



Stress Oxydant, Alimentation et Exercice

T.BRIOCHE, PhD
Maitre de Conférences
thomas.brioche@umontpellier.fr



Radicaux Libres

Enzymes Antioxydantes

Antioxydants

Stress oxydant

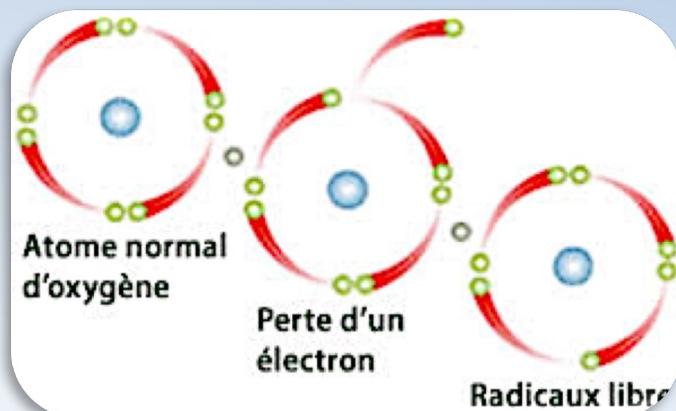
Espèces Réactives non radicalaires

Dommages Oxydatifs

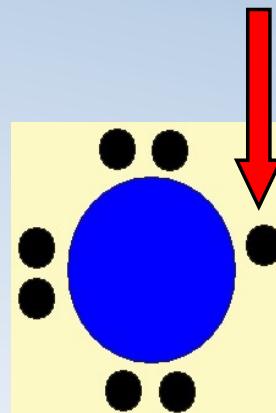
Enzymes pro oxydantes

Molécules pro oxydantes

➤ Les Radicaux Libres (RL) ou espèce radicalaires dérivées de l'O₂ et de l'Azote (ERDON ou RONS) et du Chlore: atomes ou groupements d'atomes porteurs d'un ou plusieurs électron(s) non apparié(s). (Halliwell et Gutteridge, 1989)



e⁻ célibataire



Radicals

Hydroxyl	•OH
Alkoxy	L(R)O•
Hydroperoxy	HOO• ^a
Peroxy	L(R)OO•
Nitric oxide ^c	NO•
Superoxide ^d	O ₂ • ⁻

- Champ magnétique créé par la rotation de l'électron non apparié non compensé par rotation en sens inverse d'un électron apparié
- Récupération d'électrons sur d'autres molécules pour se stabiliser
- Création d'un nouveau radical

Molécules pro oxydantes

- Espèces réactives non radicalaire: Molécules instables qui vont se transformer en radicaux libres



Non-radicals

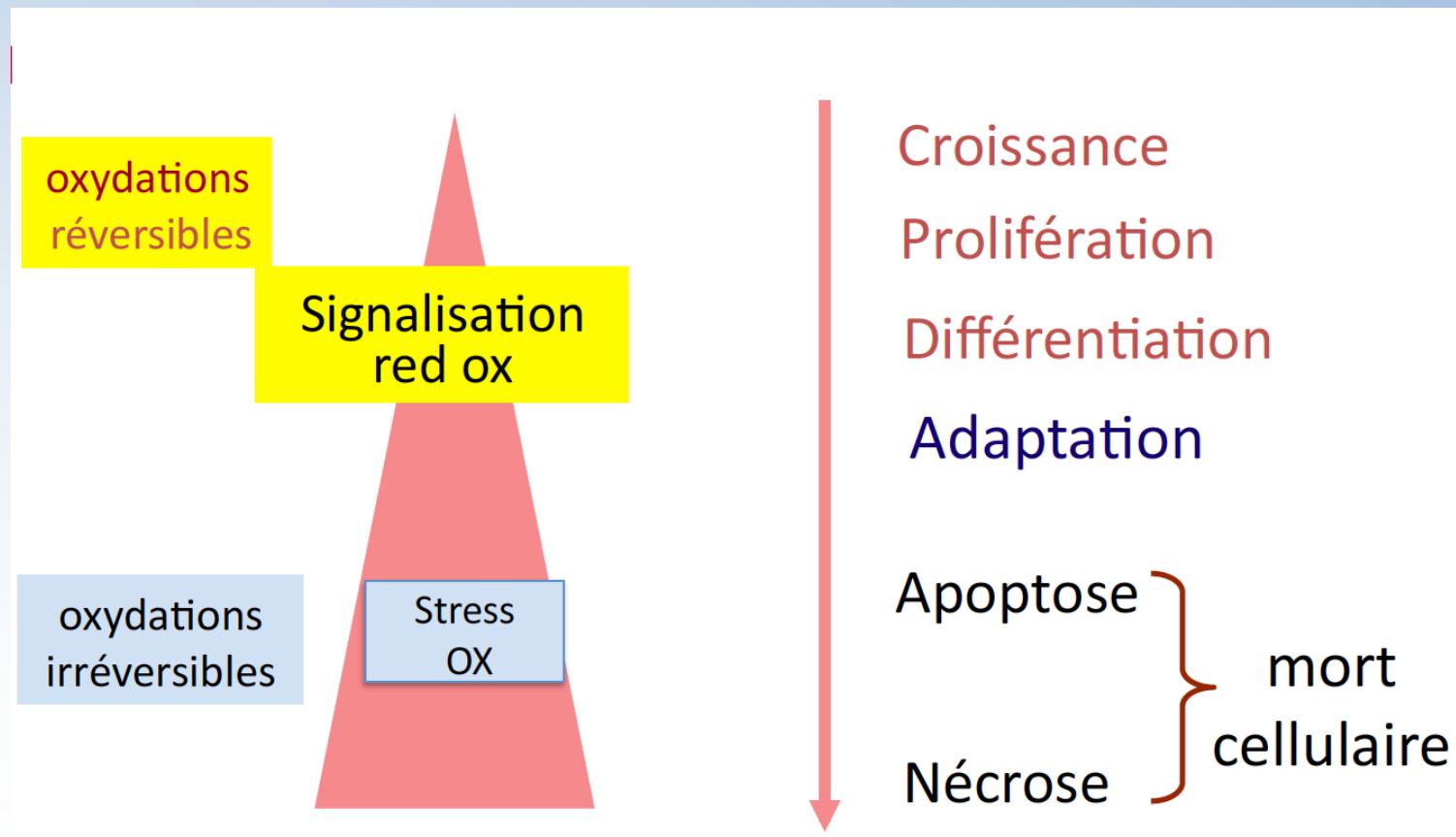
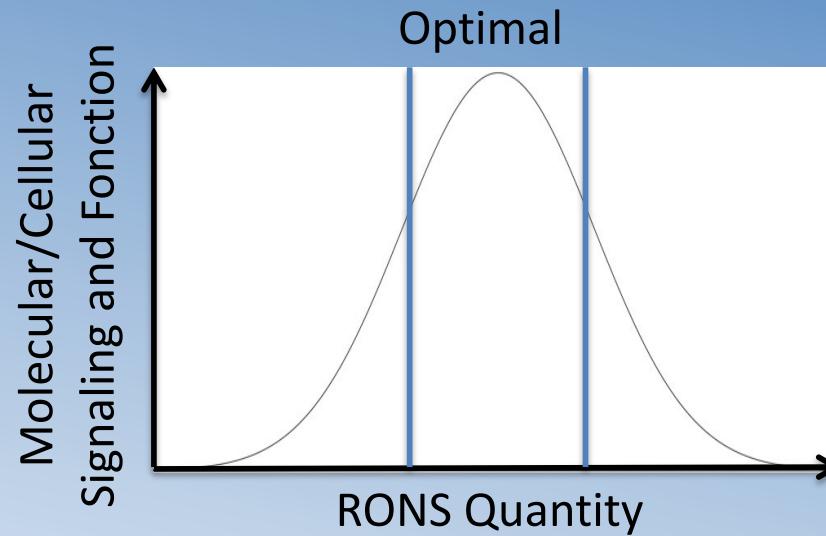
Peroxynitrite	ONOO^-
Hypochlorite	OCl^-
Hydroperoxide ^b	L(R)OOH
Singlet oxygen	$^1\Delta\text{O}_2$
Hydrogen peroxide ^d	H_2O_2

Demi vie des radicaux libres et espèces réactives

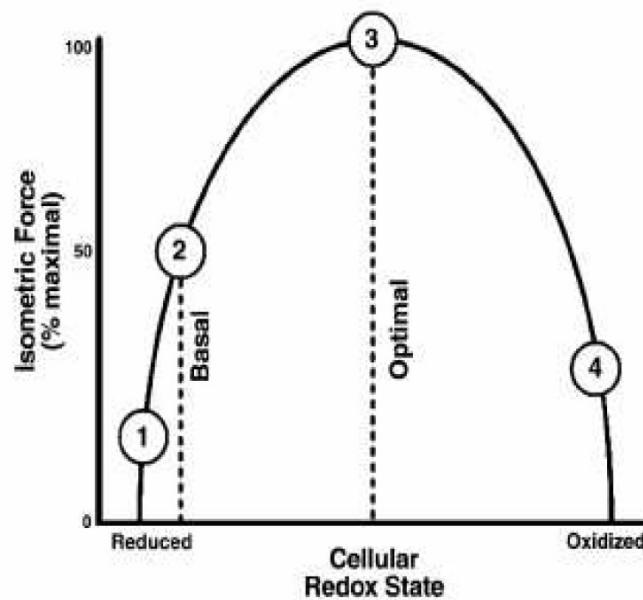
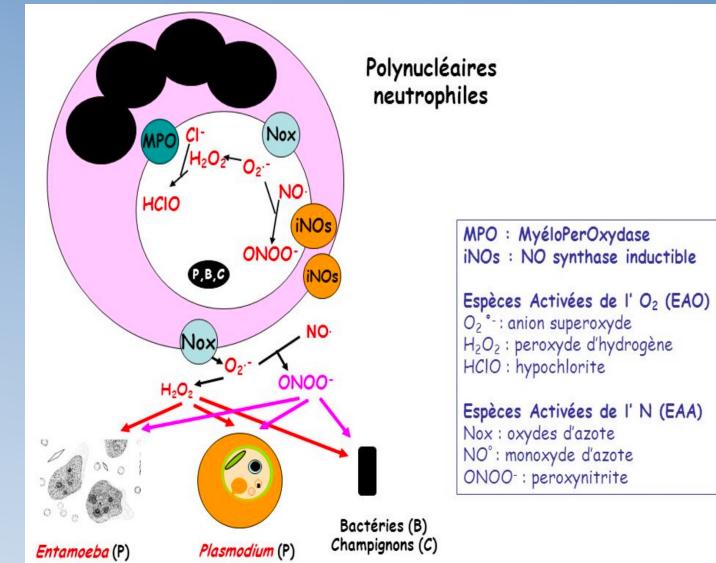
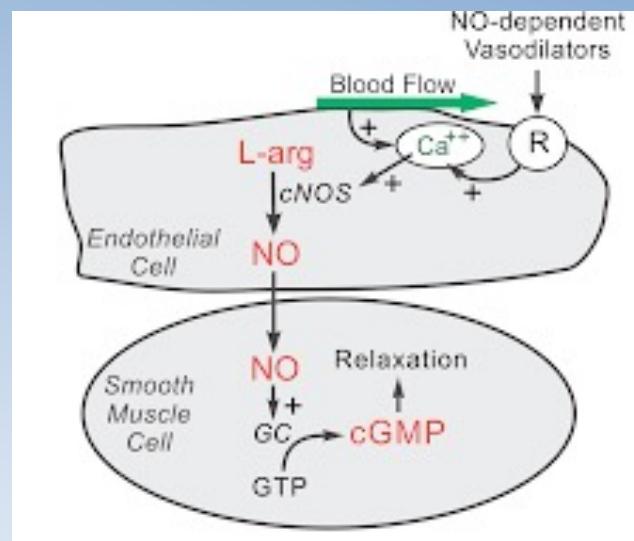
		Demi-vie
Radicaux libres	Anion superoxyde Radical peroxyde Radical alkoxyle Radical hydroxyle Monoxyde d'azote	O_2^- ROO° RO° HO° $^\circ\text{NO}$
Espèces réactives non radicalaires	Peroxyde d'hydrogène Oxygène singulet Peroxynitrite Acide peroxynitrite	H_2O_2 $^1\text{O}_2$ ONOO^- ONOOH
		quelques mn 10^{-6} sec 10^{-2} Sec quelques sec

Peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2) et Monoxyde d'azote (NO)

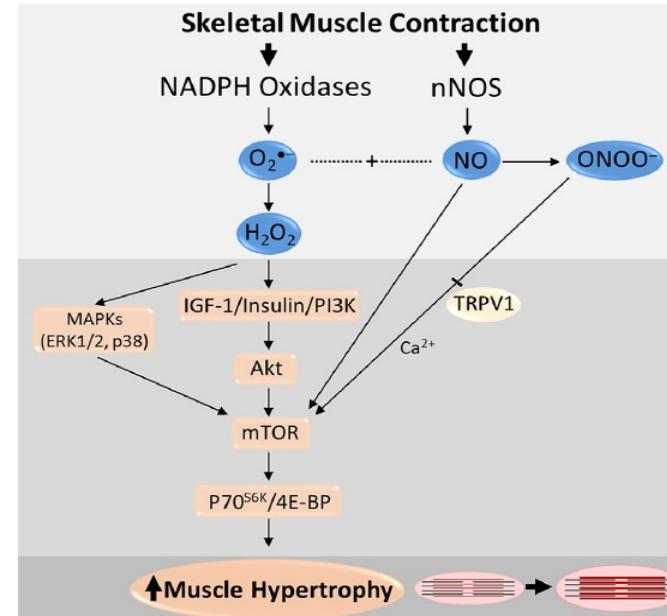
= Deux principales molécules prooxydantes intervenant dans la signalisation cellulaire



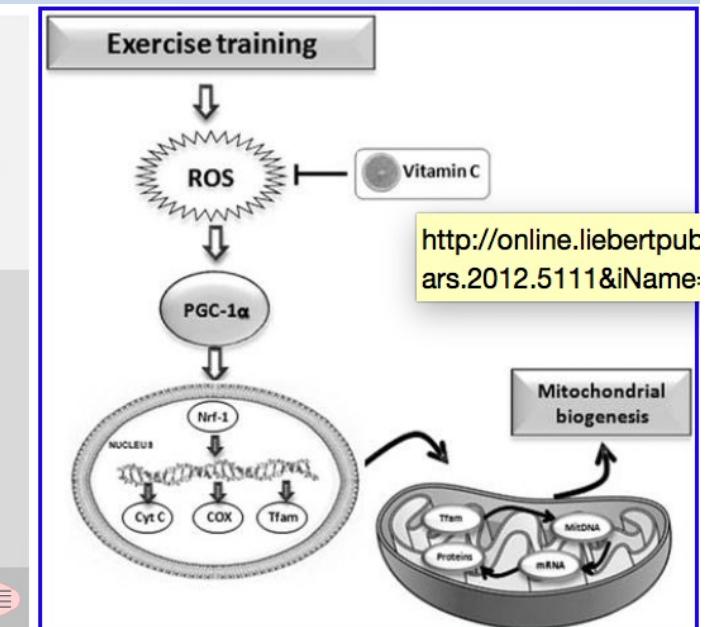
► Effets bénéfiques des RONS:



Reid et al. 1993



Mason et al. 2016



Viña et al. 2013

➤ Effets délétères: Altération de la signalisation cellulaire

- ↗ Protéolyse
- ↘ Synthèse protéique
- ↗ Apoptoses
- ↘ Régénération musculaire



- Dommages irréversibles aux constituant de la cellule (Lipides, protéines, ADN et ARN)



- Dysfonctions mitochondrielles
- Inhibition de la synthèse protéique,
- synthèse de protéine non fonctionnelles
- Dysfonctions du couple Excitation-Contraction

- Le stress oxydant (SO): ensemble des dommages et des lésions induit par la production en excès de radicaux libres (RL). (*Sies, 1988*)
- Plus récemment "an imbalance between pro-oxidizing molecules and antioxidants in favor of the former, leading to a disruption of redox homeostasis, irreversible molecular damage and / or cell signaling disruption

(Sies & Jones, 2007)

- **Stress oxydant = situation chronique (BPCO, Cancer, Alitement...)**



- **Exercice/Entrainement = Surproduction TRANSITOIRE de Molécules pro oxydantes)**

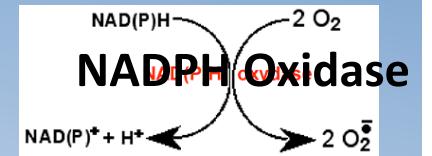
Les principales sources de production des molécules pro-oxydantes dans le muscles



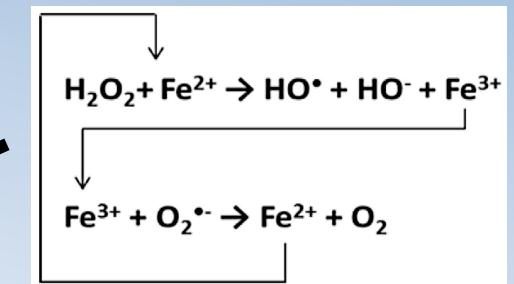
Mitochondria
ETC
Complexe I and III

Xanthine Oxidase

eNOS
nNOS
iNOS



Surproduction de
molécules proxydantes
 O_2^{\cdot} , OH^{\cdot} , H_2O_2
 NO^{\cdot} , ONOO^{\cdot} ?



Fenton-Haber-Weiss Cycle?

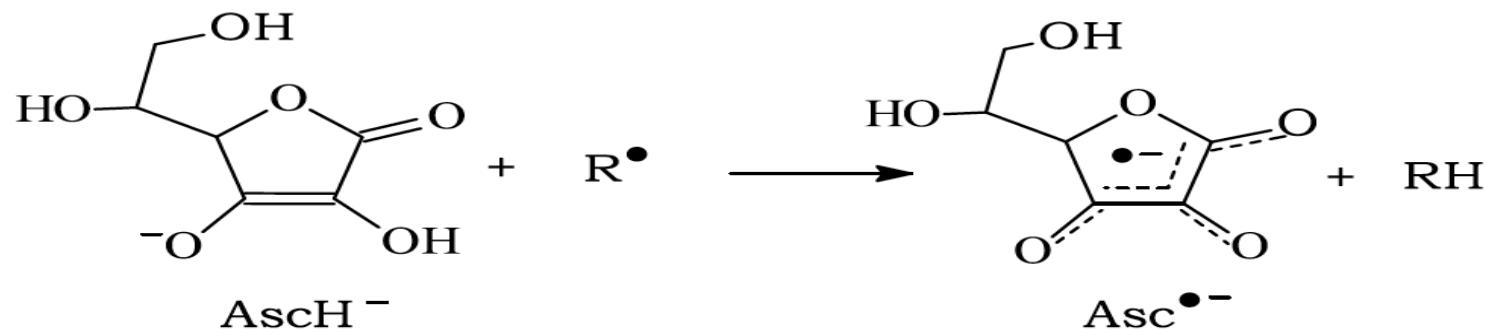
NOS : Monoxyde d'azote synthétase

Les antioxydants et les systèmes antioxydants

Antioxydants: composés qui piègent les molécules pro oxydantes ou réparent les dommages occasionnés par les molécules pro oxydantes (Machlin et Bendich, 1987).

- N'importe quelle substance qui, lorsqu'elle est présente à une concentration faible par rapport à un substrat oxydable, retarde de façon significative ou empêche l'oxydation dudit substrat.

Halliwell & Gutteridge (1999)



Classifications

➤ Classification selon leur nature:

- Enzymatique
- Non enzymatique

➤ Classification selon leur action:

- Primaires (enzymatiques et non-enzymatique ou piégeurs d'ERDONS) : convertissent les ERDONS en molécules moins « toxiques »
- Secondaires: réparent les molécules endommagées ou les éliminent

➤ Classification selon leur origine:

- ✓ Alimentaires: Substance qui se trouve dans l'alimentation et qui ↗ significativement les effets des RL (*The Food and Nutrition Board of the national Institute*)
- ✓ Synthétiques

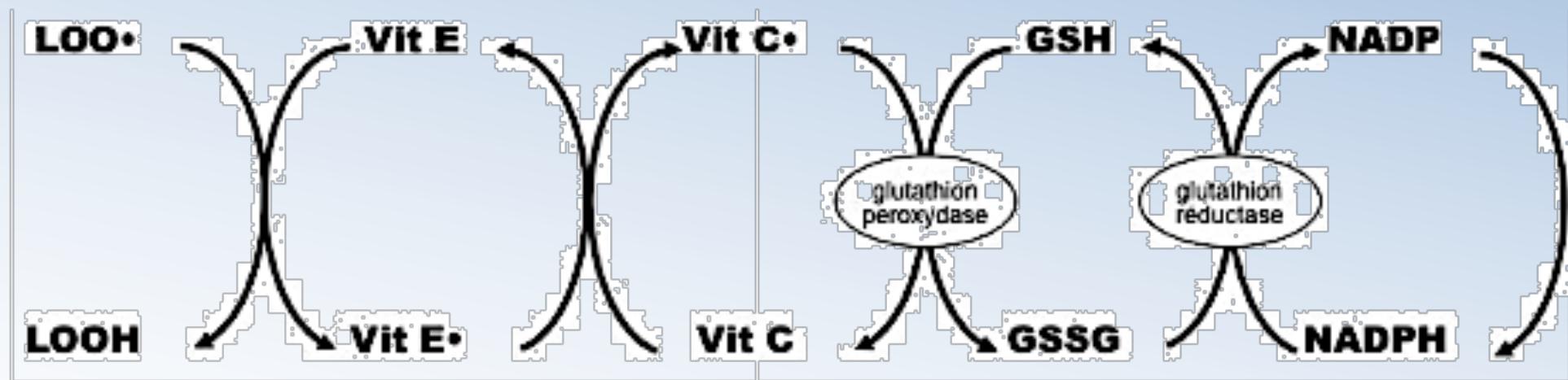
Principaux antioxydants alimentaires



Vitamine E ou alfa/gamma tocophérol (piège des ERDONS; régénérée par Vit C ou GSH, huile végétale et noix, liposoluble)



Vitamine C ou Ac Ascorbique (piège des ERDONS, régénère la Vit E, agrumes, hydrosoluble)



Cycles réactionnels de régénération des antioxydants.

LOO•: Radical peroxyde lipidique; LOOH: hydroperoxyde lipidique

Vit E•: Vitamine E radicalaire (alpa-tocophéryl); Vit E: Vitamine E active (alpha-tocophérol)

Vit C•: Vitamine C radicalaire; Vit C: Vitamine C active

GSH: Glutathion réduit; GSSG: Glutathion oxydé;

Sources:

Grégory Lacraz - Thèse Relation entre Stress oxydant et homéostasie Glucidique au cours du diabète de Type 2

Principaux antioxydants alimentaires



**Vitamine A (Rétinol)+ β-carotène + autres caroténoïdes
(piège des ERDONS, légumes et fruits rouges et jaunes)**



Oligo-éléments (Sélénium pour la Gpx, Zinc et Cuivre pour la SOD 1 et «3, Manganèse pour la SOD 2)



Polyphénols comme le Resvératrol : stimule les gènes antioxydants = stimule la synthèse des protéines des systèmes antioxydants, tanins du vin rouge)

Flavanols comme Épicatéchine : stimule les gènes antioxydants = stimule la synthèse des protéines des systèmes antioxydants, Cacao)

Apports en:

homme
non entraîné

Vitamine E 12 mg.j^{-1}

Vitamine C 110 mg.j^{-1}

Équivalent Rétinol (ER)
(Rétinol + 1/6 β-carotène) $800 \mu\text{g.j}^{-1}$

Cuivre 2 mg.j^{-1}

Zinc 12 mg.j^{-1}

Sélénium $60 \mu\text{g.j}^{-1}$

homme
entraîné

+ 12 mg.j^{-1}

+ 100 mg.j^{-1}

+ $200 \mu\text{g.j}^{-1}$

+ $0,6 \text{ mg.j}^{-1}$

+ 1 mg.j^{-1}

+ $30 \mu\text{g.j}^{-1}$

Apport nutritionnel complémentaire à ajouter par tranche de 4180 KJ.j^{-1}
(1000 kcal.j^{-1}) au dessus de 9200 KJ.j^{-1} (2200 kcal.j^{-1}) chez le sujet
masculin

(Martin, 2001)

Stratégies antioxydantes

Stratégies Antioxydantes	Exemples
« Piégeurs de radicaux libres »	Vitamin C, E, Carotenoids, N-acetyl cysteine, GSH
Inhibiteurs des sources de radicaux libres	Allopurinol et Oxypurinol (inhibiteurs de Xanthine Oxydase) Inhibiteurs de NO synthase Inhibiteurs de la production de RL dans la mito
Précursors d'antioxydants	Précursors du glutathion (L-cystine+glycine +selenomethionine+L-glutamine)
Enzymes antioxydantes	Extraits riche en SOD/ex
Activateur des gènes antioxydants	Resvératrol, épicathéchines
Autres	Coenzyme Q10 (ubiquinone), Quercetin, Pterostilbene, Pycnogenol, Astaxanthin

Comment devrions-nous agir avant de proposer une prise d'antioxydants?

- Vérifier les apports en antioxydants vis-à-vis de RNP
- Vérifier le statut en antioxydants du sang de l'athlète = dosage de plusieurs antioxydants dans le sang et dosage des dommages oxydatifs et classement selon niveau faible/Moyen/Elevé



- Défaut d'apport alimentaire mais statut sanguin OK



- Surveillance sang
- Surveillance perf

- Défaut d'apport alimentaire et statut sanguin « mauvais » (= plus de dommages oxydatifs que la normale)



- Essayer de corriger par l'alimentation en priorité
- Si pas de changement alors supplémentation (NAC par exemple ou Vit C et Vit E mais uniquement pour retrouver des valeurs normales)
- Suivis sanguin et suivis des performances

Stratégies pharmaco-nutritionnelles et alternatives

«Training Nutrition »
(plus récent)

- Obtenir des adaptations supérieures à celles d'un entraînement seul

«Competition Nutrition »
(depuis toujours)

- Préparer la compétition (d'une semaine à quelques heures de la compétition)

Trêve et blessure

- Limiter la perte des adaptations obtenus à l'entraînement

- Améliorer la performance pendant la compétition (apports juste avant et durant la compétition)

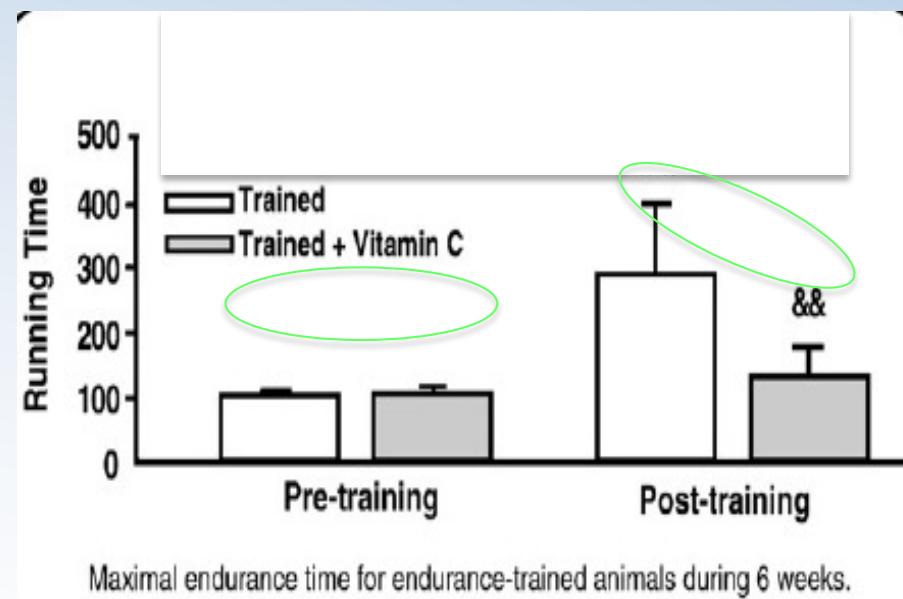
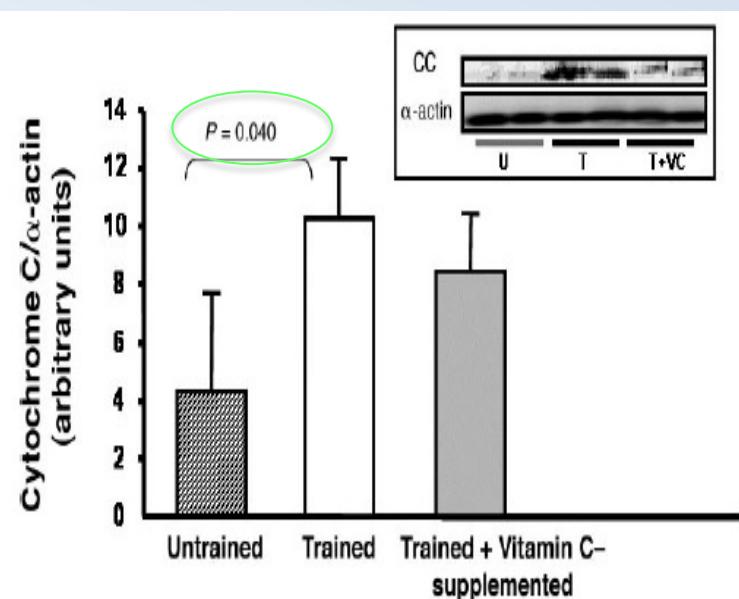
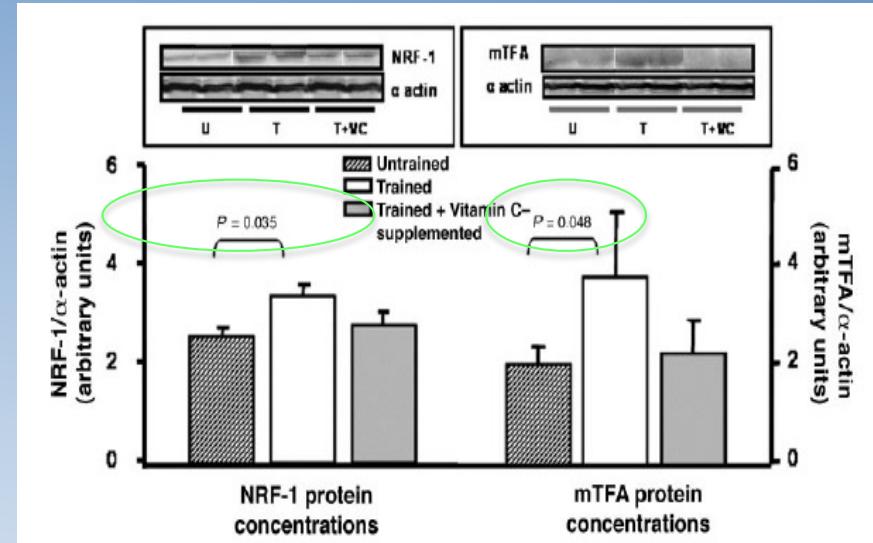
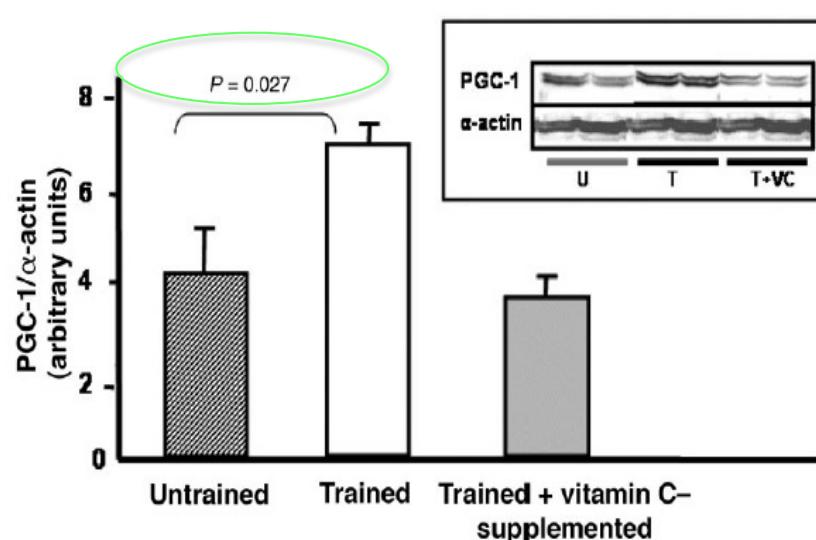
- Récupération (apports avant, pendant et après pour optimiser la récupération ou limiter les effets délétères de l'exercice imposé)

Close et al. 2016

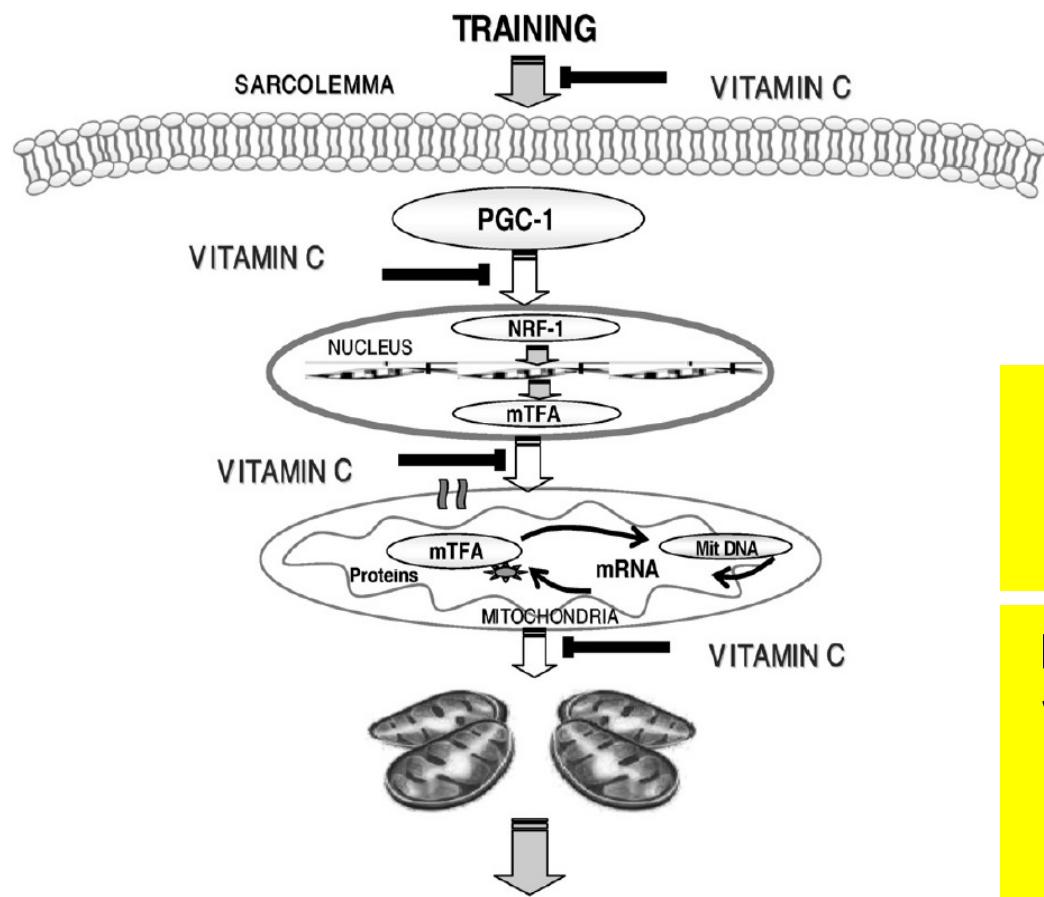
Quel objectif est visé ?

Certaines stratégies peuvent être délétères si mauvais objectif visé

Entraînement en endurance et « Piégeurs de radicaux libres »

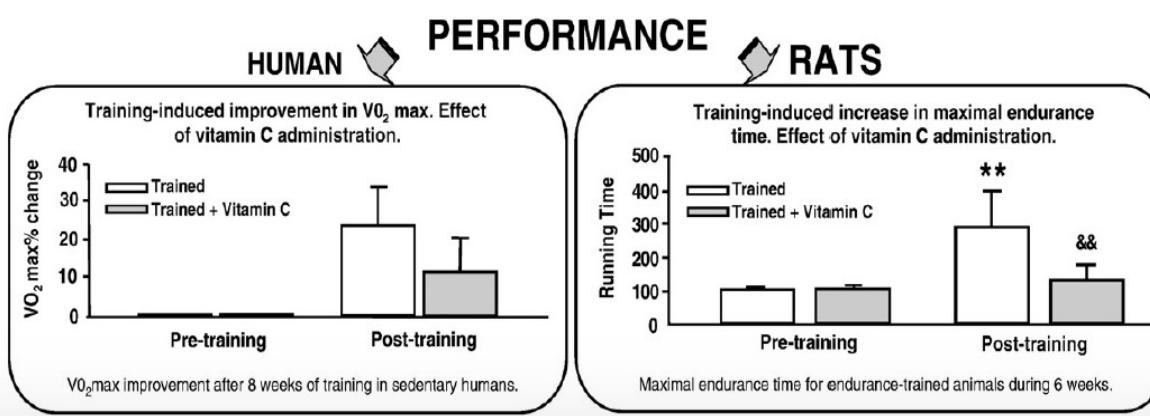


Entraînement en endurance et « Piégeurs de radicaux libres »



Exercice en Endurance entraîne une augmentation de la biogénèse mitochondriale

La prise d'antioxydant comme la Vitamine C ou Vit E peut inhiber ou limiter les effets de l'entraînement en Endurance



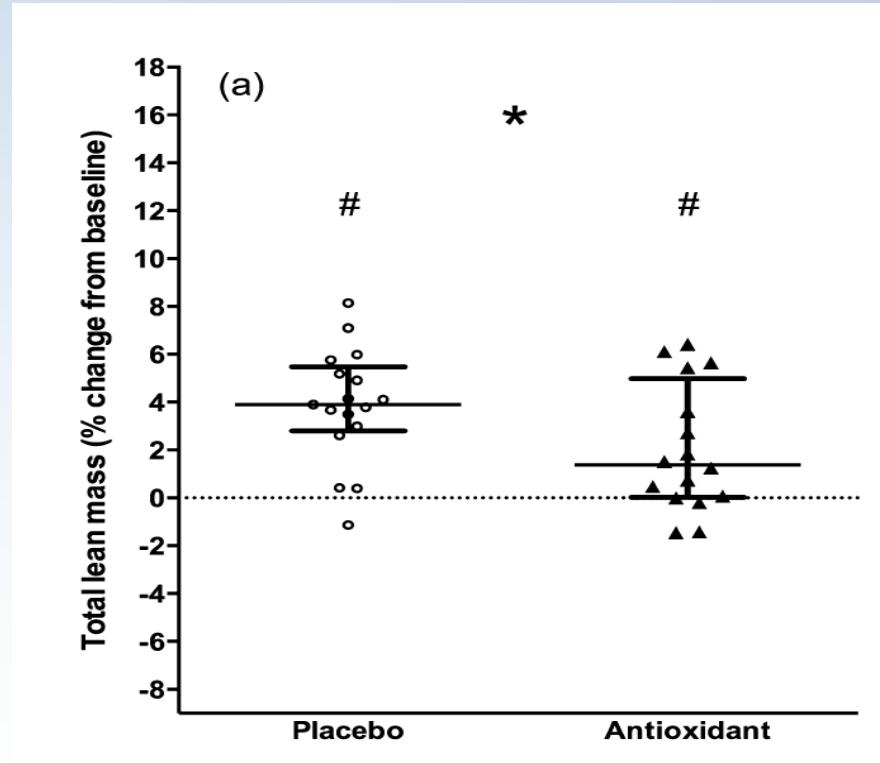
Stratégies antioxydantes et Entrainement en Résistance

- Peu d'études chez l'Humain sur entraînement en résistance, prise de masse et antioxydants

Scand J Med Sci Sports. 2016 Jul;26(7):755-63. doi: 10.1111/sms.12506. Epub 2015 Jul 1.

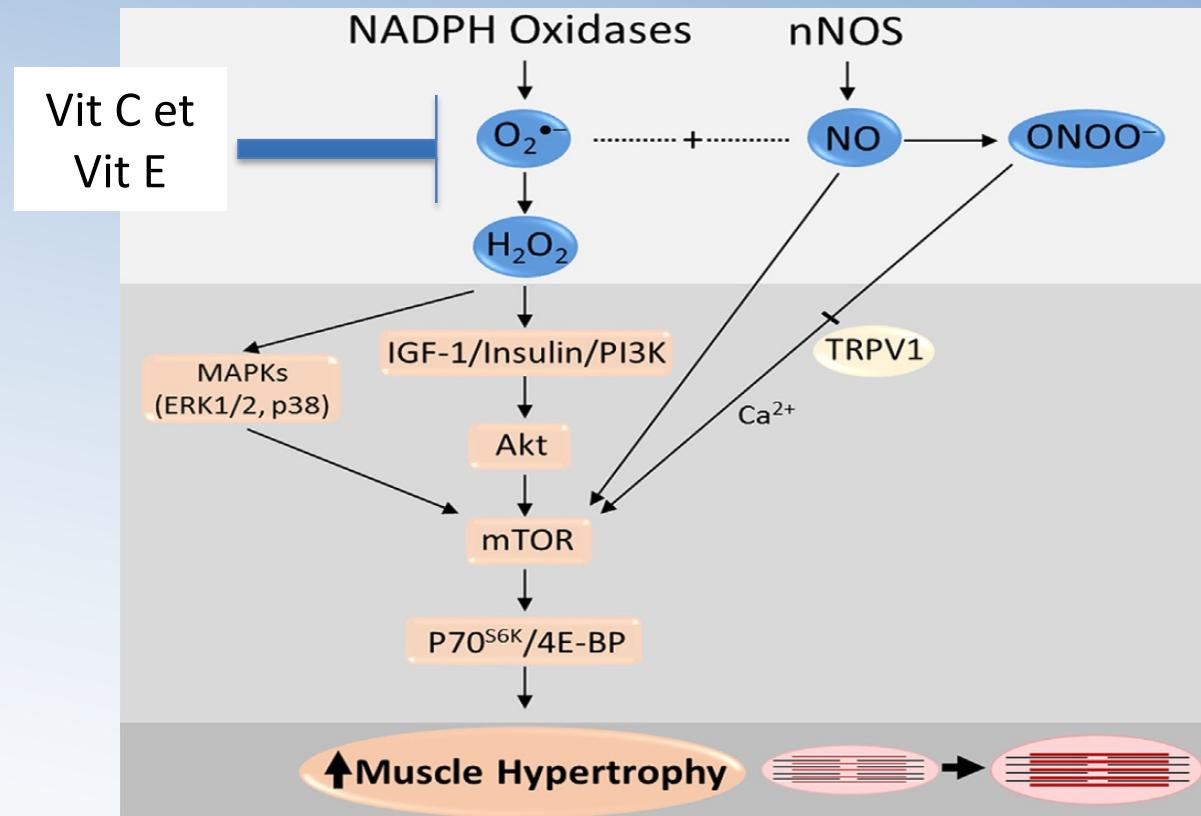
Vitamin C and E supplementation blunts increases in total lean body mass in elderly men after strength training.

Bjørnsen T¹, Salvesen S¹, Berntsen S¹, Hetlelid KJ¹, Stea TH¹, Lohne-Seiler H¹, Rohde G¹, Haraldstad K¹, Raastad T², Køpp U³, Haugeberg G¹, Mansoor MA¹, Bastani NE⁴, Blomhoff R^{4,5}, Stølevik SB¹, Seynnes OR², Paulsen G².



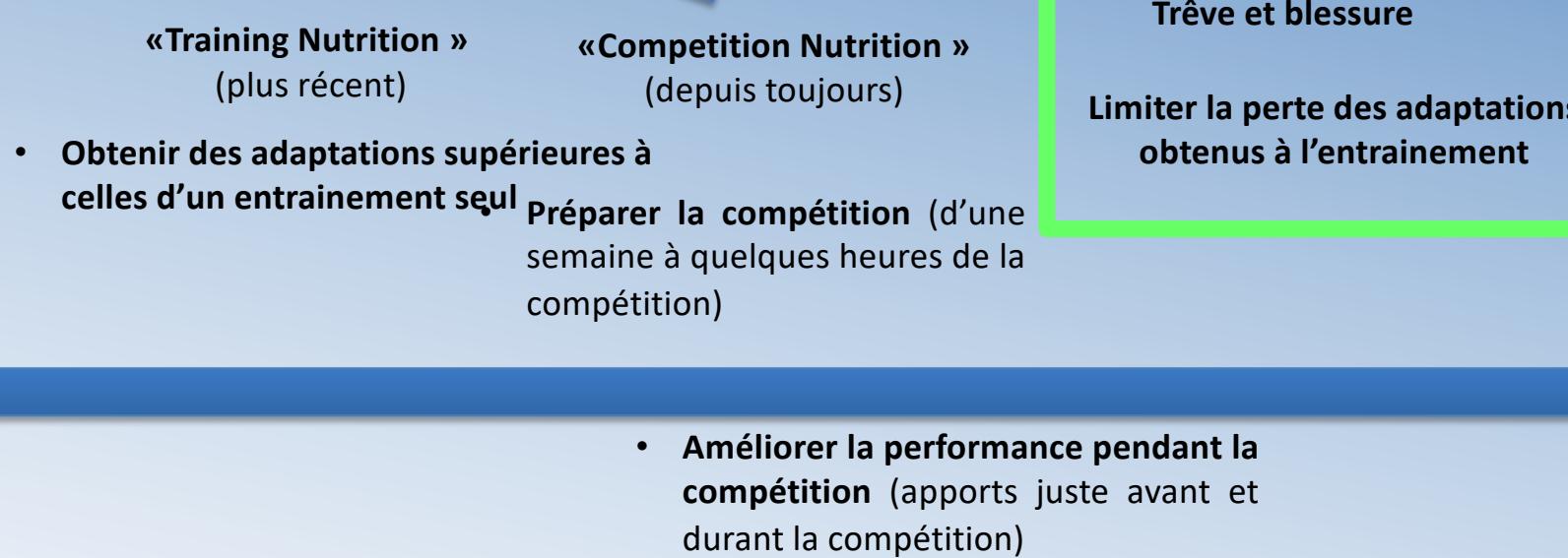
#: différent avant et après entraînement
*: différent entre placebo et traité

Entrainement RESISTANCE



Éviter les stratégies antioxydantes durant les phases d'entraînement visant à augmenter la masse musculaire

Stratégies pharmaco-nutritionnelles et alternatives



Close et al. 2016

Quel objectif est visé ?

Certaines stratégies peuvent être délétères si mauvais objectif visé

Stratégies pharmaco-nutritionnelles et Période de trêve

➤ Épicatéchine: très présente dans le cacao ou le chocolat noir

FASEB J. 2012 Apr;26(4):1413-22. doi: 10.1096/fj.11-196154. Epub 2011 Dec 16.

(-)-Epicatechin maintains endurance training adaptation in mice after 14 days of detraining.

Hüttemann M¹, Lee I, Malek MH.

TABLE 2. Results of incremental treadmill test for all groups

Parameter	Control, n = 7			Trained, n = 8			DT-14-W, n = 8			DT-14(-)-Epi, n = 8		
	Pre	Post	14-d DT	Pre	Post	14-d DT	Pre	Post	14-d DT	Pre	Post	14-d DT
Time (s)	662 ± 18	656 ± 10	647 ± 10	699 ± 16	811 ± 11 ^{\$,&}	—	686 ± 17	788 ± 10 ^{\$,&}	667 ± 10 ^{#,②}	692 ± 17	816 ± 10 ^{\$,&}	794 ± 10 ^{*,#}
Speed (m · min ⁻¹)	23.4 ± 0.6	23.1 ± 0.4	22.9 ± 0.3	24.8 ± 0.5	28.5 ± 0.3 ^{\$,&}	—	24.3 ± 0.5	27.5 ± 0.3 ^{\$,&}	23.8 ± 0.3 ^{#,②}	24.5 ± 0.5	28.5 ± 0.3 ^{\$,&}	27.7 ± 0.3 ^{*,#}
Distance (m)	193 ± 7	190 ± 5	186 ± 4	210 ± 6	262 ± 5 ^{\$,&}	—	204 ± 7	247 ± 5 ^{\$,&}	197 ± 4 ^{#,②}	207 ± 7	262 ± 5 ^{\$,&}	251 ± 4 ^{*#}

Values are expressed as means ± se. *P < 0.05 vs. corresponding control and DT-14-W groups; #P < 0.05 vs. pretest group; ②P < 0.05 vs. posttest group; \$P < 0.05 vs. pretest group; &P < 0.05 vs. control posttest group.

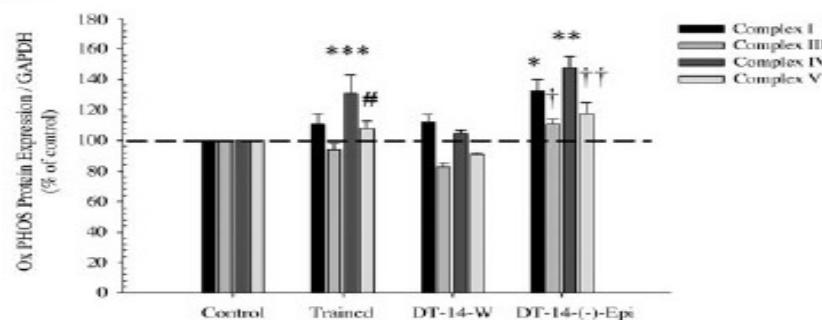


Figure 3. Protein expression of oxidative phosphorylation complexes. Representative Western blot results for mitochondrial protein complexes from the quadriceps femoris muscle (means ± SE, n = 4–5/group). *P < 0.05 vs. corresponding control group; **P < 0.05 vs. corresponding control and DT-14-W groups; ***P < 0.05 vs. corresponding control group; †P < 0.05 vs. corresponding control, trained, and DT-14-W groups; ††P < 0.05 vs. corresponding control and DT-14-W groups; #P < 0.05 vs. corresponding control group.

- La prise d'épicatéchine maintiendrait une activation de PGC1 alfa et/ou Beta et donc maintiendrait un haut niveau de mitochondriogénèse

Stratégies pharmaco-nutritionnelles et alternatives

-
- Obtenir des adaptations supérieures à celles d'un entraînement seul
 - «Training Nutrition »
(plus récent)
 - «Competition Nutrition »
(depuis toujours)
 - Trêve et blessure
 - Limiter la perte des adaptations obtenus à l'entraînement

- Préparer la compétition (d'une semaine à quelques heures de la compétition)
- Améliorer la performance pendant la compétition (apports juste avant et durant la compétition)

- Récupération (apports avant, pendant et après pour optimiser la récupération ou limiter les effets délétères de l'exercice imposé)

Close et al. 2016

Quel objectif est visé ?

Certaines stratégies peuvent être délétères si mauvais objectif visé

Stratégies antioxydantes et Performance le jour J

- N-acetyl cysteine (NAC) permet de refaire les stocks de Glutathion (GSH, un antioxidant majeur) dans le muscle lorsque ceux-ci sont déplétés (exercices exhaustifs)

Table 2 Details of NAC studies included in the performance meta-analysis

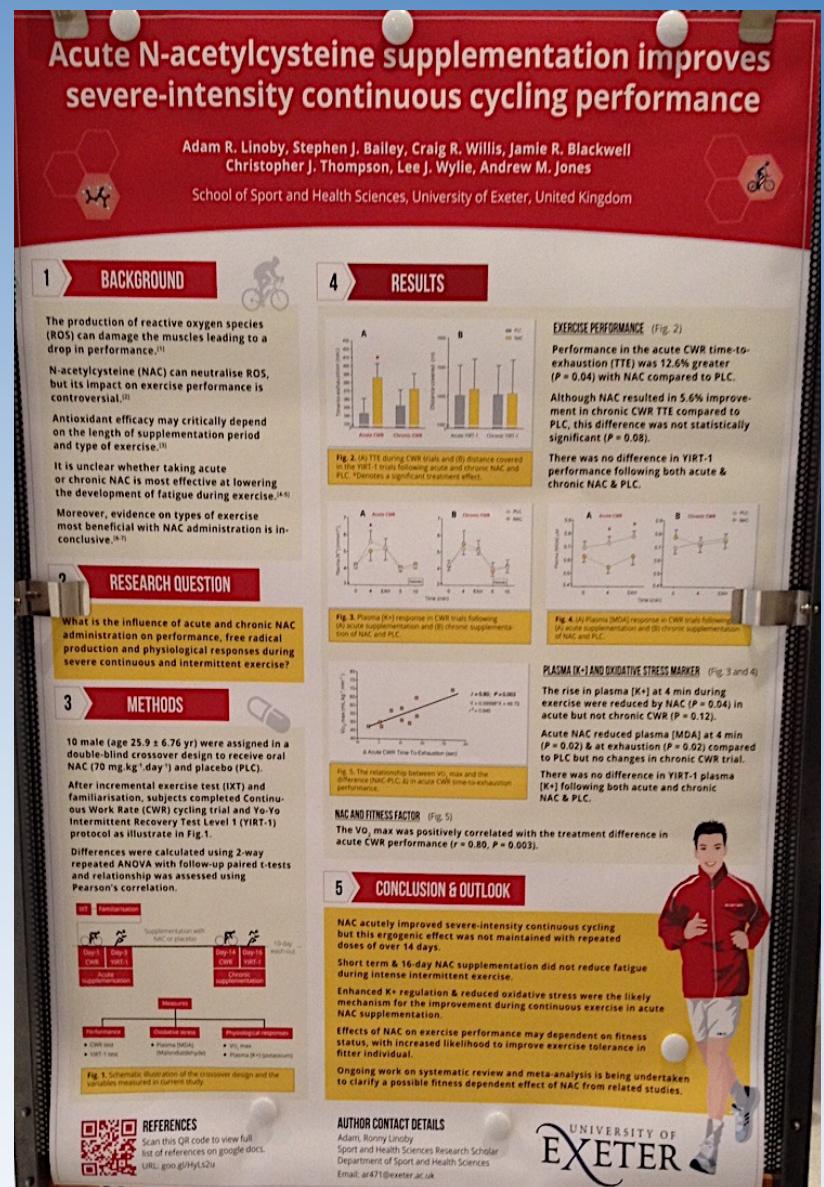
Study	Subjects; design	NAC treatment	Timing of final dose	Performance protocol	Performance outcome ^a
Bailey et al. [15]	8 male individuals (non-athletes); crossover	Initial, $125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ for 15 min; during $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (IV)	Before and during test	Cycle time to fatigue after a preload (12.9 min)	$\uparrow 13\%$ NS [$\uparrow 1.0\%$]
Zembron-Lancy et al. [16]	15 male physical activity students (non-athletes), crossover	1.2 g daily for 8 days (oral)	2 h before test	Cycle time to fatigue (17 min)	$\uparrow 1.6\%$ $p = 0.03^b$ [$\uparrow 1.6\%$]
Corn and Barstow [17]	7 male individuals (non-athletes); crossover	$70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for 9 days (oral)	1 h before test	Peak power during a cycle time to fatigue (6.7 min)	$\uparrow 21\%^b$ $p = 0.03$ [$\uparrow 1.4\%$]
Miltenberger et al. [27]	18 male college students (non-athletes); crossover	A one-off dose of $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (oral)	1.5 h before test	Mean sprint time during repeated sprints (5 min)	$\uparrow 0.2\%$ NS [$\uparrow 0.2\%$]
Nielsen et al. [28]	19 male rowers (athletes), crossover	6 g daily for 3 days (oral)	2 h before test	Total power (W) produced during a maximal rowing test (6 min)	$\downarrow 0.3\%$ $p = 0.82^b$ [$\downarrow 0.3\%$]
Da Silva et al. [29]	10 male individuals with intermittent claudication (non-athletes); crossover	1.8 g daily for 4 days (oral), followed by 2.7 g on testing day	1 h before test	Maximal walking time during a graded treadmill test (9 min)	$\downarrow 0.8\%$ NS [$\downarrow 0.8\%$]
Trewin et al. [26]	9 elite male cyclists (athletes); crossover	$500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ over 2 days (oral)	1 h before test	Mean power during a 10-km cycle time trial after a preload (10 min)	$\downarrow 4.9\%$ NS [$\downarrow 1.2\%$]

IV intravenous, NAC N-acetylcysteine, NS non-significant, \uparrow increased, \downarrow decreased

^a [...] = converted performance effects

^b Calculated from results presented in the paper

- In a balanced crossover design, subjects orally consumed either NAC (70 mg/kg) or placebo (PLC; 70 mg/kg of maltodextrin) 1 hr prior to exercise trial.
- nine subjects completed a severe-intensity constant-work-rate (CWR) trial.
- Time-to-exhaustion was 12.8 % greater ($P = 0.04$) with NAC (387 ± 55 s) compared to PLC (343 ± 61 s).
- Plasma malondialdehyde (MDA) concentration, (measured via high-performance liquid chromatography) was significantly reduced at 4 min during exercise ($P = 0.02$) and at exhaustion ($P = 0.02$) compared to PLC.



Stratégies antioxydantes et Performance le jour J

- N-acetyl cysteine (NAC) permet de refaire les stocks de Glutathion (GSH, un antioxidant majeur) dans le muscle lorsque ceux-ci sont déplétés (exercices exhaustifs)
- 70mg/kg de poids de corps pour éviter les effets secondaires
- Apport la veille ou dernier repas ou sur quelques jours
- Effets bénéfiques sur sujets entraînés et non entraînés
- Effets bénéfiques le plus souvent retrouvés sur des exercices exhaustifs de pédalages assimilables à du contre la montre chez les cyclistes