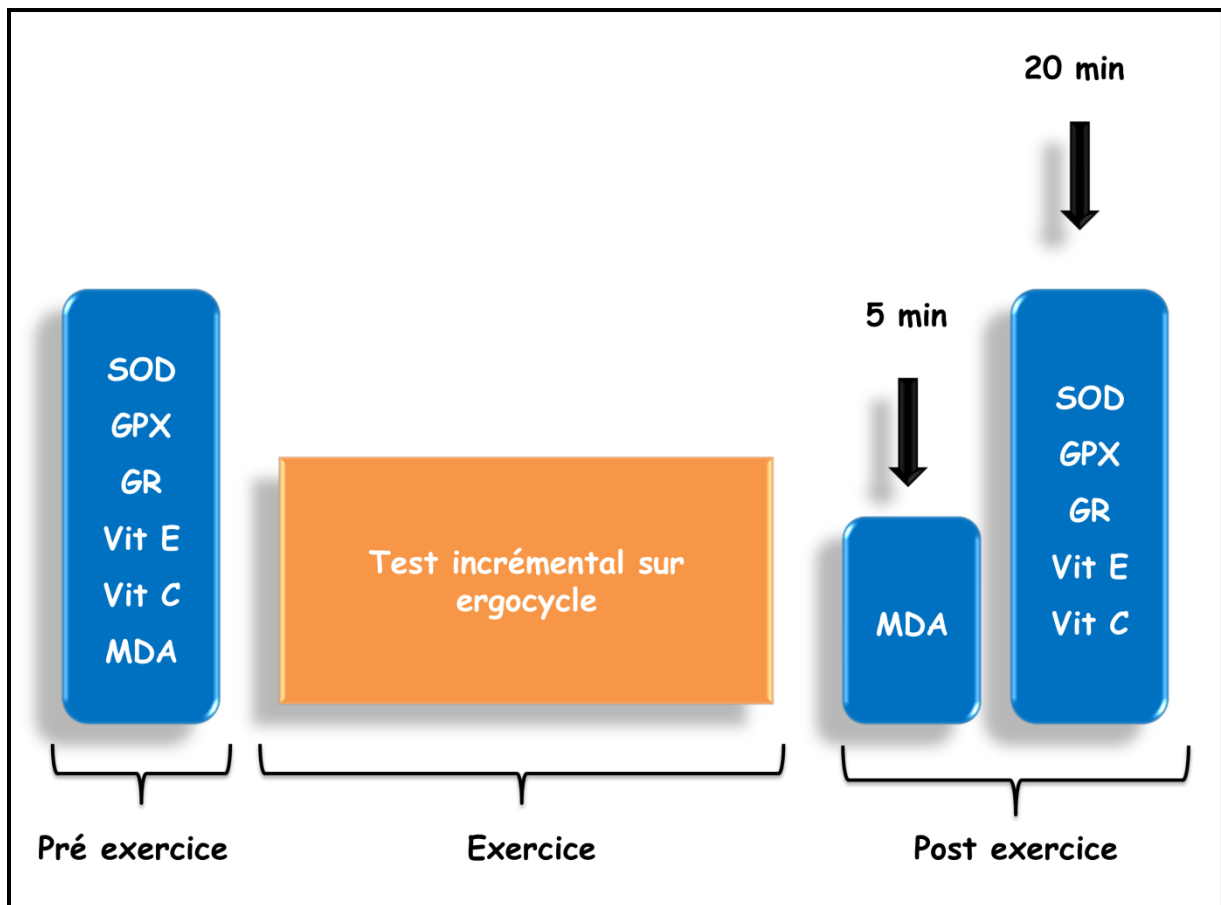
- Niveau d'activité physique limité pour un score <9.
- Niveau d'activité physique modéré pour un score entre 9 inclus et 16 exclu.
- Niveau d'activité physique élevé pour un score > 16.

6- Paramètres sanguins

Trois prélèvements sanguins ont été réalisés au cours de cette étude : le 1^{er} prélèvement est en condition de repos, le 2nd est réalisé à 5 minutes après la fin de l'exercice et le 3^{ème} est à 20 minutes après la fin l'exercice (Figure 11).

Les paramètres sanguins analysés sont : SOD, GPX, GR, acide ascorbique, α -tocophérol et MDA.

Figure 11 : Protocole expérimental



6-1-Traitement pré-analytiques des échantillons sanguins

Tous les traitements de préparation des échantillons ont été réalisés au service EFR du CHRU de Lille, Hôpital Calmette.

6-1-1- Superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et glutathion réductase

Le sang a été prélevé dans un tube hépariné. Après centrifugation à 3000 tours/min pendant 5 minutes, le plasma est jeté et le tube est complété avec de l'eau physiologique (NaCl 0,9%)

puis rebouché et mélangé par retournement et à nouveau centrifugé à 3000 tours/min pendant 5 minutes. Cette opération de centrifugation est répétée encore 2 fois et à la fin de chaque répétition les surnageants qui apparaissent au dessus du tube sont enlevés. A la fin du 3^{ème} lavage, 2 ml d'eau distillée sont ajoutés au culot globulaire et le mélange est homogénéisé par retournement. Enfin, le mélange est réparti en 3 tubes à hémolyses et congelé à -20°C.

6-1-2-Vitamine E

Le sang destiné à la mesure de la vitamine E est prélevé dans un tube sec (5ml) puis centrifugé pour obtenir 3 ml de sérum. La quantité de sérum obtenue est ensuite divisée dans 2 tubes de 500 µl (l'autre quantité de sérum est utilisée pour d'autres dosages) pour être ensuite congelée à -20°C.

6-1-3-Vitamine C

Le sang destiné à la mesure de la vitamine C est prélevé dans un tube EDTA à l'abri de l'air et de la lumière. Dès le prélèvement, le sang est centrifugé à 3500 tours/min pendant 10 minutes à 4°C. Le plasma obtenu est divisé dans 2 tubes de 500 µl. Ensuite, 50 µl de mPADTT (acide métaphosphorique/dithiothreitol) est ajouté au plasma puis le mélange est agité à vortex pendant 30 secondes. Le mélange est par la suite centrifugé à 3500 tours/min pendant 10 minutes à 4°C. Enfin, les surnageants sont répartis dans 2 tubes à hémolyse et congelés à -20°

6-1-4-Malondialdehyde

Le sang destiné à la mesure de la MDA est prélevé dans un tube EDTA à l'abri de l'air et de la lumière. Dès le prélèvement, le sang est centrifugé à 3500 tours/min puis le plasma obtenu est réparti dans 2 tubes et ensuite congelé à -20°C.

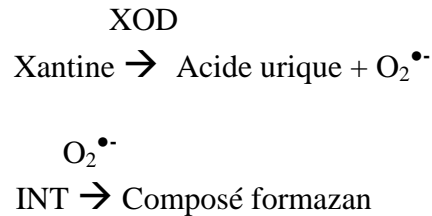
6-2-Analyses des échantillons

Tous les traitements d'analyses des échantillons sanguins ont été réalisés au service de biochimie du centre « Biologie Pathologie » au CHRU de Lille.

6-2-1- Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

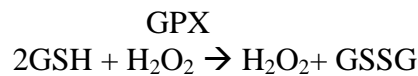
L'activité érythrocytaire de la SOD a été déterminée par un automate de type « Konelab 60 ». L'activité de la SOD provoque la dismutation du radical $O_2^{\bullet-}$ produit par le métabolisme oxydatif, en H_2O_2 et oxygène. La méthode de détermination de l'activité de la SOD a utilisé le

système xanthine/xanthine oxydase (XOD) pour générer des radicaux superoxyde qui réagissent avec le chlorure iodophénol-nitrophénol-phényltétrazoluim (INT) pour former un formazan rouge. L'activité de la SOD est mesurée par le degré d'inhibition de cette réaction.

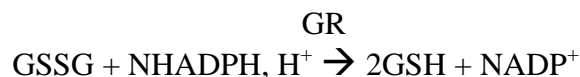


6-2-2- Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase (GPX)

L'activité de la glutathion peroxydase est déterminée selon la méthode de Paglia et Valentine (1967) au moyen d'un coffret réactif (RANSEL, société RANDOX). La GPX catalyse l'oxydation du glutathion réduit (GSH) par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), en présence de glutathion réductase (GR) et de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH).



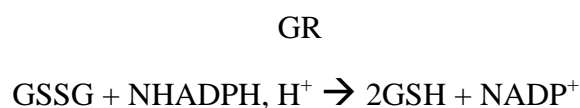
Du GR exogène (c'est-à-dire n'appartenant pas au sujet) est utilisé pour régénérer le glutathion réduit par l'oxydation du NADPH en NADP^+ :



La quantité du NADP^+ formée sera suivie à 340 nm sur l'automate Konelab 60. Ainsi, on peut déterminer la quantité du GSSG formée et par la suite l'activité de la GPX.

6-2-3- Dosage de l'activité de la glutathion reductase (GR)

L'activité de la GR a été déterminée à l'aide d'un automate de type « Konelab 60 ». La GR catalyse la réduction du glutathion oxydé (GSSG) avec l'oxydation du NHADPH, H^+ en NADP^+ selon la réaction :



Ainsi, la décroissance de l'absorbance du NHADPH, H^+ à 340 nm permet la mesure de l'activité de la GR.

6-2-4- Dosage de la vitamine E

La vitamine E est dosée au niveau du sérum par la technique de HPLC (chromatographie liquide haute performance) avec détection spectrophotométrique. Dans cette technique, la vitamine E est extraite par l'heptane après la précipitation des protéines par l'éthanol. Au début, l'échantillon est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne. Dans la colonne, les constituants de l'échantillon, appelés généralement solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne : les constituants du mélange injecté se déplacent selon des vitesses différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. Dans le cas de la vitamine E, les composants de l'échantillon sont séparés en mode inverse c'est à dire que les composés les plus polaires seront élués en premier.

A la sortie de la colonne, la vitamine E est détectée par un détecteur spectrophotométrique à absorption UV (ultra violet). La longueur d'onde choisie était 292 nm. Ce détecteur couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. Ce détecteur dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base. Au passage de chaque soluté séparé, le détecteur conduit à l'enregistrement d'un pic.

Sur le chromatogramme, le temps de rétention (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté) caractérise qualitativement la substance. En plus, l'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permettent de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

6-2-5- Dosage de la vitamine C

La vitamine C existe sous deux formes : l'acide déshydroascorbique et l'acide ascorbique. Ce dernier est celui qui nous intéresse dans les dosages. Après déprotéinisation du plasma avec l'acide métaphosphorique, l'acide ascorbique (AA) est oxydé en déshydroacide ascorbique par l'ascorbate oxydase (DHAA). Le DHAA se lie à l'O-phénylénédiamine (OPDA) qui produit un chromophore dont l'absorbance est lue à 340 nm sur un automate de type « Konelab 60 ». Ainsi, le taux de la vitamine C dans le plasma sera déduit à partir de la quantité du chromophore formé.

6-2-6- Dosage de la malondialdéhyde (MDA)

La MDA est dosée au niveau du plasma par la technique de HPLC avec détection fluorimétrique. Tout d'abord, l'échantillon est mélangé avec l'acide thiobarbiturique après hydrolyse pour le rendre fluorescent. Après, cet échantillon est injecté dans le système HPLC afin de déterminer sa concentration en MDA. Le détecteur utilisé dans cette technique est un détecteur fluorimétrique à une longueur d'onde de 515 nm (en excitation) et 553 nm (en émission).

7- Traitement statistique

Les données statistiques ont été exprimées par leur moyenne et l'erreur standard de la moyenne ($M \pm SEM$). Tous les tests statistiques ont été réalisés en utilisant le programme Statistica (StatSoft, France, Version 8.0). La normalité des distributions a été vérifiée au moyen du test de Shapiro-Wilk. Toutes les différences observées ont été considérées comme significatives pour le seuil de probabilité de 5% ($p < 0.05$).

Dans la première étude, nous voulions étudier l'effet de l'âge sur les paramètres antioxydants et de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice. Ainsi, 2 groupes ont été constitués : 1 groupe de jeunes sédentaires (JS) et 1 groupe de seniors sédentaires (SS). Les données anthropométriques, les valeurs physiologiques du test d'effort ainsi que les données nutritionnelles ont été évaluées à l'aide du Test T de Student pour échantillons indépendants. Les paramètres biochimiques ont été évalués à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs [groupes (JS vs SS) x temps (Avant vs Après)] avec mesures répétées sur le facteur "Temps" afin de déterminer les différences inter-groupe et intra groupe.

Dans l'étude 2, nous voulions étudier les effets du niveau d'activité physique sur les paramètres antioxydants et de peroxydation lipidique. Ainsi, une comparaison entre le groupe SS, SG et SC a été réalisée avant et après l'effort. Les données anthropométriques, les données du test d'effort ainsi que les données nutritionnelles ont été évaluées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à un facteur (Facteur groupe). L'analyse des paramètres sanguins a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs [groupes (SS vs SG vs SC) x temps (Avant vs Après)] avec mesures répétées sur le facteur "Temps" afin de déterminer les différences inter-groupe et intra groupe. Dans cette étude, la relation entre les valeurs de la VO_{2max} et les paramètres du stress oxydant a été déterminée à l'aide du test de corrélation de Pearson.

Dans l'étude 3, nous voulions étudier les effets combinés de l'âge et du niveau d'aptitude physique sur les paramètres antioxydants et de peroxydation lipidique. Ainsi, une comparaison entre les groupes jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC) a été réalisée avant et après l'effort. Les données anthropométriques, les données du test d'effort ainsi que les données nutritionnelles ont été évaluées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs [Activité physique (Sportif vs Sédentaire) x Age (Jeune vs Senior)]. L'analyse des paramètres sanguins a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à 3 facteurs [Activité physique (Sportif vs Sédentaire) x Age (Jeune vs Senior) x temps (Avant exercice vs Après exercice)] avec mesures répétées sur le facteur "Temps" afin de déterminer les différences inter-groupe et intra groupe. Tous les tests de comparaisons multiples ont été ajustés selon le test de Bonferroni (Test Post hoc).

C. Résultats – Discussions des différents études

1^{ère} Etude : Effet de l'âge sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique

Changes in Oxidative Stress Markers and Biological Markers of Muscle Injury with Aging at Rest and in Response to an Exhaustive Exercise

Mohamed Amine Bouzid, Omar Hammouda, Regis Matran, Sophie Robin, Claudine Fabre.
Plos One 2014 11;9(3):e9042.

1-Objectif de l'étude

Le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre entre la production des RL et les capacités antioxydantes de l'organisme. Plusieurs essais réalisés chez l'animal ont montré une moins bonne fonctionnalité des mitochondries induisant une fuite plus importante des électrons avec le vieillissement ce qui favorise la production des RL (Ku et al, 1993 ; Lass et al, 1998 ; Sohal et al, 2012). D'un autre coté, des travaux de la littérature ont mis en évidence un déficit des systèmes antioxydants enzymatiques au cours du vieillissement chez l'animal (Bejma et al, 2000 ; Ji et al, 1990). Ainsi, il apparaît que le stress oxydant s'amplifie avec l'âge y compris chez l'humain (Wei et al, 2002).

Il a été également démontré que l'exercice physique aigu est associé au développement d'un état de stress oxydatif dont les effets peuvent porter atteinte à l'intégrité physique de l'individu témoigné aussi par une augmentation du niveau de la peroxydation lipidique (Bloomer et al, 2004, 2005 ; El Abed et al, 2011 ; Farney et al, 2012). Ces effets pourraient être plus marqués chez la personne âgée du fait d'un état de stress oxydant présent en condition de repos. A notre connaissance, seules quelques études se sont intéressées au lien existant entre l'âge, l'exercice physique et les réponses des marqueurs du stress oxydant et elles n'ont pas été réalisées chez l'humain. Le but de notre 1^{ère} étude a été de déterminer les effets de l'âge et de l'exercice physique aigu sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique chez l'humain. Pour se faire, nous avons comparé les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, acide ascorbique et α -tocophérol) et le taux de MDA chez un groupe de sujets jeunes et un groupe de séniors au repos et en réponse à un exercice physique incrémental sur ergocycle.

2-Matériels et méthodes

15 sujets jeunes (âge : 20.3 ± 2.8 ans, masse : 66.1 ± 11.7 kg, taille : 1.7 ± 0.2 m) et 15 sujets séniors (âge : 65.1 ± 3.5 ans, masse : 71.8 ± 7.6 kg, taille : 1.6 ± 0.1 m) ne pratiquant aucune activité physique depuis au moins 3 ans ont réalisé un test progressif maximal sur ergocycle.

Avant et après l'épreuve d'effort, nous avons évalué les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, Vit E, Vit C) ainsi que le niveau de peroxydation lipidique (MDA). La VO_{2max} , la PMA ainsi que la FCmax ont été mesurées dans chaque groupe.

3-Principaux résultats

3-1- Paramètres physiologiques

Les sujets du groupe JS ont montré des niveaux plus élevés sur le plan de la VO_{2max} , PMA et FC_{max} ($p < 0.01$) en comparaison avec le groupe SS. Les analyses statistiques n'ont pas relevé de différence entre le groupe JS et SS au niveau de la durée de l'exercice incrémental (Tableau 4).

Tableau 4 : Paramètres physiologiques pour les groupes de jeunes sédentaires (JS) et seniors sédentaires (SS)

	JS (N =15)	SS (N = 15)
VO_{2max} (ml/min/kg)	44.2 ± 5.2	$23.2 \pm 4.4^{**}$
PMA (Watts)	220.7 ± 36.4	$94.1 \pm 32.6^{**}$
FCmax (bpm)	188.2 ± 9.0	$148.7 \pm 19.3^{**}$
Durée de l'exercice incrémental (min)	19.2 ± 3.6	16.8 ± 5.4

** : différence significative par rapport au groupe JS ($p < 0.01$)

3-2- Prise alimentaire

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative au niveau de la consommation de la vitamine C, la vitamine E, du cuivre, du zinc et du sélénium entre les groupes JS et SS. En plus, la consommation en protéines, en lipides et en hydrates de carbone n'était pas différente entre les deux groupes (Tableau 5).

Tableau 5 : Données alimentaires pour les groupes jeunes sédentaires (JS) et seniors sédentaires (SS)

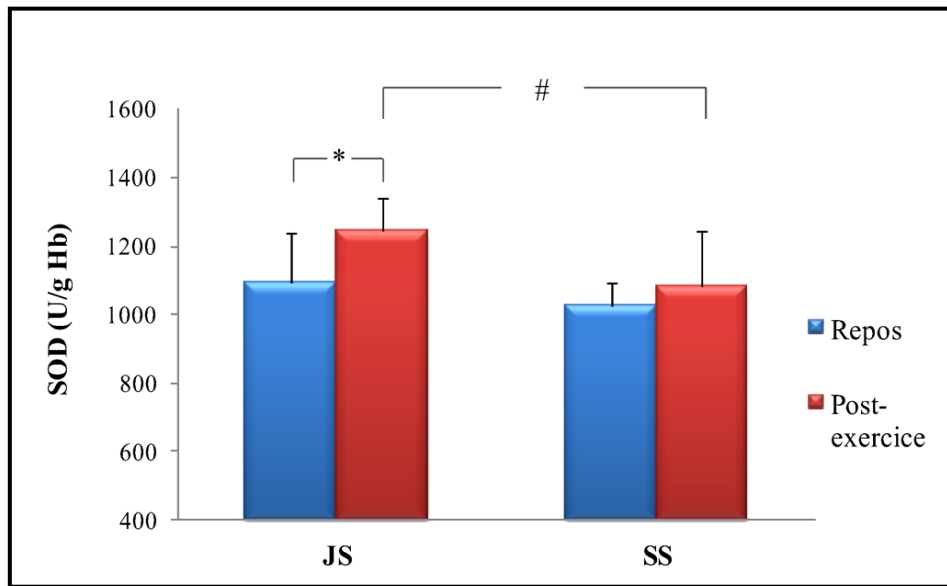
	Jeunes sédentaires (JS)	Seniors sédentaires (SS)
Hydrates de carbones (g/j)	253.2 ± 66	264.7 ± 49.3
Protéines g/kg(MC)/j	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.9
Lipides (g/j)	96.1 ± 33.1	111.2 ± 24.3
Vitamine C (mg/j)	90.1 ± 34.7	101.4 ± 27.1
Vitamine E (mg/j)	7.5 ± 2.2	8.5 ± 3.6
Sélénium (µg/j)	55.3 ± 12.1	74.1 ± 19.2
Zinc (mg/j)	8.9 ± 1.8	11.2 ± 4.3
Cuivre (mg/j)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5

g/kg (MC)/j : gramme par kilogramme de masse corporelle par jour, mg/j : milligramme/jour, µg/j : microgramme/jour

3-3- Paramètres biochimiques

Au repos, l'analyse statistique n'a pas montré de différence significative entre les groupes JS et SS pour l'activité enzymatique antioxydante (SOD, GR, GPX). Pendant la période post-exercice, nous avons noté une augmentation significative de l'activité de la SOD (+13.8%), la GPX (+17.5%) et la GR (+18.6) ($p < 0.05$) uniquement chez le groupe JS (Figures 12, 13 et 14 respectivement) et une différence intergroupe pour la SOD et la GR ($p < 0.05$).

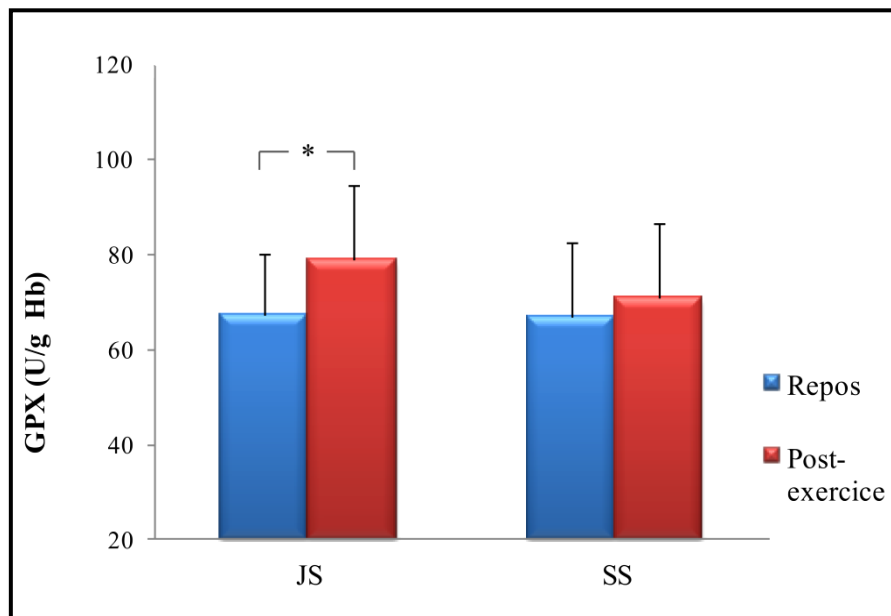
Figure 12 : Activité de la SOD au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)



* : différence significative par rapport au repos ($p < 0.05$)

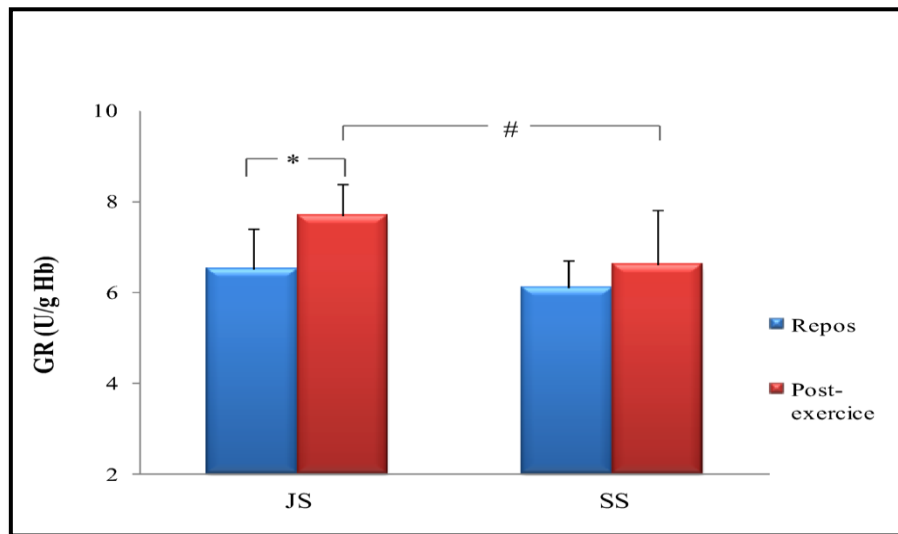
: différence significative par rapport au groupe JS ($p < 0.05$)

Figure 13 : Activité de la GPX au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)



* : différence significative par rapport au repos ($p < 0.05$)

Figure 14 : Activité de la GR au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)

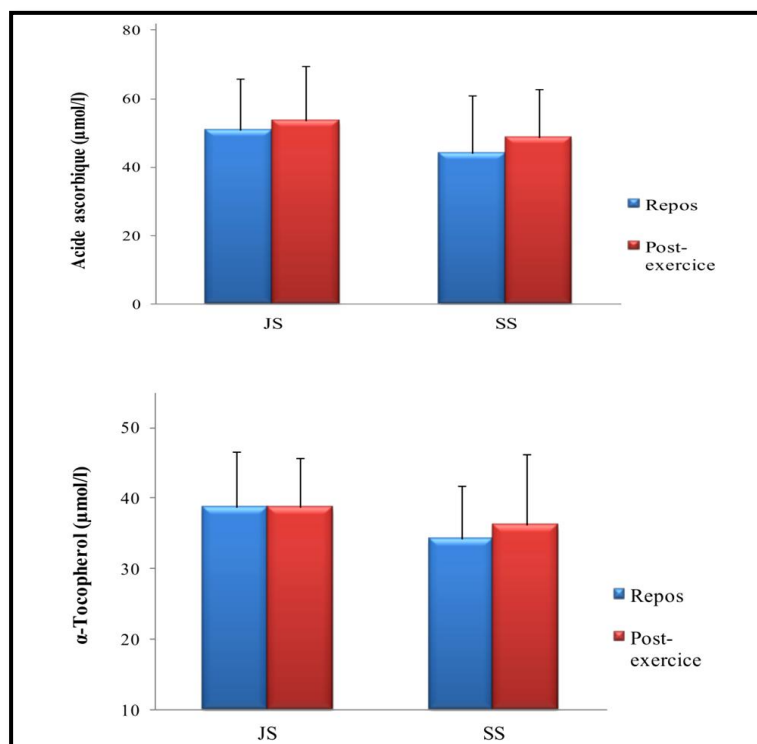


* : différence significative par rapport au repos ($p < 0.05$)

: différence significative par rapport au groupe JS ($p < 0.05$)

D'autre part, l'analyse statistique n'a pas montré d'effet groupe ou exercice sur les taux d'acide ascorbique et d' α -tocophérol (Figure 15).

Figure 15 : Taux d'acide ascorbique et d' α -tocophérol au repos et après l'exercice dans les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS), A : acide ascorbique, B : α -tocophérol

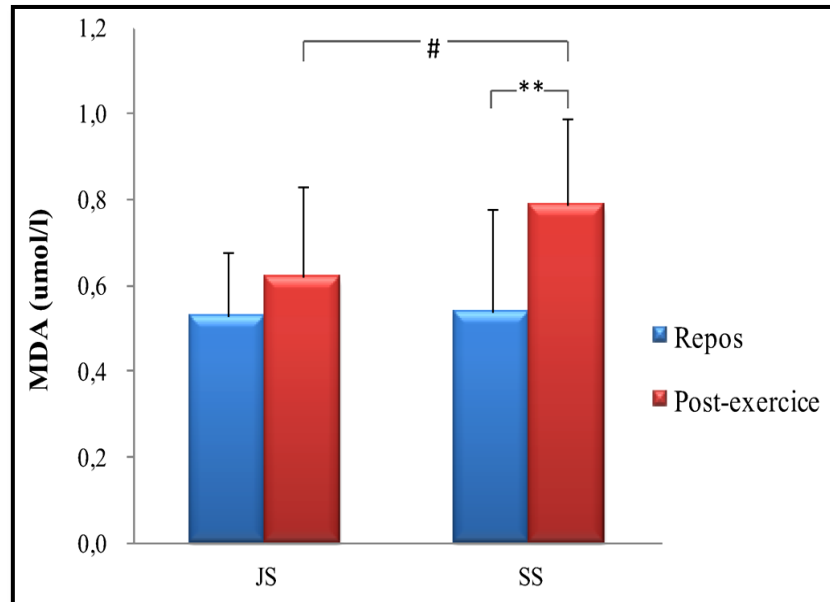


A

B

Il n'existe pas de différence au niveau du taux de la MDA entre les deux groupes au repos. Pendant la période post-exercice, nous avons noté une augmentation significative de la MDA chez le groupe SS (+46.2%) ($p < 0.01$, Figure 16) mais sans variation pour le groupe JS.

Figure 16 : Taux de MDA au repos et après l'exercice chez les groupes de jeunes sédentaires (JS) et de seniors sédentaires (SS)



** : différence significative par rapport au repos ($p < 0.01$) , # : différence significative par rapport au groupe JS ($p < 0.05$)

4- Discussion

Nos résultats ont montré un déclin au niveau de l'aptitude aérobie (VO_{2max} et PMA) avec le vieillissement. Ces résultats étaient attendus dans la mesure où Shepard et al (2008) ont noté une diminution de la VO_{2max} de 45 ml/min/kg à 20 ans à 25 ml/min/kg à 60 ans. Cette altération de la VO_{2max} a été expliquée par une diminution du débit cardiaque et de la capacité d'extraction de l'oxygène au niveau musculaire en lien avec le vieillissement (Ogawa et al, 1992).

Conformément aux données de la littérature (Meydani et al, 1993 ; Sacheck et al, 2003), nos résultats ont montré que le vieillissement n'a pas d'effet sur les antioxydants non enzymatiques (α -tocophérol et acide ascorbique) ni au repos, ni après l'exercice. Toutefois, l'absence d'une analyse des données alimentaires dans les études de la littérature ne

permettait pas de tirer des conclusions certaines sur l'effet du vieillissement sur ces antioxydants vu que les taux d' α -tocophérol et d'acide ascorbique sont directement liés aux apports exogènes en vitamines. L'absence d'une différence significative au niveau de la consommation alimentaire entre les deux groupes de notre étude nous permet de conclure que le vieillissement n'a pas d'effet sur ces antioxydants non enzymatiques ni au repos ni en réponse à l'exercice physique.

Dans le même sens, nos résultats n'ont pas montré de différence aux niveaux des antioxydants enzymatiques au repos entre les deux groupes (SOD, GPX et GR). Certaines données de la littérature supportent nos résultats (Andersen et al, 1997 ; Pansarasa et al, 1999 ; Habif et al, 2001) alors que d'autres démontrent des résultats contraires (Guemouri et al, 1991 ; Ceballos-Picot et al, 1992 ; Inal et al, 2001). Selon Andersen et al (1997), cette contradiction peut s'expliquer par plusieurs facteurs qui agissent sur l'expression des enzymes antioxydantes telles que la pratique d'une activité physique, des facteurs environnementaux ou bien encore des apports alimentaires. Dans notre étude, les sujets du groupe JS et du groupe SS étaient appariés au niveau l'activité physique et de la consommation alimentaire ce qui pourrait indiquer que le vieillissement n'induirait pas d'effets sur l'activité enzymatique antioxydante au repos.

Après l'exercice, nous avons relevé une augmentation significative de l'activité de la SOD, GPX et GR uniquement chez le groupe JS. Cette réponse présente une protection contre l'augmentation de la production des RL au cours de l'exercice (Vina et al, 2000 ; Sachdev et al, 2008). En effet, l'augmentation de la consommation d' O_2 pendant l'exercice peut accentuer la fuite des électrons au niveau des mitochondries favorisant ainsi la formation de RL. En revanche, nous n'avons pas noté de changement au niveau de l'activité des antioxydants enzymatiques chez le groupe SS après l'exercice. Ces résultats pourraient être du à des modifications post-transcriptionnelles et/ou post-traductionnelles que subissent les protéines antioxydantes avec l'âge. Dans ce sens, Siu et al (2008) ont comparé l'activité enzymatique, le contenu protéique ainsi que l'ARN messenger de la MnSOD chez des jeunes rats et des rats âgés. Les auteurs n'ont pas relevé de différence entre les deux groupes au niveau de l'activité de la MnSOD malgré une chute au niveau du contenu protéique et de l'ARN messenger de cette enzyme dans le groupe âgé. Selon Hollander et al, (2000), ces modifications post-transcriptionnelles et/ou post-traductionnelles des protéines antioxydantes avec l'âge pourraient déterminer l'activité des enzymes antioxydantes et pourraient agir sur leurs réactivités vis-à-vis des RL au cours de l'exercice physique.

Nos résultats ont montré qu'il n'existe pas de différence significative du taux de MDA entre le groupe JS et le groupe SS au repos. Ceci pourrait indiquer que le vieillissement n'a pas d'effet sur ce marqueur de peroxydation lipidique au repos. Dans le même sens, des travaux de la littérature utilisant d'autres marqueurs de peroxydation lipidique (F₂-isoprostane, TBRAS, DC) (Schmuck et al, 1995 ; Sacke et al, 2003) confirment que le niveau de peroxydation lipidique est peu sensible au vieillissement.

Pendant la période post-exercice, nous avons relevé une augmentation significative du taux de la MDA uniquement chez le groupe SS. Deux mécanismes pourraient expliquer ce résultat :

- Au cours de l'exercice, la production des RL chez le groupe SS dépasse leur capacité antioxydante ce qui favorise l'attaque radicalaire des acides gras insaturés (AGI) favorisant le phénomène de peroxydation lipidique (Navarro-Arévalo et al, 1998). Cette production majeure de RL chez le groupe SS à l'effort pourrait s'expliquer par une altération du fonctionnement de la chaîne du transport des électrons et/ou une baisse de la capacité antioxydante mitochondriale à neutraliser les RL avec l'âge (Kim et al, 1996). Avec l'avancée en âge, d'autres facteurs tels que l'action de la NADPH oxydase pourrait aussi contribuer à l'augmentation de la production des RL pendant l'exercice (Bejma et al, 1999).
- Les sujets du groupe SS pourraient présenter des niveaux plus élevés de lipoprotéines circulantes (comme les LDL). Selon Esterbauer et al (1992), des niveaux élevés de LDL au niveau sanguin augmentent la susceptibilité des lipoprotéines à être oxydés par les RL et favorisent par la suite la formation des produits de la peroxydation lipidique telle que la MDA.

En conclusion, cette étude a montré que le vieillissement n'a pas d'effet sur les paramètres antioxydants ainsi que le taux de peroxydation lipidique au repos. L'effort physique en revanche, a montré une absence de variabilité des enzymes antioxydantes chez les sujets âgés ce qui pourrait indiquer une perte d'efficacité de ces défenses antioxydantes avec l'âge. Après l'exercice incrémental, l'augmentation du taux de MDA a été observée uniquement chez le groupe SS ce qui pourrait être le résultat d'une déficience au niveau des défenses antioxydantes et/ou une production plus importante des RL qui s'installe avec l'âge.

2^{ème} Etude : Relation entre le niveau d'activité physique, les paramètres antioxydants et taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique chez les seniors

Effect of physical fitness level on antioxidants activities and malondialdehyde level in healthy older adults

Mohamed Amine Bouzid, Regis Matran, Omar Hammouda, Sophie Robin, Claudine Fabre.
Soumis à European Journal of Applied Physiology

1-Objectif de l'étude

Il est maintenant bien connu que le déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants avec l'avancée en âge est responsable de plusieurs séquelles sur le plan fonctionnel (cardiaque, respiratoire, musculaire...) et favorise aussi le développement de plusieurs maladies (diabète, hypertension, ostéoporose..) (Knight, 1998). De récentes études ont montré qu'une pratique physique régulière chez les personnes âgées pourrait rééquilibrer la balance oxydants/antioxydants et ainsi diminuer les effets délétères liés au stress oxydant (Vincent et al, 2002 ; Fatouros et al, 2004 ; Parise et al, 2005b). Les expérimentations chez l'animal ont montré que les bienfaits de la pratique physique régulière sont liés essentiellement à l'intensité de l'activité physique pratiquée. Ainsi, certaines études ont montré qu'une activité physique à haute intensité amène à de meilleurs résultats sur la capacité antioxydante par rapport à l'utilisation d'une intensité basse ou modérée. Dans ce contexte, Powers et al (1994) ont noté que des rats qui pratiquaient une activité physique à intensité élevée (75% de la VO_{2max}) présentaient une meilleure activité antioxydante que des rats qui s'entraînaient à une basse intensité (55% de la VO_{2max}). D'autre part, les études chez l'animal qui se sont intéressées à l'effet de l'activité physique sur les marqueurs de peroxydation lipidique, telle que la MDA, n'ont pas relevé d'effet de l'intensité de l'activité physique (Ravi Kiran, 2004, 2006).

Chez l'humain, les données sont plus restreintes et les résultats restent controversés avec des études montrant un effet bénéfique de l'activité physique sur les paramètres du stress oxydant (Watson et al, 2005b) et d'autres qui présentent des résultats contraires (Tonkonogi et al, 2000). Chez le senior, les données récentes qui ont comparé des groupes de seniors actifs à des seniors sédentaires ont montré que les sujets actifs présentaient une meilleure capacité

antioxydante et un taux moins élevé de peroxydation lipidique en comparaison avec leurs pairs sédentaires (Traustadóttir et al, 2012 ; Rowiński et al, 2013). Toutefois, dans ces études, les sujets classés dans la catégorie « actif » présentaient des niveaux d'aptitude physique différents qui pourraient moduler différemment les paramètres du stress oxydant. Dans ce contexte, il a été démontré, chez le sujet jeune, une différence au niveau des paramètres du stress oxydant selon le niveau d'aptitude physique (Pittaluga et al, 2006 ; Cakir-Atabek et al, 2010) alors que chez la personne âgée, il n'existe pas à notre connaissance des études qui se sont focalisées aux effets de différents niveaux d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant.

L'objectif de cette étude a été de déterminer l'effet du niveau d'aptitude physique sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique chez les seniors. Pour répondre à cet objectif, nous avons comparé les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, acide ascorbique et α -tocophérol) et le taux de MDA au repos et en réponse à un exercice physique incrémental sur ergocycle chez 3 groupes de seniors : un groupe de sédentaire (SS), un groupe dont les sujets pratiquaient une activité physique à intensité modérée (gymnastique d'entretien) : groupe (SG) et un groupe de sujets qui pratiquaient une activité physique à haute intensité (cyclotourisme) : groupe (SC).

2-Matériels et méthodes

65 sujets ont été recrutés pour cette étude. Parmi eux, 12 ont été exclus soit au cours de l'interrogatoire clinique dans la mesure où ils présentaient l'un des critères d'exclusion de notre projet [hypertension sévère (N=4), traitement hormonal (N=2), anomalie électrocardiographique au repos (N=3), soit en vu de la découverte d'un trouble du rythme au cours de l'exercice (N=3). L'épreuve d'effort s'est déroulée avec 53 sujets dont 3 sujets ont été exclus à cause de problèmes de prélèvements sanguins. Ainsi, 50 sujets avec une moyenne d'âge de 66.1 ± 3.8 ans ont été inclus dans cette étude. Les sujets ont été divisés en 3 groupes selon leur niveau d'activité physique :

- Un groupe de sujets sédentaire (SS) : âge : 65.1 ± 3.5 ans, masse : 71.8 ± 7.6 kg, taille : 1.6 ± 0.1 m. Les sujets de ce groupe devaient avoir un score inférieur à 9 dans le questionnaire d'activité physique (Voorrips et al, 1991) ce qui correspond à un style de vie sédentaire.

- Un groupe de sujets actifs (SG) : 65.8 ± 3.5 ans, masse : 69.4 ± 6.4 kg, taille : 1.7 ± 0.2 m. Les sujets de ce groupe devaient avoir un score entre 9 et 16 dans le questionnaire d'activité physique ce qui correspond à un niveau d'activité physique modérée.
- Un groupe de sujets sportifs (SC) : 67.2 ± 3.5 ans, masse : 75.2 ± 8.5 kg, taille : 1.7 ± 0.1 m. Les sujets de ce groupe devaient avoir un score supérieur à 16 dans le questionnaire d'activité physique ce qui correspond à un niveau d'activité physique élevé.

Avant et après l'épreuve d'effort, nous avons évalué les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, Vit E, Vit C) ainsi que le niveau de peroxydation lipidique (MDA). La VO_{2max} , la PMA ainsi que la FCmax ont été mesurées dans chaque groupe.

Chaque sujet a complété sur 4 jours consécutifs un questionnaire alimentaire.

3-Principaux résultats

3-1- Paramètres physiologiques

Les valeurs de la VO_{2max} et de la PMA étaient plus élevées chez le groupe SC par rapport aux autres groupes ($p < 0.01$), et chez le groupe SG en comparaison avec le groupe SS ($p < 0.01$). Les analyses statistiques n'ont pas relevé de différence entre les groupes au niveau de la durée de l'exercice incrémental ainsi que de la FCmax (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres physiologiques chez les groupes sédentaires (SS), actifs (SG) et sportifs (SC)

	SS N = 15	SG N = 18	SC N = 17
VO_{2max} (ml/min/kg)	$23.2 \pm 4.4^{*#}$	$31.0 \pm 4.1^{\#}$	40.6 ± 3.9
PMA (Watts)	$94.1 \pm 32.6^{*#}$	$126.1 \pm 40.4^{\#}$	195.9 ± 27.2
FCmax (bpm)	148.7 ± 19.3	148.1 ± 15.5	150.4 ± 16.7
Durée de l'exercice incrémental (min)	16.8 ± 5.4	17.3 ± 4.7	16.4 ± 2.8

* : différence significative par rapport au groupe SG à $p < 0.01$, #: différence significative par rapport au groupe SC à $p < 0.01$

3-2- Prise alimentaire

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative au niveau de la consommation en vitamine C, en vitamine E, en sélénium, en protéines et en lipides entre les 3 groupes. En revanche, la consommation en cuivre et en hydrates de carbones était plus élevée dans le groupe SC en comparaison avec les groupe SS et SG ($p < 0.05$) (Tableau 7).

Tableau 7 : Données alimentaires pour les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC)

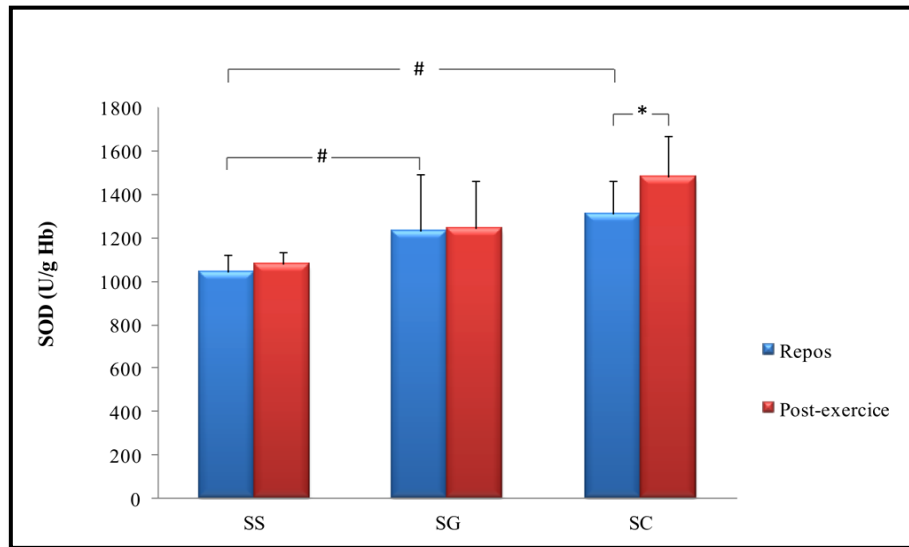
	SS N =15	SG N =18	SC N =17
Hydrates de carbones (g/j)	264.7 ± 49.3	281.5 ± 61	348.4 ± 77*
Protéines (g/kg(MC)/j)	1.6 ± 0.9	1.49 ± 0.56	1.46 ± 0.33
Lipides (g/j)	111.2 ± 24.3	115.5 ± 18.1	108.5 ± 37.5
Vitamine C (mg/j)	101.4 ± 27.1	113.1 ± 52.4	103.2 ± 17.8
Vitamine E (mg/j)	8.5 ± 3.6	9.2 ± 3.2	9.8 ± 2.1
Sélénium (µg/j)	74.1 ± 19.2	71.3 ± 22.3	69.1 ± 19.5
Zinc (mg/j)	11.23 ± 4.3	11.71 ± 5.1	13.59 ± 4.7
Cuivre (mg/j)	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.8	1.68 ± 0.59*

* : différence significative par rapport au groupe SS à $p < 0.05$

3-3- Paramètres biochimiques

Au repos, l'activité de la SOD était plus élevée dans les groupes SG et SC en comparaison avec le groupe SS ($p < 0.05$). Pendant la période post-exercice, l'activité de la SOD a augmenté uniquement dans le groupe SC (+13%, $p < 0.05$) (Figure 17).

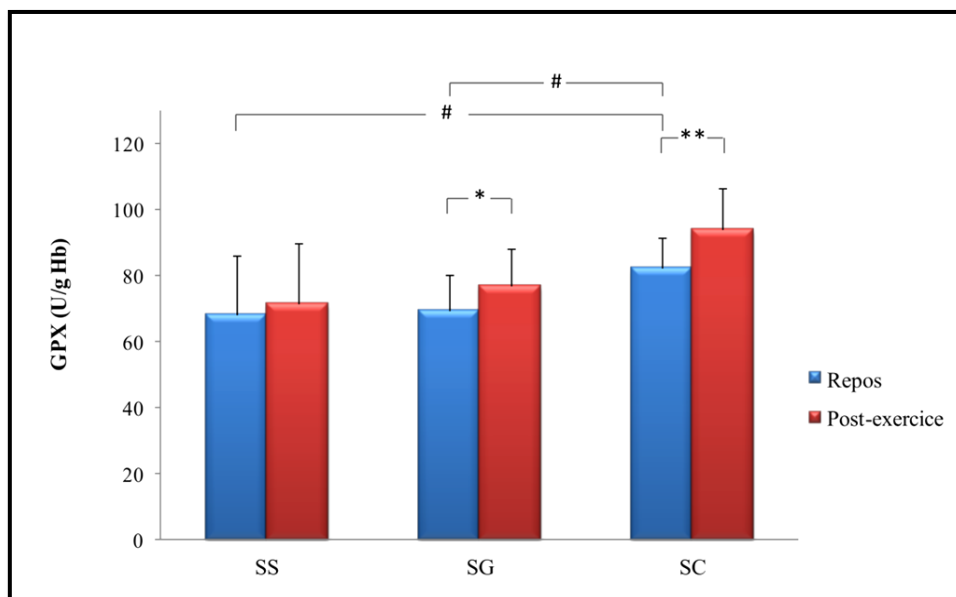
Figure 17 : Activité de la SOD au repos et après l'exercice chez les groupes seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).



* : différence significative par rapport au repos ($p < 0.05$), # : différence significative par rapport au groupe SS ($p < 0.05$)

L'activité de la GPX au repos était plus élevée dans le groupe SC en comparaison avec les groupes SS et SC ($p < 0.05$). Pendant la période post-exercice, l'activité de la GPX a augmenté dans les groupes SG et SC (+ 8.1%, $p < 0.05$ et +14.8%, $p < 0.01$ respectivement) (Figure 18).

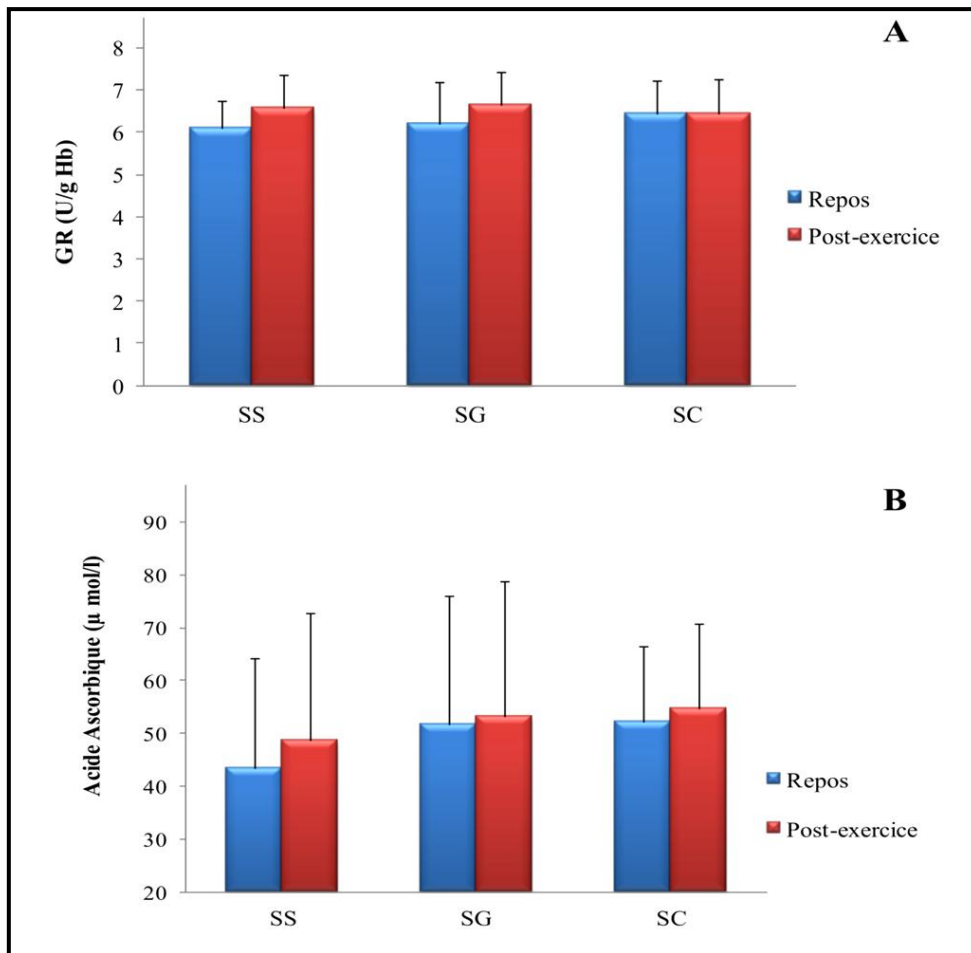
Figure 18 : Activité de la GPX au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).



* : différence significative par rapport au repos ($p < 0.05$), ** : différence significative par rapport au repos ($p < 0.01$), # : différence significative par rapport au groupe SC ($p < 0.05$)

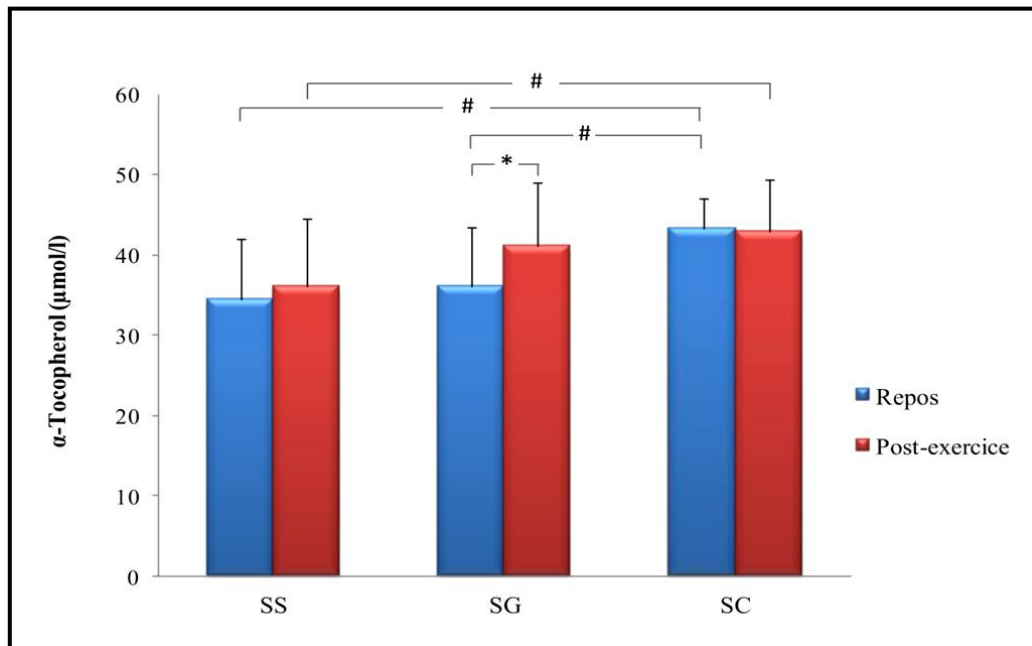
Concernant l'activité de la GR et le taux d'acide ascorbique, l'analyse statistique n'a pas montré ni d'effet exercice ni d'effet groupe sur ces deux paramètres (Figure 19).

Figure 19 : Activité de la GR (A) et du taux de l'acide ascorbique (B) avant et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).



Au repos, les sujets du groupe SC présentaient un taux plus élevé d' α -Tocopherol en comparaison avec les groupes SS et SG ($p < 0.05$). Suite à l'exercice, le taux d' α -tocophérol a augmenté dans le groupe SG (+11%, $p < 0.05$) (Figure 20).

Figure 20 : Taux d' α -tocophérol au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).

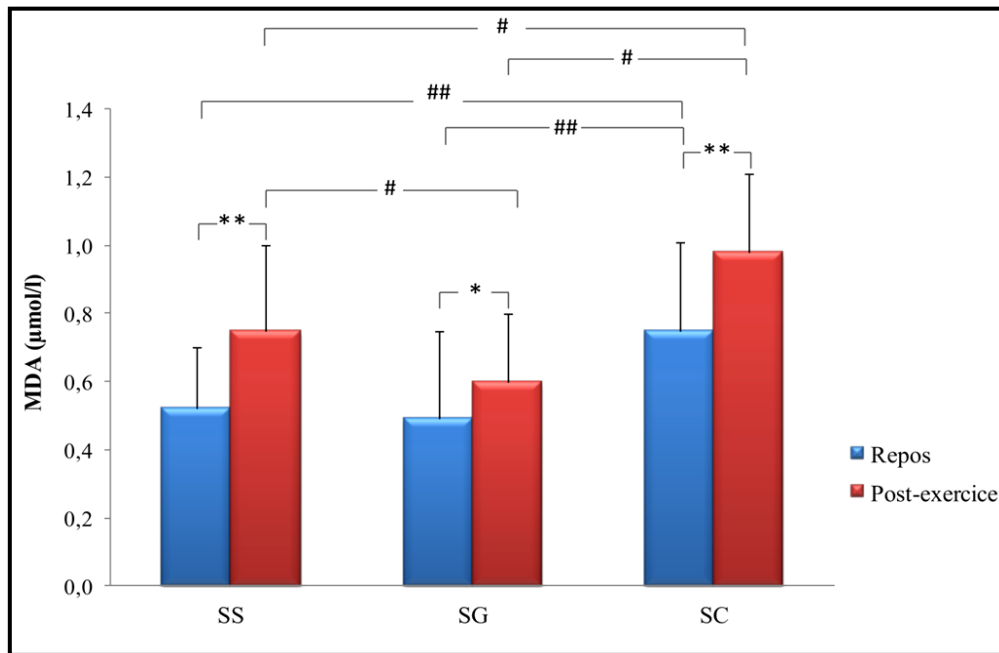


* : différence significative par rapport au repos intragroupe ($p < 0.05$)

: différence significative par rapport au groupe SC ($p < 0.05$)

Au repos, le taux de MDA était plus élevé dans le groupe SC en comparaison avec les autres groupes ($p < 0.01$). Pendant la période post-exercice, l'analyse statistique a montré une augmentation significative du taux de MDA chez les 3 groupes : SS (+26%; $p < 0.01$), SG (+19%; $p < 0.05$), et SC (+30%; $p < 0.01$). Le taux de MDA pendant la période post exercice était plus faible dans le groupe SG en comparaison avec les autres groupes ($p < 0.05$) et plus élevé dans le groupe SC en comparaison avec les groupes SS et SG ($p < 0.05$) (Figure 21).

Figure 21 : Taux de MDA au repos et après l'exercice chez les groupes de seniors sédentaires (SS), seniors actifs (SG) et seniors sportifs (SC).



* : différence significative par rapport au repos à $p < 0.05$, ** : différence significative par rapport au repos à $p < 0.01$.

#: différence significative intergroupe à $p < 0.05$, ##: différence significative intergroupe à $p < 0.01$.

L'analyse statistique a montré une corrélation positive entre les valeurs de la VO_{2max} et l'activité de la SOD et l'activité de GPX au repos ($r = 0.41$ et $r = 0.48$, respectivement; $p < 0.01$) et après l'exercice ($r = 0.54$; $p < 0.01$ et $r = 0.57$; $p < 0.001$, respectivement). Nous avons noté aussi une corrélation positive entre le niveau de la VO_{2max} et le taux de MDA au repos ($r = 0.43$; $p < 0.01$) et pendant la période post-exercice ($r = 0.48$; $p < 0.01$). Le tableau 8 illustre les corrélations entre les paramètres du stress oxydant et la VO_{2max} pour les sujets des 3 groupes.

Tableau 8 : Corrélation entre les paramètres biochimiques et la VO₂max au repos et après l'exercice

		Acide Ascorbique		α-Tocopherol		SOD		GPX		GR		MDA	
VO ₂ max	Repos	R=0.07	P=0.54	R=0.23	P=0.09	R=0.41	P=0.005**	R=0.48	P=0.003**	R=0.11	P=0.4	R=0.43	P=0.002**
	Post-exercice	R=0.01	P=0.92	R=0.25	P=0.07	R=0.54	P=0.004**	R=0.57	P=0.000***	R=0.001	P=0.98	R=0.48	P=0.003**

4-Discussion

4-1- Performance aérobic et niveau d'aptitude physique

Les valeurs de la VO₂max et de la PMA étaient plus élevées chez le groupe SC et plus faibles chez le groupe SS. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'intensité, la durée et le nombre de séances d'activité physique étaient différentes entre les 3 groupes. Dans ce contexte, Boussuge et al (2006) ont rapporté une corrélation positive entre le niveau d'activité physique et les valeurs de la VO₂max chez des seniors.

4-2- Paramètres antioxydants et niveau d'aptitude physique

Nos résultats ont montré qu'il n'existe pas de différence significative au niveau du taux de l'acide ascorbique entre les 3 groupes ni au repos ni après l'exercice. Plusieurs auteurs ont évoqué que le taux d'acide ascorbique dépend essentiellement des apports alimentaires en vitamine C (Schmuck et al, 1995 ; Galan et al, 2005 ; Rousseau et al, 2006). L'absence de différence significative au niveau des apports alimentaires en vitamine C entre les groupes dans notre étude nous laisse supposer que le niveau d'aptitude physique n'a pas d'effet sur le taux d'acide ascorbique.

Concernant l' α -tocophérol, nos résultats ont montré une différence significative au repos et après l'exercice entre les 3 groupes étudiés. Ainsi, au repos, nous avons relevé un taux plus élevé d' α -tocophérol dans le groupe SC en comparaison avec les autres groupes. Jusqu'à présent le mécanisme par lequel l'activité physique agit sur l' α -tocophérol est mal connu. Une explication possible pourrait être que les sujets du groupe SC maintiennent un niveau élevé d' α -tocophérol afin de se protéger contre les attaques radicalaires qui ont lieu pendant les séances d'activités physiques. Pendant la période post-exercice, nous avons relevé une augmentation significative du taux d' α -tocophérol uniquement dans le groupe SG. Cette réponse à l'exercice pourrait être considérée comme une réaction pour se protéger des attaques radicalaires produites pendant l'exercice incrémental (Evelson et al, 2002). Le faible taux de MDA noté chez le groupe SG pendant la période post-exercice supporte cette hypothèse.

Concernant les antioxydants enzymatiques (SOD, GPX et GR), cette étude a montré que les groupes SG et SC présentent une meilleure protection antioxydante au repos et après l'exercice en comparaison avec le groupe SS. Dans ce contexte, plusieurs études ont expliqué la différence de l'activité antioxydante entre des sujets actifs et sujets sédentaires par le rôle des RL dans l'expression des gènes antioxydants. En effet, les RL produits pendant les séances d'activités physiques induisent une régulation des enzymes antioxydantes en activant les facteurs de transcriptions cellulaires tels que la NF-Kb (Powers et al, 1999, Ji et al, 2006). La transcription des gènes antioxydants par la NF-kB se traduit par la production de protéines nécessaires à la synthèse des enzymes antioxydantes. Dans ce sens, plusieurs études menées chez l'animal et chez l'humain ont mis en évidence une activation du facteur de transcription NF-Kb suite à un exercice physique (Hollander et al, 1999 ; Vider et al, 2001a ; Ji et al, 2004). Toutefois, nous avons aussi constaté une différence au niveau de l'activité antioxydante entre les groupes SG et SC. Ainsi, les sujets du groupe SC présentent une meilleure activité de la SOD et de la GPX que ceux du groupe SG au repos et après l'exercice. Ce résultat pourrait s'expliquer par la différence de l'intensité de l'activité physique pratiquée dans chaque groupe. Cette hypothèse est basée sur le concept que les RL seraient la clef de la régulation des enzymes antioxydantes. Ainsi, un exercice physique réalisé régulièrement à haute intensité va induire une production régulière des radicaux libres plus importante que celle produite à une intensité faible à modérée. Cette réponse physiologique différente en fonction de l'intensité de l'exercice pourrait activer de manière plus efficace l'expression des gènes antioxydants en faveur d'une haute intensité d'exercice. Cette hypothèse est en accord

avec nos résultats qui montrent une corrélation positive entre l'activité de la SOD, de la GPX et de la VO_{2max} , la valeur de la VO_{2max} étant en relation positive avec l'intensité de pratique physique aérobie. Dans le même sens, Laughlin et al, (1985) ont démontré une corrélation positive entre l'activité des enzymes antioxydantes et l'activité de la succinate-déhydrogénase chez des rats entraînés. A la lumière de nos résultats et ceux de la littérature, nous pouvons conclure que l'activité physique régulière induit une amélioration de l'activité des enzymes antioxydantes proportionnelle au niveau de la capacité aérobie. D'autre part, si on se penche sur la consommation alimentaire en oligo-éléments, on s'aperçoit que l'apport en cuivre était significativement supérieur dans le groupe SC en comparaison à ceux des groupes SS et SG. Dans ce contexte, plusieurs études ont noté que la consommation de cuivre produisait un effet sur l'activité de la SOD (Reiser et al, 1995 ; Milne et al, 1996 ; Schmuck et al, 1996). Selon Favier et al (2003), le cuivre agit directement sur l'activité de la SOD en catalysant son activité. Ainsi, l'augmentation de l'activité de la SOD observée dans le groupe SC pendant la période post-exercice en comparaison avec les autres groupes pourrait aussi s'expliquer en partie par leur niveau plus élevé de consommation en cuivre.

4-3-Effet sur la peroxydation lipidique

Nos résultats montrent des niveaux différents de MDA selon le niveau d'aptitude physique. Les seniors du groupe SG présentent des valeurs plus basses en MDA en comparaison avec les autres groupes. Ainsi, il paraîtrait que la pratique régulière d'une activité physique d'intensité modérée pourrait réduire le taux de peroxydation lipidique chez les seniors. Deux mécanismes pourraient expliquer ce résultat. Premièrement, l'augmentation du taux de l' α -tocophérol observé pendant la période post-exercice dans le groupe SG pourrait réduire le taux de MDA, vu que cet antioxydant est connu pour son rôle principal contre la peroxydation lipidique. Deuxièmement, les seniors du groupe SG produiraient un niveau plus bas de RL pendant l'exercice en comparaison avec les autres groupes ce qui expliquerait leur faible taux de MDA. Il a été démontré que la pratique physique régulière favorise un meilleur contrôle au niveau de la chaîne de transport des électrons réduisant ainsi la formation des RL par un potentiel membranaire diminué (Daussin et al, 2012) du fait d'une augmentation du nombre des protéines découplantes (UCP) au niveau de la membrane mitochondriale (Servais et al, 2003). Toutefois, l'effet de la pratique physique sur la production des RL semble être moins marqué chez le groupe SC. Il semblerait que la meilleure régulation de la production des RL

au niveau de la mitochondrie nécessite une intensité modérée d'exercice. Cette hypothèse est basée sur la théorie dose-réponse « Hormesis » avancée par Radak et al (2008) selon laquelle un niveau modéré d'activité physique est stimulateur et un niveau élevé d'activité physique est inhibiteur.

D'autre part, les sujets du groupe SC présentent un taux plus élevé en MDA au repos et pendant la période post-exercice en comparaison avec les autres groupes. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui ont décrit des valeurs élevées de MDA chez des sujets entraînés à haute intensité en comparaison à des sujets sédentaires (Mena et al, 1991 ; Marzatico et al, 1997). Cette donnée pourrait être due au fait que la production des RL dans le groupe SC dépasse leur capacité antioxydante. Ceci peut être illustré nos résultats montrant une corrélation positive entre le taux de MDA et la VO_{2max} , supportant le lien entre le niveau élevé d'activité physique et le niveau de peroxydation lipidique.

En conclusion, les résultats de cette étude ont montré que la pratique physique régulière permet de maintenir une meilleure efficacité des défenses antioxydantes chez le senior actif ou sportif par rapport à un senior sédentaire. Une pratique physique réalisée à une intensité élevée permet de maintenir une meilleure protection antioxydante, mais associé à cette intensité, il existe un niveau plus important de peroxydation lipidique exposant les seniors s'entraînant à cette intensité à des attaques radicalaires plus importante en comparaison à des seniors actifs. Ainsi, l'utilisation d'une intensité d'exercice modérée semble être un bon compromis entre protection antioxydante et dommages radicalaires.

3^{ème} étude : Interrelation entre âge et niveau d'activité physique sur les paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique au repos et suite à l'exercice physique

Age-dependent changes in antioxidants activities and malondialdehyde level are modulated by adaptative responses to physical exercise (Etude 3)

1-Objectif de l'étude

Chez le sujet jeune, il a été démontré que la pratique physique régulière renforce les défenses antioxydantes de l'organisme (Tessier et al, 1995 ; Miyazaki et al, 2001 ; Elosua et al, 2003 ; Azizbeigi et al, 2014). En effet, le déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants au cours l'exercice physique active l'expression des gènes antioxydants ce qui se traduit par la suite par une amélioration des défenses antioxydantes (Ji et al, 2004). Cependant, jusqu'à maintenant les données de la littérature ne permettent pas de savoir si ces adaptations à l'activité physique régulière sont semblables entre sujets jeunes et seniors. Les données scientifiques sur l'évolution de la balance oxydants/antioxydants avec l'âge nous permettent de supposer que les paramètres du stress oxydants réagiront différemment face à la pratique physique régulière en comparaison avec des sujets jeunes. Ainsi, il sera intéressant d'étudier les paramètres du stress oxydant chez des sujets sportifs (jeunes vs seniors) en comparaison avec des sujets sédentaires (jeunes vs seniors) afin de déterminer l'effet de l'âge sur les adaptations des paramètres du stress oxydant induites par une activité physique régulière.

Nos deux hypothèses dans cette étude sont : 1) le vieillissement réduirait les adaptations des paramètres du stress oxydant induites par la pratique physique régulière, et, 2) qu'une pratique physique régulière réduirait les effets de l'âge sur les paramètres du stress oxydant. Pour vérifier nos hypothèses, nous avons étudié les paramètres antioxydants et le taux de malondialdehyde au repos et suite à un exercice incrémental sur ergocycle dans 4 groupes : un groupe de jeunes sédentaires (JS), un groupe de jeunes cyclotouristes (JC), un groupe de seniors sédentaires (SS) et un groupe de seniors cyclotouristes (SC).

2-Matériels et méthodes

La population d'étude était composée par 63 sujets répartis comme suit :

- Le groupe JS est composé de 15 sujets jeunes sédentaires (âge : 20.3 ± 2.8 ans, masse : 66.1 ± 11.7 kg, taille : 1.7 ± 0.2 m)
- Le groupe JC est composé de 16 sujets jeunes cyclotouristes (âge : 21.4 ± 1.9 ans, masse : 68.9 ± 4.1 kg, taille : 1.7 ± 0.3 m)
- Le groupe SS est composé de 15 séniors sédentaires (âge : 65.1 ± 3.5 ans, masse : 71.8 ± 7.6 , taille : 1.6 ± 0.1 m)
- Le groupe SC est composé de 17 séniors cyclotouristes (âge : 67.2 ± 3.5 ans, masse : 75.2 ± 8.5 kg, taille : 1.7 ± 0.1 m)

Avant et après l'épreuve d'effort, les paramètres antioxydants (SOD, GPX, GR, Vit E, Vit C) ainsi que le taux de peroxydation lipidique (MDA) ont été évalués. La VO_{2max} , la PMA ainsi que la FCmax ont été mesurées dans chaque groupe.

3-Principaux résultats

3-1- Paramètres physiologiques

L'analyse statistique a montré que la VO_{2max} était plus élevée dans le groupe JC par rapport aux autres groupes ($p < 0.01$) et dans le groupe SC en comparaison avec le groupe SS ($p < 0.01$). La PMA était aussi plus élevée dans le groupe JC par rapport aux autres groupes ($p < 0.01$) et plus élevée dans les groupes SC et JS en comparaison avec le groupe SS ($p < 0.01$). Les valeurs de la FCmax étaient plus élevées dans les groupes JS et JC par rapport aux groupes SS et SC ($p < 0.01$) mais sans différence significative entre les groupes JS et JC et entre les groupes SS et SC. Nos résultats ont montré qu'il n'existe pas de différence au niveau de la durée de l'exercice incrémental entre les 4 groupes étudiés (Tableau 9).

Tableau 9 : Paramètres physiologiques des groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC)

	JS N = 15	JC N = 16	SS N = 15	SC N = 17
VO₂max (ml/min/kg)	44.2 ± 5.2 [#]	58.2 ± 8.1	23.2 ± 4.4 ^{*#†}	40.6 ± 3.9 [#]
PMA (Watts)	220.7 ± 36.4 [#]	296 ± 27.9	94.1 ± 32.6 ^{*#†}	195.9 ± 27.2 [#]
FCmax (bpm)	185.2 ± 9.1	188.3 ± 5.9	148 ± 19.3 ^{*#}	150.4 ± 16.7 ^{*#}
Durée de l'exercice incrémental (min)	19.2 ± 3.6	17.4 ± 2.8	16.8 ± 5.4	16.4 ± 2.8

* : différence significative par rapport au groupe JS (p<0.01), # : différence significative par rapport au groupe JC (p<0.01), †: différence significative par rapport au groupe SC (p<0.01).

3-2- Prise alimentaire

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative au niveau de la consommation en vitamine C, en sélénium et en lipides entre les groupes. En revanche, la consommation en cuivre étaient plus élevées chez les groupes SC et JC en comparaison avec les groupes SS et JS (p<0.05). La consommation en vitamine E et en protéines était plus élevée chez le groupe JC en comparaison avec les 3 autres groupes (p<0.05), alors que la consommation en hydrates de carbones était plus élevée chez le groupe SC en comparaison avec les 3 autres groupes (p<0.05) (Tableau 10).

Tableau 10 : Données alimentaires pour les groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC)

	JS N = 15	JC N = 16	SS N = 15	SC N = 17
Hydrates de carbonnes (g/j)	253.2 ± 66	280 ± 32.1	264.7 ± 49.3 [#]	348.4 ± 77*
Protéines (g/kg(MC)/j)	1.4 ± 0.4	2.7 ± 0.34 ^{*#}	1.6 ± 0.9	1.46 ± 0.33
Lipides (g/j)	96.1 ± 33.1	109 ± 33.1	111.2 ± 24.3	108.5 ± 37.5
Vitamine C (mg/j)	90.1 ± 34.7	109 ± 20.1	101.4 ± 27.1	103.2 ± 17.8
Vitamine E (mg/j)	7.5 ± 2.2	11.9 ± 2.1 ^{*#}	8.5 ± 3.6	9.8 ± 2.1
Sélénium (µg/j)	55.3 ± 12.1	75.1 ± 6.6	74.1 ± 19.2	69.1 ± 19.5
Zinc (mg/j)	8.9 ± 1.8	13.4 ± 3.8	11.2 ± 4.3	13.5 ± 4.7
Cuivre (mg/j)	1.1 ± 0.3	1.7 ± 0.75 *	1.2 ± 0.5	1.68 ± 0.59*

* : différence significative par rapport au groupe SS et JS (p<0.05), [#]: différence significative par rapport au groupe SC (p<0.05)

3-3- Paramètres biochimiques

Le tableau 11 illustre les valeurs des paramètres antioxydants et du taux de MDA dans les 4 groupes avant et après l'exercice incrémental.

Concernant les antioxydants non enzymatiques, nos résultats montrent qu'il n'existe pas d'effet « exercice » ni d'effet « groupe » sur le taux d'acide ascorbique. En revanche, l'analyse statistique a montré des valeurs plus élevées en α -tocophérol au repos dans les groupes JC et SC en comparaison avec le groupe SS (p<0.01 et p<0.05, respectivement).

Au regard des antioxydants enzymatiques, nos résultats montrent des différences de leurs taux au repos et après l'exercice en fonction de l'âge et du niveau d'aptitude physique des sujets. Ainsi, au repos, nous avons relevé des niveaux plus élevés en SOD dans les groupes SC et JC en comparaison avec les groupes SS et JS (p<0.01) et dans le groupe JC en comparaison avec le groupe SC (p<0.01). Pendant la période post exercice, nous avons noté une augmentation

significative de l'activité de la SOD dans les groupes JS, JC et SC ($p < 0.01$) avec des valeurs plus élevées dans les groupes JC et SC en comparaison avec le groupe JS ($p < 0.01$).

L'analyse statistique a montré des valeurs plus élevées au repos de l'activité de GPX dans le groupe SC en comparaison avec les groupes JS et SS ($p < 0.05$ et $p < 0.01$ respectivement). Après l'exercice, nous avons noté une augmentation significative de l'activité de la GPX dans les groupes JS, JC et SC ($p < 0.01$, $p < 0.05$ et $p < 0.01$, respectivement) avec des valeurs plus élevées dans le groupe SC en comparaison avec les groupes JS et SS ($p < 0.05$ et $p < 0.01$, respectivement).

Concernant la GR, nous avons noté des valeurs plus élevées de l'activité de cette enzyme dans le groupe JC en comparaison avec les autres groupes ($p < 0.05$). Pendant la période post-exercice, nous avons relevé une augmentation de l'activité de la GR dans les groupes JS et JC ($p < 0.01$ et $p < 0.05$, respectivement) avec des valeurs plus élevées dans le groupe JC en comparaison avec les autres groupes (à JS $p < 0.05$, à SS $p < 0.01$ et à SC $p < 0.05$).

Au repos, le taux de la MDA était plus élevé dans le groupe SC en comparaison avec les autres groupes ($p < 0.01$) et plus bas dans le groupe JC en comparaison avec les groupes JS, SS et SC ($p < 0.05$, $p < 0.01$ et $p < 0.01$, respectivement). Pendant la période post-exercice, nous avons noté une augmentation du taux de MDA dans les groupes SS, SC et JC ($p < 0.01$). De plus, le taux de MDA post exercice était plus élevé dans le groupe JC en comparaison avec les groupes SS et JS ($p < 0.01$) et plus élevé dans le groupe SC en comparaison avec le groupe JS et SS ($p < 0.01$ et $p < 0.05$, respectivement).

Tableau 11 : Paramètres biochimiques avant et après exercice chez les groupes de jeunes sédentaires (JS), jeunes cyclotouristes (JC), seniors sédentaires (SS) et seniors cyclotouristes (SC).

		JS N = 15	JC N = 16	SS N = 15	SC N = 17
Acide ascorbique ($\mu\text{mol/l}$)	Avant	50.7 \pm 19.1	47.2 \pm 12.3	43.3 \pm 20.9	52.2 \pm 14.4
	Après	53.7 \pm 18.7	52.9 \pm 8.5	48.6 \pm 24.2	54.7 \pm 16.0 [#]
α -tocophérol ($\mu\text{mol/l}$)	Avant	38.7 \pm 6.1	44.4 \pm 7.8 ^{##}	34.4 \pm 7.8	43.2 \pm 6.6 [#]
	Après	38.8 \pm 7.4	4.2 \pm 7.3	36.2 \pm 7.7	43 \pm 6.6 [#]
SOD (U/g Hb)	Avant	1092.1 \pm 84.7	1398.8 \pm 122.6 ^{†‡###α}	1029.1 \pm 81.3	1229.6 \pm 155.9 ^{†‡###}
	Après	1243.7 \pm 84.4 ^{**##}	1547.4 \pm 112 ^{**†‡###α}	1080.2 \pm 46	1484.6 \pm 140.2 ^{**†‡###}
GPX (U/g Hb)	Avant	67.4 \pm 11.6	75.6 \pm 8.6	67 \pm 17.2	82.4 \pm 9.3 ^{†###}
	Après	79.2 \pm 15.1 ^{**}	85.4 \pm 10.2 [*]	71.1 \pm 17.2	93.9 \pm 12.6 ^{**†###}
GR (U/g Hb)	Avant	6.5 \pm 1.3	7.7 \pm 0.8 ^{##α}	6.1 \pm 0.6	6.4 \pm 0.8
	Après	7.7 \pm 1.5 ^{**}	8.9 \pm 1.1 ^{*†###α}	6.6 \pm 0.8	6.4 \pm 0.9 [†]
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	Avant	0.53 \pm 0.15	0.33 \pm 0.15 ^{α†###}	0.59 \pm 0.13	0.75 \pm 0.26 ^{††###}
	Après	0.62 \pm 0.19	1.05 \pm 0.18 ^{**##††}	0.79 \pm 0.25 ^{**†}	0.98 \pm 0.26 ^{**##††}

* : différence significative par rapport au repos $p < 0.05$, ** : différence significative par rapport au repos $p < 0.01$

: différence significative par rapport au groupe SS, $p < 0.05$, ## : différence significative par rapport au groupe SS, $p < 0.01$

† : différence significative par rapport au groupe JS, $p < 0.05$, †† : différence significative par rapport au groupe JS, $p < 0.01$

α : différence significative par rapport au groupe SC, $p < 0.01$

4-Discussion

Nos résultats révèlent une diminution des paramètres de la performance aérobie avec l'âge ce qui est désormais classiquement admis dans la littérature (Rodeheffer et al, 1984). De même, les sujets sportifs, quel que soit leur âge, présentent des valeurs plus élevées de PMA et de VO_{2max} que leurs pairs sédentaires ce qui démontre bien la différence d'aptitude physique aérobie entre les différents groupes de sujets.

Sur le plan des antioxydants non enzymatiques, les résultats de notre étude n'ont pas relevé d'effet « âge » et/ou « aptitude physique » sur le taux de l'acide ascorbique au repos et suite à l'exercice. En revanche, le taux d' α -tocophérol au repos était plus élevé dans les groupes actifs (JC et SC) en comparaison avec le groupe SS. Ce résultat pourrait être attribué aux effets de l'activité physique régulière. Le mécanisme par lequel la pratique physique améliore le taux d' α -tocophérol reste encore mal connu. Cependant, il semble que les sujets sportifs maintiennent un niveau élevé en α -tocophérol dans le but de contrecarrer les attaques radicalaires dues aux séances d'activités physiques (Evelson et al, 2002). D'autre part, nous avons noté un apport alimentaire plus élevé en vitamine E dans le groupe JC en comparaison avec les autres groupes, ce qui pourrait expliquer aussi en partie le niveau élevé d' α -tocophérol dans ce groupe. Dans ce sens, plusieurs études ont noté une corrélation positive entre le niveau de consommation alimentaire en vitamine E et le taux d' α -tocophérol plasmatique (Ascherio et al, 1992 ; Gascón-Vila et al, 1997 ; Illison et al, 2001).

Sur le plan des antioxydants enzymatiques, nos résultats ont montré des réponses différentes de l'activité des enzymes antioxydantes au repos et après l'exercice en fonction de l'âge et du niveau d'aptitude physique. Au repos, les groupes sportifs (JC et SC) présentent une meilleure activité antioxydante (SOD, GPX et GR) en comparaison avec les groupes sédentaires (JS et SS). Ces résultats pourraient être attribués au rôle des RL produits au cours des séances d'activités physiques dans l'expression des gènes antioxydants ce qui se traduit par la suite par une meilleure activité antioxydante (pour les mécanismes physiologiques mis en jeu, se reporter au paragraphe 2, page 62).

Pendant la période post-exercice, nous avons relevé une augmentation significative de l'activité des enzymes antioxydantes chez les groupes JS, JC et SC. Cette réponse a été décrite par les travaux de la littérature comme une réaction contre la production accrue des RL pendant l'exercice (Alessio et al, 2000 ; Bloomer et al, 2005 ; Michailidis et al, 2007).

L'absence de variation de l'activité des enzymes antioxydantes chez le groupe SS pourrait être due à une déficience des défenses antioxydantes liée à l'âge. Les mécanismes physiologiques responsables de cette différence ont été envisagés dans l'étude 1 (voir paragraphe 3, page 38). Contrairement aux seniors sédentaires (SS), nous avons noté chez les seniors sportifs (SC) une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes pendant la période post-exercice avec des valeurs plus élevées en comparaison avec le groupe des jeunes sédentaires (JS). Ces résultats permettent d'émettre l'hypothèse que la pratique physique régulière lutterait contre les effets de l'âge sur l'activité des enzymes antioxydantes. Une étude réalisée par Safdar et al, (2010) a comparé l'activité antioxydante ainsi que le contenu protéique de la MnSOD au niveau musculaire chez des seniors entraînés en endurance et des sujets jeunes sédentaires. Les auteurs n'ont pas détecté de différence significative au niveau de l'activité de la MnSOD malgré une diminution du contenu protéique de la MnSOD dans le groupe des seniors entraînés. Ces résultats pourraient indiquer que l'activité physique chez le senior induit des modifications plutôt post-traductionnelles des protéines antioxydantes permettant un maintien du potentiel antioxydant chez les seniors sportifs.

D'un autre côté, l'activité des enzymes antioxydantes était plus élevée chez le groupe JC par rapport au groupe SC. On peut alors émettre l'hypothèse que l'adaptation des réponses antioxydantes à la pratique physique régulière est moins sensible avec le vieillissement. La différence d'adaptation entre les seniors sportifs et les jeunes sportifs pourrait s'expliquer par deux mécanismes principaux. Premièrement, les facteurs de transcription seraient moins efficaces avec l'âge et/ou moins sensible à l'action des RL. Dans ce sens, en comparant des jeunes rats à des rats âgés, Hollander et al (2000) ont noté une altération des facteurs de transcription NF-kB et d'AP-1 avec l'âge. Le deuxième facteur qui pourrait agir sur l'adaptation des enzymes antioxydantes à l'activité physique chez les seniors est une diminution de la traduction de l'ARN messager des gènes antioxydants qui pourrait avoir lieu avec l'avancée en âge. Dans ce sens, Lambertucci et al (2007) ont comparé l'ARN messager de la GPX ainsi que son activité enzymatique chez des jeunes et des vieux rats entraînés. Les auteurs ont relevé une meilleure activité de la GPX chez les jeunes rats en dépit d'un niveau plus élevé de l'ARN messager de la GPX chez le groupe âgé. Ces résultats reflètent que les modifications post-transcriptionnelles avec l'âge pourraient influencer aussi l'adaptation des enzymes antioxydantes à la pratique physique régulière.

Au repos, nos résultats montrent que le taux de MDA, et en comparaison avec les autres groupes, était plus élevé dans le groupe SC et plus bas chez le groupe JC. Ce résultat nous

amène à conclure que l'effet de l'activité physique sur la peroxydation lipidique varierait en fonction de l'âge. Ainsi chez le sujet jeune, une activité physique régulière semblerait baisser le taux de peroxydation lipidique. Les principaux mécanismes par lesquels l'activité physique régulière réduit le niveau de peroxydation lipidique pourraient être : une régulation de la production des RL au niveau de la mitochondrie et/ou une amélioration des défenses antioxydantes. En revanche, chez le senior une activité physique régulière de haute intensité semblerait augmenter le niveau de peroxydation lipidique. On pourrait émettre l'hypothèse que la production des RL dans le groupe SC au cours des séances d'activité physique dépasse leur capacité antioxydante ce qui pourrait augmenter leur taux de peroxydation lipidique. Trois mécanismes pourraient contribuer à l'augmentation de la production des RL pendant les séances d'activité physique chez les seniors :

- Les changements structuraux et fonctionnels des mitochondries induits par le vieillissement (voir détails des mécanismes au paragraphe 2, page 58).

- L'inflammation induite par l'exercice qui semble être plus marquée chez les seniors, accentuerait elle aussi la production des RL (Ji, 2001). En effet, en comparant des sujets jeunes à des seniors, Toft et al (2002) ont noté que les sujets âgés présentaient des niveaux plus élevés de marqueurs d'inflammation (interleukine-6 : IL-6, facteur de nécrose tumorale : TNF α) en réponse à l'exercice physique. Dans ce sens, certaines études ont noté une corrélation entre les marqueurs d'inflammation et les marqueurs de peroxydation lipidique supportant le lien entre l'inflammation induite par l'exercice et le niveau de production des RL (Sacheck et al, 2003 ; Mastaloudis et al, 2004).

- Le vieillissement est accompagné par une diminution de la capacité à réparer les dommages radicalaires, telle que la peroxydation lipidique. Dans ce sens, chez l'animal, Weerasinghe_ et al (2006) ont noté une baisse de l'activité de la phospholipase A2 avec l'âge. Cette enzyme est impliquée dans l'élimination et la régénération des cellules lipidiques oxydées (Van Kuijk et al, 1987) et une baisse de l'activité de cette enzyme favoriserait la peroxydation lipidique (Kinsey et al, 2008). Toutefois, l'implication de cette enzyme dans la peroxydation lipidique avec l'avancée en âge chez l'humain reste à vérifier.

Pendant la période post exercice, nous avons noté une augmentation du taux de MDA chez les groupes SS, JC et SC. Les sujets du groupe JC ont présenté le taux le plus élevé de MDA en comparaison avec les autres groupes. Le niveau élevé de consommation en protéines dans le groupe JC pourrait contribuer à l'augmentation de leur niveau de peroxydation lipidique.

Dans ce sens, Bloomer et al (2006) ont rapporté une corrélation positive entre le niveau de consommation de protéines et le taux de MDA chez des jeunes sujets entraînés. Selon Mohanty et al (2002), un niveau élevé de consommation en protéines augmente l'activité de la NADPH oxydase au niveau cellulaire, connu pour sa contribution dans la production des RL et favorisant ainsi la peroxydation lipidique.

En conclusion, cette étude a montré que le vieillissement altère l'adaptation des défenses antioxydantes induites par une pratique physique régulière, mais cette dernière permet chez des seniors sportifs un maintien des capacités antioxydantes du même ordre que celles de sujets jeunes sédentaires. Les principaux mécanismes qui pourraient intervenir sur la diminution de l'adaptation des défenses antioxydantes sont les changements post-transcriptionnels, post-traductionnels ainsi que des altérations des facteurs de transcriptions cellulaires avec l'âge. Une activité physique régulière pourrait réduire le taux de peroxydation lipidique chez le sujet jeune, alors que chez le senior qui pratique une activité physique intense, elle pourrait avoir des résultats inverses.

D. Discussion générale et synthèse

Les principaux objectifs de ce travail de thèse étaient de déterminer l'interrelation entre l'âge, le niveau d'aptitude physique aérobie et les paramètres du stress oxydant (antioxydants et peroxydation lipidique) chez l'humain au repos et suite à un exercice aigu.
Nous avons souhaité :

1) Etudier l'effet de l'âge sur les paramètres antioxydants et le niveau de la peroxydation lipidique au repos et après l'exercice.

2) Etudier l'effet du niveau d'aptitude physique sur les paramètres antioxydants et le niveau de la peroxydation lipidique au repos et suite à un exercice physique aigu chez la personne âgée.

3) Etudier les effets de l'âge sur les adaptations des paramètres du stress oxydant induites par l'activité physique régulière.

Principaux résultats

- Au repos, le vieillissement ne s'accompagne pas de modifications des taux d'antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) et il ne fait pas varier le taux de la peroxydation lipidique.
- En comparaison avec des sujets jeunes, le vieillissement réduit les effets bénéfiques de l'activité physique sur les défenses antioxydantes et accentue les dommages radicalaires lipidiques.
- Après l'exercice physique, il existe une altération des défenses antioxydantes et une augmentation du niveau de la peroxydation lipidique chez les seniors en comparaison avec une population plus jeune.
- L'activité physique régulière favorise une meilleure protection antioxydante au repos et suite à l'exercice physique chez la personne âgée active ou sportive en comparaison à des personnes âgées sédentaires. Une activité physique réalisée à haute intensité est plus efficace en termes d'amélioration des défenses antioxydantes en comparaison avec une activité physique d'intensité modérée
- Une activité physique réalisée à haute intensité favorise la peroxydation lipidique au repos et après l'exercice alors qu'une intensité modérée peut maintenir une protection antioxydante sans favoriser la peroxydation lipidique chez le senior.

Dans la 1^{ère} étude, nous avons essayé de démontrer l'effet de l'âge sur la réponse des paramètres du stress oxydant au repos et suite à l'exercice physique aigu. Dans un premier temps, la comparaison des paramètres antioxydants et le taux de peroxydation lipidique entre les sujets jeunes et les seniors a montré que le vieillissement n'induit pas de changement au niveau des paramètres du stress oxydant au repos. Ce résultat est conforme à ce qui est décrit dans la littérature aussi bien chez l'homme que chez l'animal (Bejma et al, 1999 ; Habif et al ; 2001, Sacke et al, 2003 ; Hatao et al, 2006). Dans un second temps, pendant la période post-exercice, les résultats de cette 1^{ère} étude ont révélé une différence entre les deux groupes étudiés. Ainsi, nous avons observé :

1) une absence de variation de l'activité des enzymes antioxydantes chez le groupe senior par rapport au groupe jeune. Ce résultat pourrait refléter une baisse de l'efficacité des enzymes antioxydantes et/ou une moins bonne sensibilité vis à vis les RL. Les modifications post-traductionnelles des protéines antioxydantes avec l'âge pourraient être la cause principale expliquant ce résultat (Hollander, 2000 ; Siu et al, 2008) ;

2) chez le groupe senior, le taux de peroxydation lipidique augmente pendant la période post-exercice, ce qui n'était pas le cas chez le groupe jeune malgré une augmentation des RL pendant ce type d'exercice (Ashton et al, 1998). Ce résultat pourrait indiquer que le vieillissement favoriserait la peroxydation lipidique. L'altération de la chaîne du transport d'électrons (Wei et al, 2002 ; Paradies et al, 2013) ainsi que la diminution du potentiel antioxydant mitochondrial avec l'âge (Lustragen et al, 2011 ; Tian et al, 1998) pourraient être les principales explications de ce résultat.

Il a été démontré qu'une activité physique régulière favorise une meilleure protection antioxydante et réduit le taux de dommages radicalaires chez le sujet jeune comme chez les seniors (Miyazaki et al, 2001 ; Fatouros et al, 2004 ; Parise et al, 2005). Selon les changements induits par le vieillissement sur les paramètres du stress oxydant, les bienfaits de la pratique physique régulière pourraient changer avec l'âge. Dans notre 3^{ème} étude, nous avons testé l'hypothèse que l'adaptation des paramètres du stress oxydant, induite par la pratique physique régulière, pourrait varier avec l'âge. Les résultats de cette étude nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

1) La pratique physique régulière renforce les défenses antioxydantes chez les sujets jeunes et les seniors. L'explication principale de ce résultat serait l'activation des facteurs de transcription NF-kB et l'AP-1 qui déclenchent à leur tour l'expression de gènes codant des protéines du système antioxydant (Kramer et al, 2007 ; Gomez-Cabrera et al, 2008, 2013).

2) En comparant des sujets jeunes sportifs à des seniors sportifs, on s'aperçoit que le vieillissement réduit les effets bénéfiques de l'activité physique sur les défenses antioxydantes et accentue les dommages radicalaires lipidiques. Ce résultat pourrait être dû à plusieurs facteurs : en plus des modifications post-traductionnelles des protéines antioxydantes avec l'âge, d'autres facteurs tels que l'altération des facteurs de transcription NF-Kb (Hollander et al, 2000) et les modifications post-transcriptionnelles (Lambertucci et al, 2007) pourraient expliquer ces résultats chez les seniors.

3) Une activité physique régulière pourrait réduire le niveau de peroxydation lipidique chez le sujet jeune alors que chez les seniors les résultats sont contraires. Ces résultats pourraient être expliqués par une déficience au niveau de la chaîne du transport des électrons ainsi que la capacité à réparer les dommages radicalaires avec l'âge. En plus, l'inflammation induite par l'exercice au cours des séances d'activité physique, et qui semble être plus marquée chez les seniors, augmenterait elle aussi la production des RL et par la suite favoriserait la peroxydation lipidique (Ji et al, 2001).

A la lumière de nos résultats et de ceux de la littérature, il semblerait qu'une activité physique régulière renforcerait les défenses antioxydantes mais favoriserait aussi la peroxydation lipidique chez les seniors. Mais les niveaux d'aptitude physique des seniors inclus dans les travaux de la littérature étaient totalement différents au sein d'une même étude. Il nous a paru alors important de nous intéresser à homogénéiser ce paramètre au sein de groupes différents dans la mesure où le niveau d'aptitude physique pourrait moduler différemment les réponses des paramètres du stress oxydant chez les seniors. Dans notre 2^{ème} étude, nous avons comparé les paramètres antioxydants ainsi que le taux de peroxydation lipidique chez 3 groupes de seniors ayant des niveaux d'aptitude physique différents. La comparaison entre les groupes d'étude nous a permis de conclure que :

1) une activité physique régulière améliorerait les défenses antioxydantes chez les seniors et cette amélioration est en corrélation avec le niveau d'aptitude physique. En se basant sur le principe que les RL sont la clef de l'expression des gènes antioxydants (à travers l'activation des facteurs de transcription NF-kB et AP-1), et que la quantité des RL produits augmente avec l'intensité de la pratique physique, nous pouvons ainsi conclure qu'une activité physique réalisée à haute intensité est plus efficace en termes d'amélioration des défenses antioxydantes en comparaison avec une activité physique d'intensité modérée.

2) une activité physique réalisée à haute intensité favoriserait la peroxydation lipidique, alors que les seniors qui pratiquaient une activité physique d'intensité modérée

présentaient des niveaux plus bas de peroxydation lipidique. Ce résultat peut s'expliquer par la théorie de « dose-réponse » avancée par Radak et al (2008). Selon ces auteurs l'adaptation des paramètres du stress oxydant augmente avec l'intensité de l'activité physique jusqu'à un certain seuil, au dessus duquel l'augmentation de l'intensité de l'activité physique induirait une adaptation négative telle qu'une majoration de la peroxydation lipidique. Ainsi il semblerait que les paramètres du stress oxydant chez les seniors répondraient mieux à une activité physique régulière d'intensité modérée plutôt qu'une activité physique pratiquée à haute intensité.

Conclusion générale

La première partie de notre travail nous a permis de mettre en évidence les effets de l'âge sur les défenses antioxydantes et la peroxydation des lipides en comparant des sujets jeunes à des seniors au repos et en réponse à l'exercice aigu. Nos résultats ont montré qu'au repos, le vieillissement n'induirait pas de changements sur le taux des antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) ni sur le taux de malondialdéhyde, alors qu'en réponse à l'exercice aigu les seniors présentaient une déficience des défenses antioxydantes et des niveaux plus élevés en peroxydation lipidique.

La deuxième partie de ce travail a mis en évidence une adaptation différente des paramètres du stress oxydant en fonction du niveau d'aptitude physique chez les seniors. Ainsi, une activité physique régulière d'intensité élevée permet une meilleure protection antioxydante mais favorise la peroxydation lipidique, alors qu'une activité physique pratiquée à une intensité modérée permet de maintenir une protection antioxydante sans développer de dommages radicalaires lipidiques.

La troisième partie de ce travail a montré que les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur les défenses antioxydantes et la peroxydation lipidique semblent être moins efficaces avec le vieillissement. D'un autre côté, en comparant des sujets jeunes sédentaires à des seniors sportifs, on s'aperçoit que la déficience des défenses antioxydantes qui caractérise le vieillissement, pourrait être inversée par une pratique physique régulière.

Notre travail de thèse a permis une meilleure compréhension des mécanismes adaptatifs des paramètres du stress oxydant en réponse à l'âge et selon le niveau d'aptitude physique aérobie des sujets. L'intérêt de ce travail de thèse est d'améliorer la prescription d'une activité physique pour les seniors afin de réduire les effets délétères du stress oxydant, en ciblant un niveau précis d'intensité de pratique physique. Cette technique thérapeutique non médicamenteuse pourrait ainsi favoriser le maintien de l'intégrité physique des seniors.

Limites et perspectives

Limites de l'étude

Afin d'étudier la réponse des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique aigu, nous avons utilisé dans notre travail un exercice physique maximal. Bien que ce modèle ait été recommandé pour l'étude du stress oxydant (Vina et al, 2000), l'utilisation d'un exercice physique à charge constante aurait fourni des données complémentaires à celles issues de nos études.

Dans le choix des marqueurs du stress oxydant, nous nous sommes basés sur ceux utilisés dans les travaux de la littérature. La malondialdéhyde a été considérée comme le marqueur le plus utilisé dans les travaux de la littérature pour caractériser la peroxydation lipidique mais le dosage d'autres marqueurs comme la F₂-isoprostane et le LOOH aurait fourni des données plus solides sur la peroxydation lipidique par rapport à l'utilisation d'un seul marqueur. De plus, l'évaluation de la production des RL aurait donné une meilleure idée sur l'évolution de la balance oxydants/antioxydants en relation avec l'âge et le niveau d'aptitude physique. Malheureusement ces dosages n'ont pas pu être mises en place.

La réalisation de plusieurs prélèvements sanguins après l'exercice aurait fourni des données plus précises pour caractériser la réponse du stress oxydant suite à l'exercice. Le choix d'un seul prélèvement est dû au fait que la quantité totale du sang à prélever était limitée par le comité de protection des personnes.

Nos groupes d'études n'étaient pas homogènes au niveau du ratio homme/femme. Toutefois, les données de la littérature ne rapportent pas d'effet significatif du sexe sur les paramètres du stress oxydant chez les seniors (Fano et al, 2001). Nous avons essayé de recruter autant d'hommes que de femmes dans chaque groupe mais le nombre de femmes dans la métropole lilloise pratiquant du cyclotourisme était quasi inexistant. Nous aurions pu nous retourner vers une autre pratique physique, mais s'il y avait eu une différence de résultat entre hommes et femmes, on aurait pu attribuer cette différence soit à l'effet « sexe » soit à l'effet « pratique physique ».

Le niveau d'activité physique des sujets a été contrôlé à l'aide d'un questionnaire d'activité physique adapté à chaque catégorie d'âge. Bien que cette méthodologie ait été utilisée dans

beaucoup de travaux de littérature (Simar et al. 2007; Traustadóttir et al. 2012 ; Bori et al. 2012), l'utilisation de moyens plus objectifs de la mesure de l'activité physique, tel que l'accéléromètre, aurait donné plus de précisions quant au le niveau d'activité physique quotidienne dans chaque groupe. Toutefois, la réalisation d'un exercice physique maximal avec une analyse des échanges gazeux a permis de mettre en relation le score du questionnaire d'activité physique et le niveau d'aptitude physique aérobie (VO_{2max}) de chaque sujet.

Perspectives

Dans notre travail de thèse, nous avons démontré que le vieillissement altère les défenses antioxydantes et favorise la peroxydation lipidique suite à la réalisation d'un exercice physique. Les mesures que nous avons réalisé ne permettent pas d'identifier clairement les mécanismes à l'origine de cette altération avec l'âge. Des futures recherches pourraient identifier les mécanismes sous-jacents pour expliquer ces résultats. Les expérimentations chez l'animal ont permis d'identifier quelques pistes telles que les modifications post-traductionnelles et les changements au niveau de chaîne du transport d'électrons avec le vieillissement, mais ces hypothèses restent à vérifier chez l'humain.

Concernant les effets de la pratique physique régulière, nos résultats ont établi un lien entre le niveau d'aptitude physique et les défenses antioxydantes chez les seniors. Plusieurs facteurs de transcriptions (NF- κ B, AP-1 et NRF1-2) sont connus par leur rôle dans l'expression des gènes antioxydants. L'étude des ARN messagers sur des fragments musculaires devrait nous permettre de préciser l'influence du niveau d'aptitude physique sur les voies de signalisation modulant l'activité des enzymes antioxydantes comme suggéré par Gomez-Cabrera et al, (2013).

A côté de leurs effets délétères, les RL sont aussi connus par leur rôle dans l'activation de la transcription des gènes antioxydants. Une augmentation modérée et/ou de courte durée de la production des RL pourrait stimuler la synthèse des enzymes antioxydantes en interagissant avec des facteurs de transcription (Siomek et al, 2012). Ainsi, il semblerait que le niveau de production des RL modulerait les facteurs contrôlant la synthèse des enzymes antioxydantes. La mesure de la production de RL au niveau de la mitochondrie chez des sujets jeunes et des seniors devrait participer à identifier le rôle des RL dans la chute des défenses antioxydantes avec l'âge.



Bibliographie

A

- Abate C, Curran T. Encounters with Fos and Jun on the road to AP-1. *Semin Cancer Biol.* 1990 : 1:19-26.
- Afzalpour ME, Gharakhanlou R, Gaeini AA, Mohebbi H, Hedayati M, Khazaei M. The effects of aerobic exercises on the serum oxidized LDL and total antioxidant capacity in non-active men. *CVD Prevention and Control.* 2008 : 3:77-82.
- Aguiló A, Tauler P, Pilar Guix M, Villa G, Córdova A, Tur JA, Pons A. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *J Nutr Biochem.* 2003 : 14:319-25.
- Akila VP, Harishchandra H, D'souza V, D'souza B. Age related changes in lipid peroxidation and antioxidants in elderly people. *Indian J Clin Biochem.* 2007 : 22:131-4.
- Alessio HM, Goldfarb AH, Cao G. Exercise-induced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. *Int J Sport Nutr.* 1997 : 7:1-9.
- Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 : 32:1576-81.
- Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 : 25:218-24.
- Ames BN, Shigenaga MK. Oxidants are a major contributor to aging. *Ann NY Acad Sci.* 1992 : 663:85-96.
- Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 1997 : 43:562-568.
- Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc).* 2005 : 70:200-14.
- Arikawa AY, Thomas W, Gross M, Smith A, Phipps WR, Kurzer MS, Schmitz KH. Aerobic training reduces systemic oxidative stress in young women with elevated levels of F2-isoprostanes. *Contemp Clin Trials.* 2013 : 34:212-7.
- Asami DK, McDonald RB, Hagopian K, Horwitz BA, Warman D, Hsiao A, Warden C, Ramsey JJ. Effect of aging, caloric restriction, and uncoupling protein 3 (UCP3) on mitochondrial proton leak in mice. *Exp Gerontol.* 2008 : 43:1069-76.

Ascensão A, Rebelo A, Oliveira E, Marques F, Pereira L, Magalhães J. Biochemical impact of a soccer match - analysis of oxidative stress and muscle damage markers throughout recovery. *Clin Biochem.* 2008 : 41:841-51.

Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Litin L, Willett WC. Correlations of vitamin A and E intakes with the plasma concentrations of carotenoids and tocopherols among American men and women. *J Nutr.* 1992 : 122:1792-1801.

Ashton T, Rowlands CC, Jones E, Young IS, Jackson SK, Davies B, Peters JR. Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998 : 77:498-502.

Atalay M, Laaksonen DE, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Altered antioxidant enzyme defences in insulin dependent diabetic men with increased resting and exercise induced oxidative stress. *Acta Physiol Scand.* 1997 : 161:195-201.

Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Haghighi MM. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance,

resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of Exercise Science & Fitness.* 2014 (In Press).

B

Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982 : 36:936-42.

Bailey DM, Davies B, Young IS. Intermittent hypoxic training: implications for lipid peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clin Sci (Lond).* 2001 : 101:465-75.

Bailey DM, Lawrenson L, McEneny J, Young IS, James PE, Jackson SK, Henry RR, Mathieu-Costello O, McCord JM, Richardson RS. Electron paramagnetic spectroscopic evidence of exercise-induced free radical accumulation in human skeletal muscle. *Free Radic Res.* 2007 : 41:182-190.

Bailey DM, McEneny J, Mathieu-Costello O et al. Sedentary aging increases resting and exercise-induced intramuscular free radical formation. *J Appl Physiol.* 2010 : 109:449-456.

Baker JS, Bailey DM, Hullin D, Young I, Davies B. Metabolic implications of

resistive force selection for oxidative stress and markers of muscle damage during 30 s of high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2004 : 92:321-327.

Balkan J, Kanbağlı O, Mehmetçik G, Mutlu-Türkoğlu U, Aykaç-Toker G, Uysal M. Increased lipid peroxidation in serum and low-density lipoproteins associated with aging in humans. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002 : 72:315-320.

Barreiro E, Coronell C, Laviña B, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Gea J; PENAM Project. Aging, sex differences, and oxidative stress in human respiratory and limb muscles. *Free Radic Biol Med.* 2006 : 41:797-809.

Bar-Shai M, Carmeli E, Ljubuncic P, Reznick AZ. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med.* 2008 : 44:202-214.

Bejma J , Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 1999 : 87:465-70.

Bejma J, Ramires P, Ji LL Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol Scand.* 2000 : 169: 343-51.

Bergholm R, Mäkimattila S, Valkonen M, Liu ML, Lahdenperä S, Taskinen MR, Sovijärvi A, Malmberg P, Yki-Järvinen H. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis.* 1999 : 145:341-349.

Berzosa C, Cebrián I, Fuentes-Broto L, Gómez-Trullén E, Piedrafita E, Martínez-Ballarín E, López-Pingarrón L, Reiter RJ, García JJ. Acute exercise increases plasma total antioxidant status and antioxidant enzyme activities in untrained men. *J Biomed Biotechnol.* 2011 : 540458.

Bigard AX, Duforez F, Portero P, Guezennec CY : Détermination de l'activité physique par questionnaire de Baecke validation du questionnaire autoadministrable de Baecke. *Science & Sports.* 1992 : 7:215-221.

Bloomer RJ, Fry AC, Falvo MJ, Moore CA. Protein carbonyls are acutely elevated following single set anaerobic exercise in resistance trained men. *J Sci Med Sport.* 2007a : 10:411-417.

Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 : 38:1098-1105.

Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. *Can J Appl Physiol.* 2004 : 29:245-263.

Bloomer RJ, Schilling BK, Karlage RE, Ledoux MS, Pfeiffer RF, Callegari J. Effect of resistance training on blood oxidative stress in Parkinson disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 : 40:1385-9.

Bloomer RJ, Davis PG, Consitt LA, Wideman L. Plasma protein carbonyl response to increasing exercise duration in aerobically trained men and women. *Int J Sports Med.* 2007b : 28:21-5.

Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res.* 2005 : 19:276-85.

Bo H, Wang YH, Li HY, Zhao J, Zhang HY, Tong CQ. Endurance training attenuates the bioenergetics alterations of rat skeletal muscle mitochondria submitted to acute hypoxia: role of ROS and UCP3. *Sheng Li Xue Bao.* 2008 : 60:767-76.

Bobef F, Labonte M, Dionne IJ, Khalil A. Combined effect of antioxidant supplementation and resistance training on oxidative stress markers, muscle and body composition in an elderly population. *J Nutr Health Aging.* 2011: 15:883-889.

Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev.* 2004 : 125:811-26.

Boussuge PY, Rance M, Bedu M, Duche P, Praagh EV. Peak leg muscle power, peak VO₂ and its correlates with physical activity in 57 to 70-year-old women. *Eur J Appl Physiol.* 2006 : 96:10-16.

Bralet J, Bouvier C, Schreiber L, Boquillon M. Effect of acidosis on lipid peroxidation in brain slices. *Brain Res.* 1991 : 539:175-7.

C

Cadet J, Odin F, Mouret JF, Polverelli M, Audic A, Giacomoni P, Favier A, Richard MJ. Chemical and biochemical postlabelling methods for singling out specific oxidative DNA lesions. *Mut Research.* 1992 : 275:343-54.

Cakir-Atabek H, Demir S, PinarbaŞili RD, Gündüz N. Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress. *J Strength Cond Res.* 2010 : 24:2491-7.

Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys.* 1996 : 328:309-316.

Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 1992 : 38:66-70.

Ceci R , Beltran Valls MR, Duranti G, Dimauro I, Quaranta F, Pittaluga M, Sabatini S, Caserotti P, Parisi P, Parisi A, Caporossi D. Oxidative stress responses to a graded maximal exercise test in older adults following explosive-type resistance training. *Redox Biology.* 2014 : 2:65-72.

Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx BW, Williams GR, Atkinson H, Martin A, Guralnik JM, Ferrucci L. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr.* 2004 : 79:289-94.

Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL. Effects of a training taper on tissue damage indices, serum antioxidant capacity and half-marathon running performance. *Int J Sports Med.* 2000 : 21:325-331.

Child R, Brown S, Day S, Donnelly A, Roper H, Saxton J. Changes in indices of antioxidant status, lipid peroxidation and inflammation in human skeletal muscle after eccentric muscle actions. *Clin Sci.* 1999 : 96:105-115.

Childs A, Jacobs C, Kaminski T, Halliwell B, Leeuwenburgh C. Supplementation with vitamin C and N-Acetyl-Cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Rad Biol Med.* 2001 : 31:745-753.

Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000 : 72:637S-46S.

Close GL, Ashton T, McArdle A, Maclaren DP. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2005 : 142:257-66.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003 : 17:1195-214.

Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002 : 30:280-5.

Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Préfaut C. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J*

Respir Crit Care Med. 2003 : 167:1664-1669.

Cuevas MJ, Almar M, García-Glez JC, García-López D, De Paz JA, Alvear-Ordenes I, González-Gallego J. Changes in oxidative stress markers and NF-kappaB activation induced by sprint exercise. *Free Radic Res.* 2005 : 39:431-9.

Cyrne L, Oliveira-Marques V, Marinho HS, Antunes F. H₂O₂ in the induction of NF-κB-dependent selective gene expression. *Methods Enzymol.* 2013 : 528:173-88.

Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol.* 2003 : 50:1147-54.

D

Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta.* 2003 : 329:23-38.

Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999 : 39, 67-101.

Daussin FN, Rasseneur L, Bouitbir J, Charles AL, Dufour SP, Geny B, Burelle Y, Richard R. Different timing of changes in mitochondrial functions following endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 : 44:217-24.

Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982 : 107:1198-205.

Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life.* 2000 : 50:279-289.

De AK, Darad R. Age-associated changes in antioxidants and antioxidative enzymes in rats. *Mech Ageing Dev.* 1991 : 59:123-8.

De Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, Solano JJ, Rodríguez-Colunga MJ, Coto-Montes A. Chronic training increases blood oxidative damage but promotes health in elderly men. *Age (Dordr).* 2013 : 35:407-17.

Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med.* 1996 : 21:213-238.

Del Rio D , Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 : 15:316-28.

Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition.* 2013 : 29:1127-32.

Deruelle F, Nourry C, Mucci P, Bart F, Grosbois JM, Lensel G, Fabre C. Breathing strategy in master athletes and untrained elderly subjects according to the incremental protocol. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006 : 31:202-210.

Di Mascio P. Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 194S-200S.

Di Massimo C, Taglieri G, Penco M, Tozzi-Ciancarelli MG. Influence of aging and exercise-induced stress on human platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999 : 20:105-110.

Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, García C, Guisado IM, de Teresa C, Ochoa JJ. Coenzyme Q(10) supplementation ameliorates inflammatory signaling and

oxidative stress associated with strenuous exercise. *Eur J Nutr.* 2012 : 51:791-9.

Divakaruni AS, Brand MD. The regulation and physiology of mitochondrial proton leak. *Physiology (Bethesda).* 2011 : 26:192-205.

Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med.* 2002 : 1:1102-15.

Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res.* 2012 : 46:382-419.

E

El Abed K, Rebai H, Bloomer RJ, Trabelsi K, Masmoudi L, Zbidi A, Sahnoun Z, Hakim A, Tabka Z. Antioxidant status and oxidative stress at rest and in response to acute exercise in judokas and sedentary men. *J Strength Cond Res.* 2011 : 25:2400-9.

Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordonez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis.* 2003 : 167:327-334.

Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med.* 1992 : 13:341-390.

Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 : 72:647-652.

Evelson P, Gambino G, Travacio M, Jaita G, Verona J, Maroncelli C, Wikinski R, Llesuy S, Brites F. Higher antioxidant defences in plasma and low density lipoproteins from rugby players. *Eur J Clin Invest.* 2002: 32:818-25.

F

Farney TM, McCarthy CG, Canale RE, Schilling BK, Whitehead PN, Bloomer RJ. Absence of blood oxidative stress in trained men after strenuous exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 : 44: 1855-63.

Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Douroudos II, Nikolaidis MG, Kyparos A, Margonis K, Michailidis Y, Vantarakis A, Taxildaris K, Katrabasas I, Mandalidis D, Kouretas D, Jamurtas AZ. Time-course of changes in oxidative stress and antioxidant status responses following a soccer game. *J Strength Cond Res.* 2010 : 24:3278-86.

Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K, Deliconstantinos G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 : 36:2065-2072.

Faure H, Cadet J, Boujet C, Favier A. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of 5-hydroxymethyluracil in human urine by isotope-dilution. *J Chromat* 1993 : 616:1-7.

Favero TG, Zable AC, Abramson JJ. Hydrogen peroxide stimulates the Ca²⁺ release channel from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1995 : 27:25557-63.

Favier A. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 2003 : 108-115.

Favier A. Le stress oxydant: intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin.* 1997 : 55:9-16.

Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006 : 36:327-358.

Fink BD, Reszka KJ, Herlein JA, Mathahs MM, Sivitz WI. Respiratory uncoupling by

UCP1 and UCP2 and superoxide generation in endothelial cell mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 : 288:71-79.

Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000 : 408:239-47.

Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, Plantinga Y, Lubrano V, Huang Y, Salvetti G, Regoli F, Taddei S, Santoro G, Salvetti A. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertens.* 2005 : 185:10-6.

Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 : 87:4879-83.

Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem.* 1995 : 64: 97-112.

Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS Lett.* 2006 : 22:2910-6.

G

Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal

S, Arnault N, Favier A, Roussel AM, Hercberg S. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr.* 2005 : 59:1181-9024.

Gascón-Vila P, Garcia-Closas R, Serra-Majem L, Pastor MC, Ribas L, Ramon JM, Mariné-Font A, Salleras L. Determinants of the nutritional status of vitamin E in a non-smoking Mediterranean population. Analysis of the effect of vitamin E intake, alcohol consumption and body mass index on the serum alpha-tocopherol concentration. *Eur J Clin Nutr.* 1997 : 51:723-8.

Ghosh S, Lertwattanarak R, Lefort N, Molina-Carrion M, Joya-Galeana J, Bowen BP, Garduno-Garcia Jde J, Abdul-Ghani M, Richardson A, DeFronzo RA, Mandarino L, Van Remmen H, Musi N. Reduction in reactive oxygen species production by mitochondria from elderly subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2011: 60:2051-2060.

Giles GI, Jacob C. Reactive sulfur species: an emerging concept in oxidative stress. *Biol Chem.* 2002 : 383:375-388.

Girotti AW. Photodynamic lipid peroxidation in biological systems. *Photochem Photobiol.* 1990 : 51:497-509.

Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005 : 11:4145-51.

Goldfarb AH, Bloomer RJ, McKenzie MJ. Combined antioxidant treatment effects on blood oxidative stress after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 : 37:234-239.

Goldfarb AH, McKenzie MJ, Bloomer RJ. Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 : 32:1124-1131.

Goldfarb AH. Nutritional antioxidants as therapeutic and pre-ventive modalities in exercise-induced muscle damage. *Can J Appl Physiol.* 1999 : 24:249-66.

Gomes EC, Silva AN, De Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev.* 2012 : 756132.

Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by

training. *Free Radic Biol Med.* 2008 : 44:126-31.

Gomez-Cabrera MC, Ferrando B, Briocche T, Sanchis-Gomar F, Viña J. Exercise and antioxidant supplements in the elderly. *J Sport Health Sci.* : 2013 : 2:94-100.

Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003 : 89:14-20.

Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991 : 37:1932-1937.

Gutteridge JM, Stocks J, Dormandy TL. Thiobarbituric acid - reactive substances derived from autoxidizing linoleic and linolenic acids. *Anal Chim Acta.* 1974 : 70: 107-111.

H

Habif S, Mutaf I, Turgan N, Onur E, Duman C, Ozmen D, et al. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy

subjects. *Clin Biochem.* 2001 : 34:667-671.

Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996a : 16:33-50.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. In Halliwell B., Gutteridge JMC, eds, 1999 : 1-543.

Halliwell B. Flavonoids: a re-run of the carotenoids story? *Novartis Found Symp.* 2007 : 282:93-101; discussion 101-4, 212-8.

Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol.* 1996b : 44:6-13.

Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutat Res.* 1999 : 15:37-52.

Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956 : 11:298-300.

Hatao H, Oh-ishi S, Itoh M, Leeuwenburgh C, Ohno H, Ookawara T, Kishi K, Yagyū H, Nakamura H, Matsuoka T. Effects of acute exercise on lung antioxidant enzymes in young and old rats. *Mech Ageing Dev.* 2006 : 127:384-90.

Heitkamp HC, Wegler S, Brehme U, Heinle H. Effect of an 8-week endurance training program on markers of antioxidant capacity in women. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008 : 48:113-9.

Helenius M, Kyrylenko S, Vehviläinen P, Salminen A. Characterization of aging-associated up-regulation of constitutive nuclear factor-kappa B binding activity. *Antioxid Redox Signal.* 2001 : 3:147-56.

Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B, Smith S, Christensen A, Richter EA, Bangsbo J. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001 : 31:1313-22.

Hellsten-Westing Y, Balsom PD, Norman B, Sjödin B. The effect of high-intensity training on purine metabolism in man. *Acta Physiol Scand.* 1993 : 149:405-12.

Hellsten-Westing Y, Sollevi A, Sjödin B. Plasma accumulation of hypoxanthine, uric acid and creatine kinase following exhausting runs of differing durations in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991 : 62: 380-4.

Heunks LM, Viña J, van Herwaarden CL, Folgering HT, Gimeno A, Dekhuijzen PN. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic

obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol.* 1999 : 277:R1697-704.

Hideg E, Barta C, Kálai T, Vass I, Hideg K, Asada K. Detection of singlet oxygen and superoxide with fluorescent sensors in leaves under stress by photoinhibition or UV radiation. *Plant Cell Physiol.* 2002 : 43:1154-64.

Hoffman JR, Im J, Kang J, Maresh CM, Kraemer WJ, French D, Nioka S, Kime R, Rundell KW, Ratamess NA, Faigenbaum AD, Chance B. Comparison of low- and high-intensity resistance exercise on lipid peroxidation: role of muscle oxygenation. *J Strength Cond Res.* 2007 : 21:118-122.

Hollander J, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific effect of age. *Mech Ageing Dev.* 2000 : 116:33-45.

Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. *Am J Physiol.* 1999 : 277:R856-62.

I

Illison VK, Rondó PH, de Oliveira AM, D'Abronzio FH, Campos KF. The

relationship between plasma alpha-tocopherol concentration and vitamin E intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011 : 81:12-20.

Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta.* 2001 : 305:75-80.

J

Ji LL, Dillon D, Wu E. Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol.* 1990 : 258: 918-23.

Ji LL , Gomez-Cabrera MC, Steinhafel N, Vina J. Acute exercise activates nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in rat skeletal muscle. *FASEB J.* 2004 : 18:1499-506.

Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 : 1067:425-435.

Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci.* 2001 : 928:236-47.

Jimenez L, Lefevre G, Richard R, Duvallet A, Rieu M. Exercise does not induce oxidative stress in trained heart transplant

recipients. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 : 32:2018-2023.

Johnson BD, Padilla J, Wallace JP. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *Eur J Appl Physiol.* 2012 : 112:33-42.

Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Benner SA. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? *J Comp Physiol B.* 2009 : 179:67-76.

Jungbluth G. Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2008, n°14.

K

Karolkiewicz J, Michalak E, Pospieszna B, Deskur-Smielecka E, Nowak A, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Response of oxidative stress markers and antioxidant parameters to an 8-week aerobic physical activity program in healthy, postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 : 49: 67-71.

Khassaf M, McArdle A, Esanu C, Vasilaki A, McArdle F, Griffiths RD, Brodie DA,

Jackson, MJ. Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol.* 2003 : 549:645-652.

Kim JD, McCarter RJ, Yu BP. Influence of age, exercise, and dietary restriction on oxidative stress in rats. *Aging Clin Exp Res.* 1996 : 8:123-129.

Kinsey GR, Blum JL, Covington MD, Cummings BS, McHowat J, Schnellmann RG. Decreased iPLA2gamma expression induces lipid peroxidation and cell death and sensitizes cells to oxidant-induced apoptosis. *J Lipid Res.* 2008 : 49:1477-87.

Knight JA. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1998 : 28:331-46.

Koçer G, Sentürk UK, Kuru O, Gündüz F. Potential sources of oxidative stress that induce postexercise proteinuria in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2008 : 104:1063-8.

Koehler C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, Prefaut C. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004: 169:1022-1027.

Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress

phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 2002 : 30:620-50.

Kostka T , Draï J, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Activity, aerobic capacity and selected markers of oxidative stress and the anti-oxidant defence system in healthy active elderly men. *Clin Physiol.* 2000 : 20:185-90.

Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2007 : 103:388-95.

Krskova K, Eckertova M, Kukan M, Kuba D, Kebis A, Olszanecki R, Suski M, Gajdosechova L, Zorad S. Aerobic training lasting for 10 weeks elevates the adipose tissue FABP4, $G\alpha$, and adiponectin expression associated by a reduced protein oxidation. *Endocr Regul.* 2012 : 46:137-46.

Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG, Marnett LJ. Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde. *IARC Sci Publ.* 1999 : 150:17-27.

Ku HH, Brunk UT, Sohal RS. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radic Biol Med.* 1993 : 15:621-7.

Kushnareva Y, Murphy AN, Andreyev A. Complex I-mediated reactive oxygen species generation: modulation by cytochrome c and NAD(P)⁺ oxidation-reduction state. *Biochem J.* 2002 : 368:545-53.

L

Laaksonen R, Fogelholm M, Himberg JJ, Laakso J, Salorinne Y. Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995: 72:95-100.

Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mech Ageing Dev.* 2007: 128:267-75.

Lass A, Sohal BH, Weindruch R, Forster MJ, Sohal RS. Caloric restriction prevents age-associated accrual of oxidative damage to mouse skeletal muscle mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 1998 : 25:1089-97.

Laughlin MH, Simpson T, Sexton WL, Brown OR, Smith JK, Korthuis RJ. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. *J Appl Physiol* (1985). 1990 : 68:2337-43.

Lefèvre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F, Bonnefont-Rousselot D, Cristol JP, Théron P, Torreilles J. Evaluation de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique. *Ann Biol Clin.* 1998 : 56: 305-319.

Lenaz G, Bovina C, Castelluccio C, Fato R, Formigini G, Genova ML, Marchetti M, Pich MM, Pallotti F, Parenti Castelli G, Biagini G. Mitochondrial complex I defects in aging. *Mol Cell Biochem.* 1997 : 174:329-33.

Lengyel J, Kalász H, Szarvas T, Peltz C, Szarkáné-Bolehovszky A. HPLC analysis of metabolically produced formaldehyde. *J Chromatogr Sci.* 2003 : 41:177-81.

Lenn J, Uhl T, Mattacola C, Boissonneault G, Yates J, Ibrahim W, Bruckner G. The effects of fish oil and isoflavones on delayed onset muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 : 34:1605-13.

Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990 : 186:464-478.

Levine RL, William JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyls assays for determination of oxidatively modified

proteins. *Methods Enzymol.* 1994 : 233:346-347.

Libonati JR, Cox M, Incanno N, Melville SK, Musante FC, Glassberg HL, Guazzi M. Brief periods of occlusion and reperfusion increase skeletal muscle force output in humans. *Cardiologia.* 1998 : 43:1355-60.

Liu SS. Mitochondrial Q cycle-derived superoxide and chemiosmotic bioenergetics. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 : 1201:84-95

Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1987 : 56:313-6.

Lustgarten MS, Jang YC, Liu Y, Qi W, Qin Y, Dahia PL, Shi Y, Bhattacharya A, Muller FL, Shimizu T, Shirasawa T, Richardson A, Van Remmen H. MnSOD deficiency results in elevated oxidative stress and decreased mitochondrial function but does not lead to muscle atrophy during aging. *Aging Cell.* 2011 : 10:493-505.

M

Maddipati KR, Marnett LJ. Characterization of the major

hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1987 : 262:17398-17403.

Maghzal GJ, Krause KH, Stocker R, Jaquet V. Detection of reactive oxygen species derived from the family of NOX NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med.* 2012 : 53:1903-1918.

Margaritelis NV, Kyparos A, Paschalis V, Theodorou AA, Panayiotou G, Zafeiridis A, Dipla K, Nikolaidis MG, Vrabas IS. Reductive stress after exercise: The issue of redox individuality. *Redox Biol.* 2014 : 2:520-8.

Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Chatzinikolaou A, Mitrakou A, Mastorakos G, Papassotiriou I, Taxildaris K, Kouretas D. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis. *Free Radic Biol Med.* 2007 : 43:901-91.

Marin DP, dos Santos Rde C, Bolin AP, Guerra BA, Hatanaka E, Otton R. Cytokines and oxidative stress status following a handball game in elite male players. *Oxid Med Cell Longev.* 2011: 2011:804873.

Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *J Clin Invest.* 2003 : 111:583-93.

Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res.* 1999 : 424:83-95.

Martins Chaves M, Rocha-Vieira E, Pereira dos Reis A, de Lima e Silva R, Gerzstein NC, Nogueira-Machado JA. Increase of reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNS) species generated by phagocytosing granulocytes related to age. *Mech Ageing Dev.* 2000 : 119:1-8.

Marzatico F, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997 : 37:235-9.

Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med.* 2004 : 36:1329-41.

Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen

species toxicology. *Toxicology*. 2000 : 16:83-104.

Mather M, Rottenberg H. Aging enhances the activation of the permeability transition pore in mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 : 273:603-8.

Matsuo M, Gomi F, Dooley MM. Age-related alterations in antioxidant capacity and lipid peroxidation in brain, liver, and lung homogenates of normal and vitamin E-deficient rats. *Mech Ageing Dev*. 1992 : 64:273-92.

McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, Morrow JD, Utter AC, Henson DA, Dumke CL, Vinci DM. Influence of carbohydrate ingestion on oxidative stress and plasma antioxidant potential following a 3 h run. *Free Radic Res*. 2003 : 37:835-840.

McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 : 30:67-72.

McClellan CM, Clegg M, Shafat A, Murphy MH, Trinick T, Duly E, McLaughlin J, Fogarty M, Davison GW. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in

healthy males. *Res Sports Med*. 2011 : 19:1-13.

Meijer EP, Coolen SA, Bast A, Westerterp KR. Exercise training and oxidative stress in the elderly as measured by antipyrine hydroxylation products. *Free Radic Res*. 2001 : 35:435-443.

Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med*. 1991 : 12:563-6.

Mergener M, Martins MR, Antunes MV, da Silva CC, Lazzaretti C, Fontanive TO, Suyenaga ES, Ardenghi PG, Maluf SW, Gamaro GD. Oxidative stress and DNA damage in older adults that do exercises regularly. *Clin Biochem*. 2009 : 42:1648-53.

Metin G, Atukeren P, Alturfan AA, Gulyasar T, Kaya M, Gumustas MK. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med J*. 2003 : 30:979-86.

Meydani M, Evans WJ, Handelman G, Biddle L, Fielding RA, Meydani SN, Burrill J, Fiatarone MA, Blumberg JB, Cannon JG. Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in

- young and older adults. *Am J Physiol.* 1993 : 264:992-998.
- Meydani M. Vitamin E. *Lancet.* 1995 : 345:170-5.
- Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Koutedakis Y, Papassotiriou I, Kouretas D. Sampling time is crucial for measurement of aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 : 39:1107-1113.
- Milne DB, Nielsen FH. Effects of a diet low in copper on copper-status indicators in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1996 : 63:358-64.
- Miyata M, Kasai H, Kawai K, Yamada N, Tokudome M, Ichikawa H, Goto C, Tokudome Y, Kuriki K, . Changes of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels during a two-day ultramarathon race period in Japanese non-professional runners. *Int J Sports Med.* 2008 : 29:27-33.
- Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Haga S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2001 : 84:1-6.
- Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell.* 2004 : 5:429-41.
- Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr.* 2002 : 75:767-72.
- Molnar AM, Servais S, Guichardant M, Lagarde M, Macedo DV, Pereira-Da-Silva L, Sibille B, Favier R. Mitochondrial H₂O₂ production is reduced with acute and chronic eccentric exercise in rat skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal.* 2006 : 8:548-58.
- Moore K, Roberts LJ 2nd. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res.* 1998 : 28:659-71.
- Morillas-Ruiz J, Zafrilla P, Almar M, Cuevas MJ, Lopez FJ, Abellan P, Villegas JA, Gonzalez-Gallego J. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2005 : 95:543-549.
- Müller-Höcker J, Seibel P, Schneiderbanger K, Kadenbach B. Different in situ hybridization patterns of mitochondrial DNA in cytochrome c

oxidase-deficient extraocular muscle fibres in the elderly. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993 : 422:7-15.

Mullins AL, van Rosendal SP, Briskey DR, Fassett RG, Wilson GR, Coombes JS. Variability in oxidative stress biomarkers following a maximal exercise test. *Biomarkers.* 2013 : 18:446-54.

Muñoz Marín D, Olcina G, Timón R, Robles MC, Caballero MJ, Maynar M. Effect of different exercise intensities on oxidative stress markers and antioxidant response in trained cyclists. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010 : 50:93-8.

Mutlu-Türkoğlu U, İlhan E, Öztezcan S, Kuru A, Aykaç-Toker G, Uysal M. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clin Biochem.* 2003: 36:397-400.

N

Navarro-Arévalo A , Sánchez-del-Pino MJ. Age and exercise-related changes in lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in liver and soleus muscle tissues of rats. *Mech Ageing Dev.* 1998 : 104:91-102.

Niess AM, Hartmann A, Grunert-Fuchs M, Poch B, Speit G. DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. *Int J Sports Med.* 1996 : 17:397-403.

Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V, Kostaropoulos IA, Kladi- Skandali A, Balamitsi V, Koutedakis Y, Kouretas D. Exercise induced oxidative stress in G6PD-deficient individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 : 38:1443-1450.

Nikolaidis MG, Kyparos A, Hadziioannou M, Panou N, Samaras L, Jamurtas AZ, Kouretas D. Acute exercise markedly increases blood oxidative stress in boys and girls. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 : 32:197-205.

Nikolaidis MG, Kyparos A, Spanou C, Paschalis V, Theodorou AA, Panayiotou G, Grivas GV, Zafeiridis A, Dipla K, Vrabas IS. Aging is not a barrier to muscle and redox adaptations: applying the repeated eccentric exercise model. *Exp Gerontol.* 2013 : 48:734-43.

Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J.* 1998 : 135:115-20.

O

Ochoa JJ, Díaz-Castro J, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C, Guisado R. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *J Pineal Res.* 2011 : 51:373-80.

Ogawa T, Spina RJ, Martin WH III, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA. Effects of aging, sex and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation.* 1992 : 86:494-503.

Oh-ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997 : 24:326-332.

Oleinick NL, Chiu SM, Ramakrishnan N, Xue LY. The formation, identification, and significance of DNA-protein cross-links in mammalian cells. *Br J Cancer Suppl.* 1987 : 8:135-40.

Oostenbrug GS, Mensink RP, Hardeman MR, De Vries T, Brouns F, Hornstra G. Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation:

effects of fish oil and vitamin E. *J Appl Physiol.* 1997 : 83:746-52.

Orhan H, van Holland B, Krab B, Moeken J, Vermeulen NP, Hollander P, Meerman JH. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res.* 2004 : 38:1269-1279.

Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after Short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol.* 1997 : 272:R1258-63.

Ozbay B, Dülger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku J Exp Med.* 2002 : 197:119-24.

P

Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967 : 70:158-169.

Palazzetti S, Richard MJ, Favier A, Margaritis I. Overloaded training increases

exercise-induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Physiol.* 2003 : 28:588-604.

Panda AK, Ruth RP, Padhi SN. Effect of age and sex on the ascorbic acid content of kidney, skeletal muscle and pancreas of common Indian toad, *Bufo melanostictus*. *Exp Gerontol.* 1984 : 19:95-100.

Pansarasa O, Bertorelli L, Vecchiet J, Felzani G, Marzatico F. Age-dependent changes of antioxidant activities and markers of free radical damage in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 1999 : 27:617-622.

Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Manzella D, Gambardella A, Varricchio M. Oxidative stress and advancing age: results in healthy centenarians. *J Am Geriatr Soc.* 1998 : 46:833-838.

Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Changes in the mitochondrial permeability transition pore in aging and age-associated diseases *Mech Ageing Dev.* 2013 : 134:1-9.

Parise G, Brose AN, Tarnopolsky MA. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol.* 2005a : 40:173-180.

Parise G, Phillips SM, Kaczor JJ, Tarnopolsky MA. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. *Free Radic Biol Med.* 2005b : 39:289-295.

Parker L, McGuckin TA, Leicht AS. Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013 (In Press).

Peake J, Della Gatta P, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 : 298:1485-95.

Pereverzev MO , Vygodina TV, Konstantinov AA, Skulachev VP. Cytochrome c, an ideal antioxidant. *Biochem Soc Trans.* 2003 : 31:1312-5.

Petrosillo G, Moro N, Paradies V, Ruggiero FM, Paradies G. Increased susceptibility to Ca²⁺-induced permeability transition and to cytochrome c release in rat heart mitochondria with aging: effect of melatonin. *J Pineal Res.* 2010 : 48:340-6.

Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO. Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme: Importance

en matière de prévention. *Cancérologie*. 1999 : 95:1-4

Pittaluga M, Parisi P, Sabatini S, Ceci R, Caporossi D, Valeria Catani M, Savini I, Avigliano L. Cellular and biochemical parameters of exercise-induced oxidative stress: relationship with training levels. *Free Radic Res*. 2006 : 40:607-14.

Pittaluga M, Sgadari A, Tavazzi B, Fantini C, Sabatini S, Ceci R, Amorini AM, Parisi P, Caporossi D. Exercise-induced oxidative stress in elderly subjects: the effect of red orange supplementation on the biochemical and cellular response to a single bout of intense physical activity. *Free Radic Res*. 2013 : 47:202-11.

Porter NA, Caldwell SE, Millis KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids*. 1995 : 30:277-290.

Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, Dudley G. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rats skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1994 : 266:375-80.

Powers SK, Lennon SL. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 1999 : 58:1025-1033.

Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008 : 88:1243-76.

Q

Qiao D, Hou L, Liu X. Influence of intermittent anaerobic exercise on mouse physical endurance and antioxidant components. *Br J Sports Med*. 2006 : 40:214-8.

Quindry J, Miller L, McGinnis G, Irwin M, Dumke C, Magal M, Triplett NT, McBride J, Urbiztondo Z. Muscle-fiber type and blood oxidative stress after eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011 : 21:462-70.

Quindry JC, Stone WL, King J, Broeder CE. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 : 35:1139-45.

R

Radak Z , Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev*. 2008 : 7:34-42.

Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat

skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med.* 1999 : 27:69-74.

Radak Z, Nakamura A, Nakamoto H, Asano K, Ohno H, Goto S. A period of anaerobic exercise increases the accumulation of reactive carbonyl derivatives in the lungs of rats. *Pflugers Arch.* 1998 : 435:439-41.

Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Taylor AW, Ohno H, Nakamoto H, Goto S. Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys.* 2000 : 383:114-118.

Radak Z, Bori Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos II, Terzis G, Nikolaidis MG, Chatzinikolaou A, Sovatzidis A, Kumagai S, Naito H, Boldogh I. Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 2011 : 51:417-23.

Radak Z, Kumagai S, Nakamoto H, Goto S. 8-Oxoguanosine and uracil repair of nuclear and mitochondrial DNA in red and white skeletal muscle of exercise-trained

old rats. *J Appl Physiol* (1985). 2007 : 102:1696-701.

Radak Z, Naito H, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Takahashi R, Cardozo-Pelaez F, Goto S. Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers Arch.* 2002 : 445:273-8.

Rahimi R. Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2011 : 25:3448-55.

Rahman I, Kode A, Biswas S. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc.* 2007 : 1:3159-65.

Rall LC, Roubenoff R, Meydani SN, Han SN, Meydani M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *J Nutr Biochem.* 2000 : 11:581-584.

Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Correlations between plasma noradrenaline concentrations, antioxidants, and neutrophil counts after submaximal

resistance exercise in men. *Br J Sports Med.* 2004a : 38:E22.

Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr.* 2004b : 43:2-6.

Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2004 : 137:187-96.

Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Prathima S, Asha Devi S. Blood lipid profile and myocardial superoxide dismutase in swim-trained young and middle-aged rats: comparison between left and right ventricular adaptations to oxidative stress. *J Comp Physiol B.* 2006 : 176:749-62.

Reiser S, Smith JC Jr, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, Canfield WK, Canary JJ. Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am J Clin Nutr.* 1985 : 42:242-51.

Revan S, Balci SS, Pepe H, Kurtoglu F, Erol AE, Akkus H. Short duration exhaustive running exercise does not modify lipid hydroperoxide, glutathione

peroxidase and catalase. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010 : 50:235-40.

Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996 : 20:933-56.

Richard MJ, Portal B, Meo J, Coudray C, Hadjian A, Favier A. Malonaldehyde kit evaluated for determining plasma and lipoprotein fractions that react thiobarbituric. *Clin Chem.* 1992 : 38:704-709.

Rikans LE, Moore DR. Effect of aging on aqueous-phase antioxidants in tissues of male Fischer rats. *Biochim Biophys Acta.* 1988 : 966:269-75.

Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of the F2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2000 : 28:505-513.

Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci (Lond).* 1991; 80(6):611-8

Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG: Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke

volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation*. 1984 : 69:203-213

Rondanelli M, Melzi d'Eril GV, Anesi A, Ferrari E. Altered oxidative stress in healthy old subjects. *Aging (Milano)*. 1997 : 9:221-223.

Rousseau AS, Margaritis I, Arnaud J, Faure H, Roussel AM. Physical activity alters antioxidant status in exercising elderly subjects. *J Nutr Biochem*. 2006 : 17:463-70.

Rowiński R, Kozakiewicz M, Kędziora-Kornatowska K, Hübner-Woźniak E, Kędziora J. Markers of oxidative stress and erythrocyte antioxidant enzyme activity in older men and women with differing physical activity. *Exp Gerontol*. 2013 : 48:1141-6.

Rudarli Nalçakan G, Nalçakan M, Var A, Taneli F, Ulman C, Güvenç Y, Onur E, Karamizrak O. Acute oxidative stress and antioxidant status responses following an American football match. *J Sports Med Phys Fitness*. 2011 : 51:533-9.

Rükgauer M, Neugebauer RJ, Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status. *J Trace Elem Med Biol*. 2001 : 15:73-8.

Ryan MJ, Dudash HJ, Docherty M, Geronilla KB, Baker BA, Haff GG, Cutlip RG, Alway SE. Aging-dependent regulation of antioxidant enzymes and redox status in chronically loaded rat dorsiflexor muscles. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 : 63:1015-26.

S

Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med*. 2008 : 44:215-23.

Sacheck JM, Milbury PE, Cannon JG, Roubenoff R, Blumberg JB. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radic Biol Med*. 2003 : 34:1575-1588.

Safdar A, Hamadeh MJ, Kaczor JJ, Raha S, Debeer J, Tarnopolsky MA. Aberrant mitochondrial homeostasis in the skeletal muscle of sedentary older adults. *PLoS One*. 2010 5:e1077

Sahlin K, Shabalina IG, Mattsson CM, Bakkman L, Fernström M, Rozhdestvenskaya Z, Enqvist JK, Nedergaard J, Ekblom B, Tonkonogi M. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal

muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2010 : 108:780-7.

Sahlin K, Cizinsky S, Warholm M, Höberg J. Repetitive static muscle contractions in humans --a trigger of metabolic and oxidative stress? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992 : 64:228-36.

Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Shimizu Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A, Suzuki T. A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 : 67:295-301.

Saxton JM, Donnelly AE, Roper HP. Indices of free-radical mediated damage following maximum voluntary eccentric and concentric muscular work. *Eur J Appl Physiol*. 1994 : 68: 189-93.

Schmuck A, Fuller CJ, Devaraj S, Jialal I. Effect of aging on susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation. *Clin Chem*. 1995 : 41:1628-32.

Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J*. 1996 : 10:709-20.

Servais S, Couturier K, Koubi H, Rouanet JL, Desplanches D, Sornay-Mayet MH,

Sempore B, Lavoie JM, Favier R. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2003 : 35:24-32.

Shephard RJ. Maximal oxygen intake and independence in old age. *Br J Sports Med*. 2009 : 43:342-6.

Shi M, Wang X, Yamanaka T, Ogita F, Nakatani K, Takeuchi T. Effects of anaerobic exercise and aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress. *Environ Health Prev Med*. 2007 : 12:202-8.

Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr*. 2007 : 137:1493-5.

Siomek A. NF- κ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim Pol*. 2012 : 59:323-31.

Siu PM, Pistilli EE, Alway SE. Age dependent increase in oxidative stress in gastrocnemius muscle with unloading. *J Appl Physiol*. 2008 : 105:1695-705.

Sjödin B, Hellsten Westing Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med*. 1990 : 10:236-54.

Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother.* 1995 : 29:619-624.

Smolka MB , Zoppi CC, Alves AA, Silveira LR, Marangoni S, Pereira-Da-Silva L, Novello JC, Macedo DV. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 : 279:R1539-45.

Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2012: 52:539-555.

Spiriduso WW, Francis KL, MacRae PG. *Physical dimensions of aging* (2nd ed). 2005: Champaign, IL : Human Kinetics.

Spirlandeli AL, Deminice R, Jordao AA. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: effects of acute exercise. *Int J Sports Med.* 2014 : 35:14-8.

Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 : 899:191-208.

Starnes JW, Barnes BD, Olsen ME. Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca²⁺-induced dysfunction. *J Appl Physiol* (1985). 2007 : 102:1793-8.

Steensberg A, Morrow J, Toft AD, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Prolonged exercise, lymphocyte apoptosis and F₂-isoprostanes. *Eur J Appl Physiol.* 2002 : 87:38-42.

Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol 10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 : 1:1646-50.

Su QS, Zhang JG, Dong R, Hufta B, Sun JZ. Comparison of changes in markers of muscle damage induced by eccentric exercise and ischemia/reperfusion. *Scand J Med Sci Sports.* 2010 : 20:748-56.

Sureda A, Tauler P, Aguiló A, Cases N, Fuentespina E, Córdova A, Tur JA, Pons A. Relation between oxidative stress markers and antioxidant endogenous defences during exhaustive exercise. *Free Radic Res.* 2005 : 39:1317-24.

Svensson L, Wu C, Hulthe P, Johannessen K, Engel JA. Effect of ageing on extracellular ascorbate concentration in rat brain. *Brain Res.* 1993 : 23:36-40.

T

Takahashi M, Miyashita M, Kawanishi N, Park JH, Hayashida H, Kim HS, Nakamura Y, Sakamoto S, Suzuki K. Low-volume

exercise training attenuates oxidative stress and neutrophils activation in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2013 : 113:1117-26.

Tauler P, Aguiló A, Cases N, Sureda A, Gimenez F, Villa G, Córdova A, Biescas AP. Acute phase immune response to exercise coexists with decreased neutrophil antioxidant enzyme defences. *Free Radic Res.* 2002 : 36:1101-7.

Teixeira V, Valente H, Casal S, Marques F, Moreira P. Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite trained kayakers and canoeists and sedentary controls. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009 : 19:443-56.

Tessier F, Margaritis I, Richard MJ, Moynot C, Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 : 27:390-396.

Tian L, Cai Q, Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging. *Free Radic Biol Med.* 1998 : 24:1477-1484.

Tiidus PM, Pushkarenko J, Houston ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *Am J Physiol.* 1996 : 271:R832-6.

Toft AD , Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkjaer-Kristensen J, Febbraio

M, Pedersen BK. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 : 283:C289-95.

Tonkonogi M, Walsh B, Svensson M, Sahlin K. Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress. *J Physiol.* 2000 : 528:379-88.

Traustadóttir T, Davies SS, Su Y, Choi L, Brown-Borg HM, Roberts LJ 2nd, Harman SM.. Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. *Age (Dordr).* 2012 : 34:969-82.

U

Uchida K, Shiraishi M, Naito Y, Torii Y, Nakamura Y, Osawa T. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. 4-hydroxy-2-nonenal is a potential inducer of intracellular peroxide production. *J Biol Chem.* 1999 : 22:2234-42.

V

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic

effects with other respirable particles. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 : 6:445-62.

Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006 : 10:1-40.

Van Kuijk GM, Sevenian A, Handelman GJ, Dratz EA. A new role for phospholipase A2: protection of membranes from lipid peroxidation damage. *Trends Biochem. Sci*. 1987 : 12: 31–34

Vasankari T, Kujala U, Heinonen O, Kapanen J, Ahotupa M. Measurement of serum lipid peroxidation during exercise using three different methods: diene conjugation, thiobarbituric acid reactive material and fluorescent chromolipids. *Clin Chim Acta*. 1995 : 234:63-9.

Vasankari T, Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Ahotupa M, Irjala K, Heinonen O, Leino A, Viikari J. Reduced mildly oxidized LDL in young female athletes. *Atherosclerosis*. 2000 : 151:399-405.

Vatassery GT, Angerhofer CK, Knox CA. Effect of age on vitamin E concentrations in various regions of the brain and a few selected peripheral tissues of the rat, and on the uptake of radioactive vitamin E by

various regions of rat brain. *J Neurochem*. 1984 : 43:409-12.

Venditti P, Bari A, Di Stefano L, Di Meo S. Effect of T3 on metabolic response and oxidative stress in skeletal muscle from sedentary and trained rats. *Free Radic Biol Med*. 2009 : 46:360-6.

Vezzoli A, Pugliese L, Marzorati M, Serpiello FR, La Torre A, Porcelli S. Time-course changes of oxidative stress response to high intensity discontinuous training versus moderate intensity continuous training in masters runners. *PLoS One*. 2014 : 9:e87506.

Vider J, Laaksonen DE, Kilk A, Atalay M, Lehtmaa J, Zilmer M, Sen CK. Physical exercise induces activation of NF-kappaB in human peripheral blood lymphocytes. *Antioxid Redox Signal*. 2001a : 3:1131-7.

Vider J, Lehtmaa J, Kullisaar T, Vihalemm T, Zilmer K, Kairane C, Landõr A, Karu T, Zilmer M. Acute immune response in respect to exercise induced oxidative stress. *Pathophysiology*. 2001b : 7:263-270.

Viguie CA, Frei B, Shigenaga MK, Ames BN, Packer L, Brooks GA. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol*. 1993 : 75:566-572.

Viña J , Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Miñana JB, Pallardó FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *IUBMB Life*. 2000 : 50:271-7.

Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 : 14:1921-1930.

Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 : 37:213-9.

Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, Lennon SL, Lowenthal DT. Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2002 : 87:416-423.

Voorrips L, Ravelli A, Dongelmans P, Deurenberg P, Stavarsen W. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 1991 : 23:974-979.

W

Wallace WJ, Houtchens RA, Maxwell JC, Caughey WS. Mechanism of autooxidation for hemoglobins and myoglobins.

Promotion of superoxide production by protons and anions. *J Biol Chem*. 1982 : 10:4966-77.

Watson TA, Callister R, Taylor RD, Sibbritt DW, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2005a : 37:63-71.

Watson TA, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Oxidative stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2005b : 15:131-46.

Weerasinghe GR , Coon SL, Bhattacharjee AK, Harry GJ, Bosetti F. Regional protein levels of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 in Rhesus monkey brain as a function of age. *Brain Res Bull*. 2006 : 69:614-21.

Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002 : 227:671-82.

Whitehead TP, Thorpe GH, Maxwell SR. Enhanced chemiluminescent assay for antioxidant capacity in biological fluids. *Anal Chim Acta*. 1992 : 266:265-277.

Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, inflammation and aging. *Aging Dis.* 2012 : 3:130-40.

elimination of O₂⁻ and H₂O₂ in mitochondria. *J Biol Chem.* 2003 : 278:2356-2360.

Y

Yamamoto S. "Enzymatic" lipid peroxidation: reactions of mammalian lipoxygenases. *Free Radic Biol Med.* 1991 : 10:149-59.

You T, Goldfarb AH, Bloomer RJ, Nguyen L, Sha X, McKenzie MJ. Oxidative stress response in normal and antioxidant supplemented rats to a downhill run: changes in blood and skeletal muscles. *Can J Appl Physiol.* 2005 : 30:677-89.

Z

Zago AS, Park J-Y, Fenty-Stewart N, Silveira LR, Kokubun E, Brown MD. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in pre-hypertensive older people. *Eur J Appl Physiol.* 2010: 110:825-832.

Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 : 292:H2023-31.

Zhao Y, Wang ZB, Xu JX. Effect of cytochrome c on the generation and



Annexes

Listes des travaux scientifiques

Durant ma première année de master STAPS mention ergonomie de l'activité physique à l'Université de Reims, j'ai intégré un projet de recherche sur le diagnostic de l'arthrose du genou par thermographie infrarouge ce qui m'a amené à être co-auteur dans un article publié dans une revue internationale. Au cours de ma deuxième année de master STAPS mention APAS à l'Université de Lille 2, je me suis orienté vers l'activité physique chez le senior. J'ai intégré un projet de recherche sur l'activité physique de basse intensité et le stress oxydant chez la personne âgée. Durant ma thèse, j'ai poursuivi mes investigations chez le senior afin d'étudier la réponse des paramètres du stress oxydant à l'exercice physique en relation avec l'âge et le niveau d'aptitude physique aérobie des sujets. Cet investissement s'est traduit par la publication de deux articles dans des revues internationales indexées en premier auteur. Ci-dessous, sont présentés mes différents travaux publiés ainsi que ceux qui ont été menés en parallèle avec le travail de thèse.

Liste des publications en relation avec l'objet de cette thèse

- 1) **M.A Bouzid**, O Hammouda , R Matran , S Robin , C Fabre. Changes in oxidative stress markers and biologicals markers of muscle injury with aging at rest and in response to exhaustive exercise. Plos One. 2014. 9(3):e90420. Facteur d'impact : 3.73
- 2) **M.A Bouzid**, O Hammouda , R Matran , S Robin , L Masmoudi , C Fabre. Low intensity aerobic exercise and oxidative stress markers in older adults. In press. Journal of Aging and Physical Activity. Facteur d'impact : 1.85
- 3) **M.A Bouzid**, R Matran, O Hammouda, S Robin , C Fabre. Effect of physical fitness level on antioxidants activities and malondialdehyde level in healthy older adults. Soumis à European Journal of Applied Physiology
- 4) **M.A Bouzid**, McCall Alan , C Fabre. Effect of acute and chronic exercise on oxidative stress on older adults. Revue de littérature soumise à Ageing Research Reviews

Liste des publications ne faisant pas l'objet de cette thèse

- 1) A Arfaoui , **M.A Bouzid** , H Pron , R Taïar , G Polidori. Application of infrared thermography as a diagnostic tool of knee osteoarthritis. Journal of Thermal Science and Technology, Vol.7, N°1, pp. 227-235, 2012. Facteur d'impact : 0.24

RESUME

Le rapport bénéfice-risque entre l'exercice physique et le stress oxydant chez la personne âgée fait toujours l'objet de travaux scientifiques. En effet, si l'exercice physique aigu est connu pour développer un état de stress oxydatif qui pourrait porter atteinte à l'intégrité physique du sujet, une activité physique régulière, en revanche, améliorerait les défenses antioxydantes de l'organisme et limiterait la production des radicaux libres. Toutefois, le déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants avec l'âge pourrait influencer l'impact de l'exercice physique aigu et aussi de la pratique physique régulière sur les paramètres du stress oxydant chez la personne âgée. **Le premier objectif** de notre travail était de déterminer, **d'une part** les effets du vieillissement sur la réponse des paramètres du stress oxydant (paramètres antioxydants et niveau de peroxydation lipidique) à l'exercice physique aigu, et **d'autre part**, les effets du vieillissement sur les adaptations des paramètres du stress oxydant induites par une pratique physique régulière. Nos résultats ont montré que le vieillissement n'a pas d'effet sur les paramètres du stress oxydant au repos, alors qu'en réponse à l'exercice physique aigu les seniors se caractérisaient par une déficience au niveau des défenses antioxydantes et une augmentation du niveau de la peroxydation lipidique. Nous avons démontré également que les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur les défenses antioxydantes et la peroxydation lipidique semblent être moins efficaces avec le vieillissement alors que la déficience au niveau des défenses antioxydantes qui caractérise le vieillissement, pourrait être inversée par une pratique physique régulière. Toutefois, les bienfaits d'une activité physique régulière sont liés à la durée et l'intensité de l'activité physique pratiquée. Ainsi, selon le niveau d'activité physique, il serait possible d'observer une adaptation différente des paramètres du stress oxydant chez les seniors. Aussi, **le second objectif** de notre travail était de déterminer l'influence du niveau d'aptitude physique sur les paramètres du stress oxydant au repos et en réponse à l'exercice physique aigu chez la personne âgée. Nos résultats ont montré qu'une pratique physique régulière réalisée à haute intensité permet une meilleure protection antioxydante mais favorise la peroxydation lipidique, alors qu'une activité physique d'intensité modérée permet de maintenir une protection antioxydante sans développer des dommages radicalaires lipidiques. Les connaissances apportées par ce travail de thèse aideront les intervenants dans le domaine de l'activité physique dans la prescription de programmes d'activités physiques pour réduire les effets néfastes du stress oxydant chez la personne âgée.

Mots clés : vieillissement, exercice, stress oxydant, niveau d'aptitude physique

ABSTRACT

The risk-benefit relationship between physical activity and oxidative stress in older adults is still the subject of scientific investigations. If acute physical exercise is known to increase oxidative stress assaults, regular physical activity, in contrast, improve antioxidant defenses and reduces free radicals production. However, the imbalance between oxidants species and antioxidant defenses with aging may affect the effects of acute and chronic exercise on oxidative stress in older adults. **The first aim** of this work was to determine, firstly, the effects of aging on oxidative stress parameters response (antioxidant parameters and level of lipid peroxidation) to an acute exercise, and secondly the effects of aging on oxidative stress parameters adaptations to regular physical activity. Our results showed that aging has no effect on the oxidative stress at rest, while in response to acute exercise older adults presented a deficiency in antioxidant defenses and an increased level of lipid peroxidation. On the other hand, the beneficial effects of regular physical activity on antioxidant defenses and lipid peroxidation appear to be less efficient with aging, whereas the deficiency in antioxidant defenses, that characterize the aging process, could be reversed by regular physical practice. However, the benefits of regular physical activity are related to her duration and intensity. Thus, according to the physical activity level, it would be possible to observe different adaptations of oxidative stress parameters in elderly subjects. **The second aim** of this work was to determine the influence of physical fitness level on the oxidative stress parameters at rest and in response to an acute exercise in older adults. Our results showed that regular physical activity ay high intensity promote a better antioxidant protection but enhance lipid peroxidation damage, while a moderate physical activity helps to maintain antioxidant protection and without developing lipid peroxidation damage. Knowledge deriving from this work could help physical activity investigator in prescribing an exercise program to reduce the harmful effects of oxidative stress in olders adults.

Keywords : aging, exercice, oxidative stress, physical fitness level