

Journal des Sciences de la Santé et de la Nutrition

ISSN : 1840-6963



JSSN Vol 3(1) Octobre 2015

TABLE DES MATIERES

Titre	Auteurs	Pages
Chapitre I La richesse en protéines des légumineuses, céréales et feuilles vertes communément consommés au Bénin.	Aguida Blanche, *Capo-chichi D. Callinice	1-14
Chapitre II Les aflatoxines et leurs effets sur l'intégrité du génome	Bio Sya Kibge Amadou Assad	15-24
Chapitre III L'effet de la variation antigénique sur l'évasion du <i>plasmodium falciparum</i> au système immunitaire	Odjougbele S. Toussaint	25-34
Chapitre IV Rôle des antioxydants dans la prévention des cancers	Ahoueya M. A. Jocelyne	35-46

Chapitre I

La richesse en protéines des légumineuses, céréales et feuilles vertes communément consommés au Bénin.

Aguida Blanche, *Capo-chichi D. Callinice

Faculté des Sciences et Techniques (FAST), de l'Université Abomey -Calavi (UAC) ; Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou, Bénin.

* Correspondance : callinice.capochichi@gmail.com

RESUME

Introduction: Les aliments les plus consommés au Bénin sont les différentes variétés de haricots, maïs, riz, mil et sorgho. Mais malgré la richesse nationale en produits vivriers, les enfants souffrent de malnutrition car les combinaisons d'aliments riches et pauvres en protéines sont mal faites. Nous avons analysé le contenu en protéines des aliments régulièrement consommés au Bénin.

Objectif : Procéder à la comparaison de la teneur en protéines de différentes légumineuses, céréales et feuilles vertes présentes sur le marché Béninois.

Méthodes: La collecte des légumineuses, de céréales et de feuilles vertes (légumes) a été effectuée au grand marché Dantokpa, Cotonou (Bénin). Au total 21 échantillons ont été collectés dont 8 légumineuses, 4 céréalières et 9 feuilles vertes. La teneur en protéines a été analysée par la technique d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide combinée à la coloration au bleu de coomassie.

Résultats : les légumineuses (haricots, l'arachide et le soja) sont plus riches en protéine que les céréales (le mil, le maïs, le sorgho, le riz béninois) et les feuilles vertes analysées. Parmi les feuilles vertes, le moringa et les feuilles de haricot sont les plus riches en protéines comparativement aux épinards.

Conclusion : l'arachide, le haricot et les feuilles d'haricot constituent une excellente source de protéines mais doivent être mélangée à des céréales pour être une source adéquate de protéines. Le risque de malnutrition chez les enfants et chez les adultes pourrait être limité si la combinaison entre les aliments riches et pauvres en protéines se faisait normalement.

Mots clés: légumineuses, céréales, feuille vertes, protéines.

1. Introduction

Une alimentation variée composée de légumineuses et de céréales est conseillée pour limiter les déficits en protéines chez les enfants en bas âge dans les pays en voie de développement [1]. Les protéines sont des polymères d'acides aminés et comptent parmi les éléments constitutifs essentiels de la matière vivante. Compte tenu des difficultés de certains ménages à pouvoir s'approvisionner en lait de croissance de qualité contenant tous les acides aminés et minéraux indispensables pour la nutrition, il est opportun de nous focaliser sur les aliments locaux plus accessibles à la bourse des ménages les plus démunis de ces pays pour conseiller les combinaisons alimentaires afin de limiter les malnutritions observées chez certains enfants. La sensibilisation des ménages sur les combinaisons alimentaires à utiliser afin de garantir un apport adéquat en protéines et limiter les malnutritions causées par un déficit protéiques ou énergétique est nécessaire pour limiter les malnutritions. Il a été précédemment démontré que les haricots (ou *Phaseolus vulgaris*) sont des sources convenables de protéines, de glucides, de vitamines et de minéraux dont le zinc et le fer [2, 3, 4]. De ce fait, la transformation de légumineuses (le pois chiche) en poudre a été conseillée pour la nutrition des enfants en bas-âge sous forme de bouillie légère [1].

L'organisme utilise les protéines, les glucides, les lipides, les vitamines et les minéraux pour maintenir l'intégrité des tissus et des organes et assurer la croissance et le développement chez les enfants et les adolescents [5]. Les besoins journaliers en ses macronutriments et micronutriments doivent être assurés pour éviter la malnutrition liée à un catabolisme tissulaire [6]. Les malnutritions dues à des déficits en protéines, en énergies ou en micronutriments continuent d'être un problème de santé publique dans les pays en voie de développement [6]. Une combinaison inadéquate des aliments est un facteur de risque de la malnutrition indépendamment du statut socio-économique de la famille [7]. Les haricots et les arachides largement consommés sur le continent africain et américain sont une excellente source de protéines, de glucides, de fibres, de vitamines et de minéraux et sont peu onéreux comparativement à la viande [1-4].

Notre analyse de la teneur en protéines des légumineuses, céréales, et végétaux (haricot, maïs, riz, arachide, feuilles vertes) consommés au Bénin ont montré qu'une bonne combinaison de légumineuses, de céréales et de feuilles vertes est préférable à la consommation unique d'un genre d'aliments pour couvrir les besoins de l'organisme en acides aminés.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Cadre d'étude

La collecte des échantillons s'est déroulée au marché Dantokpa de Cotonou, Bénin. Les analyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire (LBBM), Section des Biomarqueurs Moléculaires en Cancérologie et Nutrition (BMCN) de la Faculté des Sciences et Techniques (FAST) de l'Université Abomey-Calavi (UAC) situé à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou, Bénin.

2.2. Matériels et réactifs utilisés

Les échantillons sur lesquels se sont déroulés nos travaux sont des lysats de légumineuses, de céréales, et de feuilles vertes. (i) Les différentes variétés de haricot sont: le cassoulet, voandzou, le haricot blanc petit grain, le haricot blanc gros grain (*niébé*), le haricot rouge, le Pois d'angole (*klwékoun*), le haricot d'Alger à rame (*kpodjiguèguè*), le haricot de lima (*Akpakoun*) et le soja. (ii) Les différentes variétés de céréales analysées sont : le maïs, le riz béninois, le mil et le sorgho. (iii) Les différentes variétés de feuilles vertes analysées sont: les feuilles de morringua, les feuilles de haricot, les feuilles d'amarante ou *Amaranthushydrizus* (*Fotètè*), les feuilles de *vernonia amygdalina* (*Amanvivè*), les feuilles d'épinard « *Solanum macrocarpon L.* » (*Gboman*), les feuilles d'*ocimum gratissimum* (*Tchiayo*). Parmi tous les échantillons d'aliment analysés dans notre laboratoire, 21 résultats des échantillons sont représentés dans ce manuscrit.

Les réactifs utilisés pour le broyage des échantillons et la lyse des cellules végétales sont: le Phosphate Buffered Saline (PBS) ; des solutions de lyses dont le Radio Immuno Précipitation Assays (RIPA) ; la solution de dénaturation des protéines contenant du SDS (Sodium Dodecyl Sulfate), du tris-base, du glycérol et du β -mercaptoéthanol. Les réactifs utilisés pour le gel d'électrophorèse sont: l'acrylamide 40%, le Persulfate d'ammonium (APS 10%) et le 2N2N'-trétraméthyl-éthylènediamine (TEMED). Tous les réactifs proviennent de chez Sigma-Aldrich (France). Le gel d'électrophorèse est composé d'un gel de concentration (5% d'acrylamide dans 1M Tris-HCl à un pH de 6.8) et d'un gel de séparation (10% d'acrylamide dans 1.5M Tris-HCl à un pH de 8.8). La réaction de polymérisation est réalisée par l'ajout de 10% d'APS et de TEMED. La solution de coloration au bleu de coomassie (11) est constituée de 1g de bleu de coomassie dilué dans une solution contenant 500 ml de l'eau distillée, 100ml

d'acide acétique et 400 ml de 40% méthanol pour fixer les protéines. La solution de décoloration de 11 est composée de 700 ml d'eau distillée, 200 ml de méthanol concentré et 100 ml d'acide acétique.

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation des échantillons :

Pour chaque échantillon, une quantité de 100 mg a été pesée et broyée dans 1ml du PBS, le broyat ainsi obtenu est récupéré dans des tubes eppendorfs et les cellules végétales sont lysées après addition de solution (200 µl) contenant des inhibiteurs de protéases. Le mélange précédemment obtenu est gardé à 4°C pendant 30 min pour une lyse cellulaire totale. Pour dénaturer les protéines un volume de 40µl de la solution de dénaturation contenant du SDS et du β-mercaptoéthanol et du glycérol (5X) est ajouté au lysat cellulaire avant de faire bouillir à 95°C pendant 10 min. Cette étape est suivie d'une centrifugation à 8000 rpm pendant 5 min pour récupérer le surnageant contenant les protéines dans de nouveaux tubes eppendorfs.

2.2.2. Séparation des protéines par électrophorèse en gel de polyacrylamide

Un volume de 20 µl du surnageant contenant les protéines est déposé sur le gel de SDS-polyacrylamide 10% en milieu basique, pour séparer les protéines selon leurs tailles en présence d'un marqueur de taille (5µl). La migration des échantillons est réalisée à 100 volts pendant 1h dans un tampon contenant du Tris-base et de la glycine. Après la migration des protéines, le gel est incubé dans la solution au bleu de coomassie à température ambiante pendant 30 minutes ensuite le gel est rincé trois fois (15 min par rinçage) dans la solution de décoloration sous agitation. Les protéines sont révélées sous forme de bandes bleues, le marqueur de taille permet d'évaluer le poids moléculaire des protéines présentes dans chaque échantillon.

3. Résultats

Les différentes légumineuses utilisées au Bénin sont représentées sur la fig. 1. L'électrophorèse est préférable à une simple mesure de la concentration protéique par spectrophotomètre pour apprécier visuellement la diversité des protéines dans chaque type de légumineuses, de céréalière ou de feuilles vertes (figures 2, 3 et 4).



Figure 1: Les légumineuses communément consommées au Bénin. Le cassoulet, le voandzou, le haricot blanc petit grain, le haricot blanc gros grain, le haricot rouge, le klwékoun ou du Pois d'angole, le kpodjiguèguè ou du haricot d'Alger à rame, l'Apkakoun ou du haricot de lima et de l'Arachide.

Les différentes protéines présentes dans les échantillons sont distinguées selon leurs tailles. Les photographies des gels de polyacrylamide montrant les différentes tailles en protéines de quelques légumineuses, céréales et feuilles vertes consommées au Bénin sont présentées dans les figures 2, 3 et 4. Le marqueur de taille permet d'évaluer la taille des protéines présentes dans chaque échantillon.

Toutes les variétés de haricots sont riches en protéines de tailles supérieures à 34 kDa à l'exception de *Akpakoun* qui est plus riche en protéines de taille inférieures à 34 kDa. L'arachide est riche en protéines de taille supérieures à 34 kDa et de taille inférieures à 34 kDa. Des études en chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pourraient nous permettre d'identifier chaque type de protéine et leur composition en acides aminés.

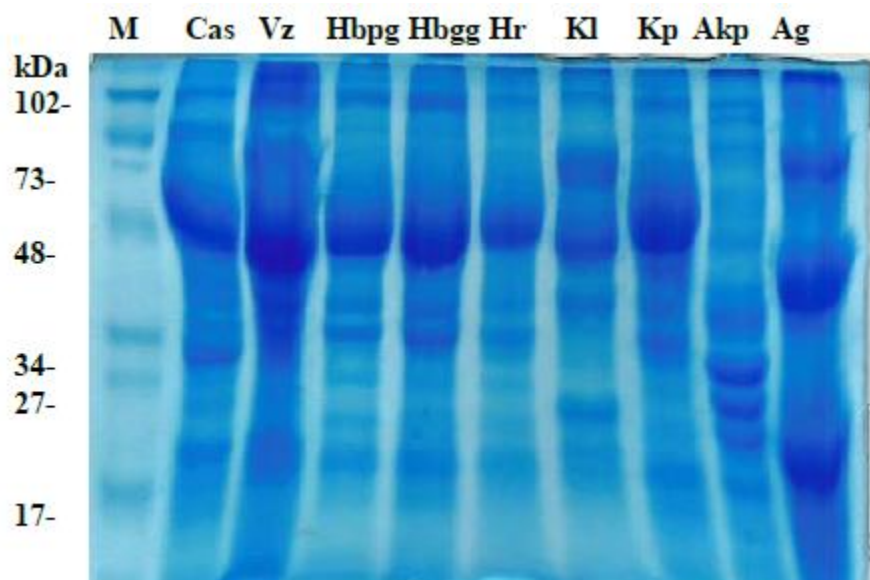


Figure 2: M est le Marqueur de taille protéique en kilo Dalton (kDa), Cas (cassoulet), Vz (voandzou), Hbpg (Haricot blanc petit grain), Hbgg (Haricot blanc gros grain), Hr (haricot rouge), kl (klwékoun) est du Pois d'angole, Kp (kpodjiguèguè) est du haricot d'Alger à rame, Akp (Akpakoun) est du haricot de lima et AG (Arachide grillé).

L'arachide grillée et le soja possèdent plusieurs variétés de protéines, comparées aux céréales (maïs, sorgho, mil et le riz) qui sont des aliments pauvres en protéines (figure 3).

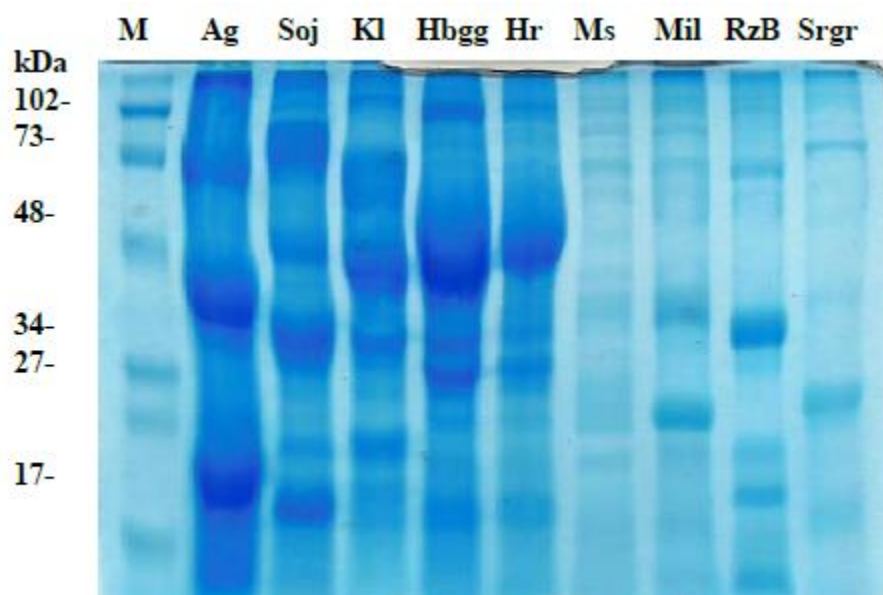


Figure 3: photo de gel de polyacrylamide montrant la composition en protéines de quelques légumineuses et céréales consommées au Bénin. M est le marqueur de taille protéique en kilo Dalton (kDa), AG(Arachide grillé), soj (soja), kl (klwékoun) ou pois d'angole, Hbgg (Haricot blanc gros grain), Hr (haricot rouge), Ms (maïs), Mi (Mil), RzB (riz béninois), srgr (sorgho).

Le soja et le *Klwékoun* sont riches en protéines de taille supérieure et inférieure à 34 kDa mais leur constitution en protéines diffère de celle de l'arachide en tenant compte de leur taille spécifique (figure 3). Le riz du Benin a plus de protéines que le maïs, le mil et le sorgho rouge (figure 3).

Parmi toutes les feuilles vertes analysées, la feuille de haricot a autant de protéines que la feuille de moringua (figure 4). Les feuilles d'Amarante ou *Amaranthushydrurus* (Fotètè), de *Vernonia amygdalina* (Amanvivè), d'épinard « *Solanum macrocarpon L.* » (Gboman), et d'*Ocimum gratissimum* (Tchiayo) communément utilisées pour faire la sauce de légumes au Bénin ne sont pas riches en protéines comparativement aux feuilles de moringua et de haricot (figure 4).

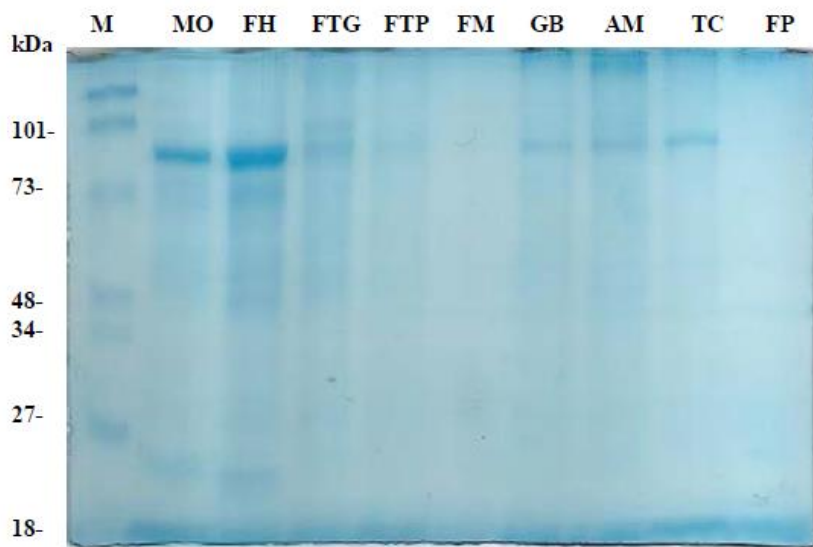


Figure 4 : MP (marqueur de taille en kDa), MO (Moringa), FH (feuille de haricot), Ftg (Fotètè avec engrais) ou feuilles d'Amarante, FTP (fotètè petite), FM (feuilles de manioc), GB (feuilles de Gboman) ou d'épinard, AM (amanvivè) ou *Vernonia amygdalina*, TC (tchiayo) ou *Ocimum gratissimum*, FP (feuilles de patate douce).

4. Les usages culinaires

Quelques mets à base d'arachides ou de haricots communément consommés au Bénin sont présentés dans la figure 3.

4.1- Les arachides

Les arachides peuvent être consommées cuites, grillées, en tartine ou en sauce. Au Bénin, les arachides sont consommées sous forme d'amuse-gueule: les cacahouètes (noix d'arachide grillés enrobés dans du sucre), les arachides grillées mélangées avec du maïs ou du riz, les galettes d'arachides grillées enrobées dans du caramel (*kounkada*), l'arachide bouillie avec du maïs cuit, l'arachide grillée avec du maïs cuit (*bokoun*). L'arachide se consomme en plat de résistance sous forme de sauce d'arachide accompagnée de la pâte de maïs, de la pâte noire (farine de cossette), de pâte à base de farine de manioc (*agbéli*) ou d'igname pilée (*agoun*), etc.

4.2- Les Haricots

Les grains de haricots servent à faire plusieurs variétés de plats au Bénin. Les grains de haricot se consomment cuits et assaisonnés, accompagnés de gari (à base de manioc grillé) et d'huile de palme ou huile rouge (*Abōbō*). Le haricot cuits et assaisonné peut être aussi consommé avec la farine de maïs (*gnomlin ou Zanpkiti*) ou mélangé avec du riz (*attassi*) accompagné de la friture de tomate (figure 5). Un autre plat complet avec les grains et les feuilles de haricot mélangé à la farine de maïs et l'huile de palme (*Adjagbé*) est consommé au centre de Bénin (figure 5). Les boulettes de haricot rouge ou blanc bien assaisonnées avec de la poudre de crevettes grillées et du sel, mélangé à l'huile de palme et cuit à la vapeur (*Abla*) est consommée au centre de Bénin (figure 3). La farine de haricot grillé sert à faire de la friture à l'aide de huile rouge et se mange avec du manioc ou de l'igname cuit à l'eau (*Gneugneu*). La purée de haricot blanc assaisonnée (*Adowè*) peut être mangée avec du pain. La purée de haricot rouge (*Féchouada*) se mange avec de la viande et du riz blanc ou du pain (figure 3). Les beignets de haricot rouge ou blanc assaisonnés (*Atta*) sont accompagnés de tubercules (igname, manioc ou patate douce) tout frits (figure 5). La purée de haricot blanc, noir ou rouge mélangée avec la farine de cossette et cuite à la vapeur, accompagné de l'huile d'arachide et du piment (*toubani*) est consommée au nord du Bénin.

4.3- Le Soja

Au Bénin, le soja est consommé essentiellement sous forme de lait, de fromage de soja (tofu), de bouillie, de biscuit. Les grains de soja cuits et assaisonnés se mangent avec du pain ou du gari comme les grains de haricot blanc ou rouge.

4.4- Le Maïs

Au Sud du Bénin, le maïs constitue le principal aliment de base. Il sert pour la préparation de pâtes souvent accompagnées par une sauce d'arachide, de tomate ou de légumes verts. Il existe diverses transformations du maïs dont la préparation donne les boules. La farine de maïs complet est utilisée pour la préparation des boules de pâtes légèrement rugueuses (*wō*), le maïs dépourvu de la coque et fermenté (*mawè*) est utilisé pour la préparation des boules lisses (*acassa*). Le maïs sert aussi à faire de la bouillie souvent consommée au petit déjeuner avec du sucre et du lait. Le maïs cuit ou grillé mélangé aux noix

d'arachide peut être mangé comme casse-croute. Le maïs sert aussi à faire une boisson fermentée (le *Tchakpalo*) utilisée comme une bière de maïs traditionnelle du Bénin.

4.5- Le Riz

Les grains de riz peuvent être consommés cuits (blancs ou assaisonnés). Le riz cuit à blanc se mange avec la sauce de tomate ou d'arachide accompagné de la viande ou du poisson. La farine de riz est utilisée pour faire la pâte ou la bouillie de riz. La combinaison de riz et d'haricot (*attassi*) est communément consommée au Bénin (figure 5).

4.6- Les Autres céréales

La farine de mil ou de sorgho est utilisée aussi pour faire de la bouillie au petit-déjeuner et de la purée en plat de résistance au déjeuner ou au dîner.

4.7- Les tubercules

L'igname, le manioc, la patate douce sont consommés souvent comme casse-croute accompagnés de beignets d'haricot (*atta*) ou de blé (*dokō*). L'igname se mange sous forme de purée (igname pilée ou *Agou*), ou la farine de cossettes d'igname sert à faire des boules de couleur marron (*libō*). La farine de manioc sert à faire des boules blanches (*agbéli*), la farine de manioc grillé (*gari*) se mange avec des arachides grillées ou se prépare sous forme de purée assaisonnée (*èba*). La patate douce est préparée sous forme de purée mélangée à de l'huile de palme (*agnan*), ou sous forme de bouillon avec de la viande (ragoût).

Les purées de céréales ou de tubercules peuvent se manger avec de la sauce d'arachides ou de la sauce à base de feuilles de haricot (*Ayiman*) pour enrichir les repas en protéines. Les préparations et les appellations locales diffèrent suivant les régions. Nous avons mis la plupart des noms (en italique) sous les appellations populaires au sud et au centre du Bénin (figure 5).



Figure 5: Photo de quelques plats béninois. *Adjagbé* est un plat composé de haricot, de feuilles de haricot, de la farine de maïs et d'huile de palme. *Féchouada* est un plat composé de purée de haricot et de la viande. *Attassi* est composé de haricot, du riz et de la friture de tomate. *Abla* est un plat composé de pâte de haricot, de crevettes et d'huile de palme. *Atta* est le beignet de haricot. *Bokoun* est un plat composé d'arachides cuites ou grillées et de maïs.

5. Discussion

Des études ont montré qu'une consommation régulière de légumineuses a divers bienfaits tels qu'un meilleur contrôle du diabète, et une diminution du risque de maladies cardiovasculaires [8, 9] et de cancer colorectal [10]. Le Guide alimentaire canadien recommande d'ailleurs de consommer souvent des légumineuses comme substitution de la viande. L'Institut Américain de recherche sur le cancer, un organisme qui œuvre pour la prévention du cancer, recommande à la population de consommer en priorité des aliments d'origine végétale, en y incluant une variété de légumes, de fruits, de légumineuses et de produits céréaliers peu modifiés [11].

La consommation de légumineuses procure plusieurs bénéfices pour la santé, du fait de leur teneur en antioxydants et en Saponines qui sont des composés qui protègent les cellules du corps contre les dommages causés par les radicaux libres [11]. Le contenu en ces antioxydants diffère selon la variété de haricots ; le haricot rouge et le haricot noir ont des taux élevés en antioxydants [12]. Les acides

phénoliques sont aussi des antioxydants qui participent à la réduction des risques d'accident cardiovasculaire, de diabète, d'obésité, de cancer et des maladies digestives [13]. La présence d'acide phénolique a été démontrée dans certaines variétés de haricot dont le haricot noir [13].

Les haricots sont aussi d'excellentes sources de fibres alimentaires et ils renferment les deux grands types de fibres (solubles et insolubles) qui ont des effets bénéfiques différents dans l'organisme. On attribue aux fibres insolubles la capacité de prévenir la constipation en augmentant le volume des selles [14]. Les fibres solubles, quand à elles, peuvent contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires en diminuant l'absorption des acides biliaires [14]. Elles contribuent au contrôle du diabète de type 2 grâce au ralentissement de la digestion et de l'absorption du glucose alimentaire [14].

Les haricots en général sont d'excellentes sources de nutriments importants comme le fer, le cuivre, le phosphore, le magnésium, le zinc, le calcium, le potassium et les vitamines [15]. Le haricot noir est riche en vitamine B1, le haricot blanc, rouge et lima sont riches en vitamine B6 ; le haricot blanc, noir et rouge sont d'excellentes sources de vitamine B9, le haricot de lima est une source de vitamines B2 et B5, le haricot blanc et le haricot rouge sont des sources de vitamine E [15].

Les haricots sont des sources peu onéreuses de protéines, de glucides, de fibres, de minéraux et de vitamines pour les personnes de classes socio-économiques défavorisées ou non des pays africains et latino-américains [15]. Des études précédentes ont montré l'existence de protéines communes aux haricots à savoir la phaseolin, la lectine, la protéase et les inhibiteurs de l' α -amylase qui sont des protéines de défense. Les inhibiteurs de trypsine et de chymotrypsine sont aussi en abondance dans les grains d'haricot [15].

L'arachide est une légumineuse au même titre que les haricots. L'arachide est une excellente source de protéines, bien que ces dernières soient moins complètes que les protéines animales [16]. Outre les propriétés et nutriments qu'elle a en commun avec les haricots, l'arachide est une excellente source de vitamine B3 et vitamine B5 [16]. L'arachide est très populaire en Amérique et en Afrique sous forme grillée ou en tartine. L'arachide et le haricot sont d'excellentes sources de protéines et d'acides aminés essentiels. Cependant, le haricot contient en outre les acides aminés tels que la lysine, la méthionine et le tryptophane qui sont indispensables pour la synthèse protéique [15]. Les peptides des haricots ont la particularité d'avoir des activités biologiques pouvant réguler l'hypertension artérielle et le diabète de type-2 [15]. L'hydrolysate de grain d'haricot peut être aussi utilisé pour combattre les maladies inflammatoires et maladies associées au stress oxydatif [17].

Il est important de combiner le haricot ou l'arachide avec de la céréale (riz, maïs), des végétaux (tomates, feuilles de haricot) ou du tubercule (manioc, igname), pour satisfaire les besoins en acides aminés essentiels [18]. Les bouillies à base combinaison de farines de légumineuses (de haricot blanc, de soja) et d'une céréale (de maïs, de mil ou du sorgho) devrait assurer les besoins nutritionnels des enfants de 1 à 5 ans sans risque de malnutrition protéiques ou énergétique. Les enfants qui sont allergiques à la farine de haricot, d'arachide ou de soja ne doivent pas en consommer. La poudre de feuilles de moringa séchées ou de feuilles de haricot séchées peut aussi être associée à la bouillie selon le goût de l'enfant. Les beurres d'arachide ne peuvent être utilisés que chez des enfants n'ayant pas développés d'allergie.

En tenant compte de nos observations, le mélange de haricots, de feuilles de haricot, de maïs et d'huile de palme (*adjagbé*) serait un plat de choix pour un apport protéique adéquat chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes. L'addition de la poudre de feuilles moringa séchées au repas est de plus en adoptée pour limiter la malnutrition par carence protéique. Dans notre étude, la comparaison de la teneur protéique entre plusieurs variétés de céréales et de légumineuses consommées au Bénin, a montré qu'une bonne association pouvait donner les besoins journaliers en macronutriments et micronutriments pour éviter les malnutritions liées à une carence en ces nutriments. L'autosuffisance alimentaire est possible si nous éduquons notre population à la manière d'associer les aliments pour couvrir les besoins journaliers en protéines, énergies, vitamines et minéraux.

6. Conclusion

Le haricot et l'arachide constituent d'excellentes sources de protéines mais doivent être mélangés aux céréales (du blé, du riz, du maïs etc.) pour être une source complète de protéines égalant les protéines animales. Une association équilibrée en céréales et légumineuses pourrait empiriquement rétablir la valeur protéique d'une alimentation carencée en protéines. Subséquemment, ces aliments pourraient contribuer à la prévention des malnutritions, du diabète, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, des maladies digestives et de certains cancers.

7. NB : Les préparations et les appellations locales diffèrent suivant les régions :

- le haricot blanc en yoruba « *ewa* » et en bariba « *souyi* »
- le pois d'angole en fon « *klwékoun* », en yoruba « *Otili* »
- le maïs en fon « *Agbadé* », en yoruba « *Ibgado* »
- le sorgho en fon « *Abokoun* » en yoruba « *Ibaba* »

- le mil en fon « *likun* »
- le moringa en fon « *kpati* » en yoruba « *ewe ile* »

8. Références Bibliographiques

1. Malunga LN, Dadon SB, Zinal E, Berkovich Z, Abbo S. Reifen1 R. The potential use of chickpeas in development of infant follow-on formula. *Nutrition Journal*; 13:8, 2014.
2. Tako E, Glahn RP: White beans provide more bioavailable iron than red beans: studies in poultry (*Gallus gallus*) and an in vitro digestion/Caco-2 model. *Int J Vitam Nutr Res*; 81:1–14, 2011.
3. Abizari AR, Pilime N, Armar-Klemesu M, Brouwer ID. Cowpeas in Northern Ghana and the Factors that Predict Caregivers' Intention to Give Them to Schoolchildren. *Plos One*; 8: 8, e72087, 2013.
4. Kinyanjui PK, Njoroge DM, Makokha AO, Christiaens S, Ndaka DS, Hendrickx M. Hydration properties and texture fingerprints of easy- and hard-to-cook bean varieties. *Food Science & Nutrition*; 3: 39–47, 2015.
5. Santé Canada. Valeur nutritive de quelques aliments usuels. *Aliments et nutrition*; 1-55, 2008.
www.sc-hc.gc.ca
6. Olaf Müller, Michael Krawinkel. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ*; 173: 279–286, 2005.
7. Wong HJ, Moy FM, Nair S. Risk factors of malnutrition among preschool children in Terengganu, Malaysia: a case control study. *BMC Public Health*; 14: 785, 2014.
8. Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* ; 58:1443-61, 2004.
9. Bazzano LA, He J, *et al.* Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*;161(21):2573-8, 2001.
10. Michels KB, Giovannucci E, *et al.* Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res*; 66(7):3942-53, 2006.
11. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, *Nutrition*; 15(6):523-6, 1999.

12. Halvorsen BL, Carlsen MH, *et al.* Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr*;84(1):95-135, 2006.
13. Luthria DL, Pastor-Corrales MA. Phenolic acids content of fifteen dry edible bean. *Journal of Food Composition and Analysis*;19:205-11, 2006.
14. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*;102(7):993-1000, 2002.
15. Mojica L1, de Mejía EG. Characterization and Comparison of Protein and Peptide Profiles and their Biological Activities of Improved Common Bean Cultivars (*Phaseolus vulgaris* L.) from Mexico and Brazil. *Plant Foods Hum Nutr*; 70:105-12, 2015.
16. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr*; 135:2082-9, 2005.
17. Oseguera-Toledo ME, de Mejia EG, Dia VP, Amaya-Llano SL. Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) hydrolysates inhibit inflammation in LPS-induced macrophages through suppression of NF- κ B pathways. *Food Chem*;127:1175-85, 2011.
18. Suri DJ, Tano-Debrah K, Ghosh SA. Optimization of the nutrient content and protein quality of cereal-legume blends for use as complementary foods in Ghana. *Food Nutr Bull*;35:372-81, 2014.

Chapitre II

Les aflatoxines et leurs effets sur l'intégrité du génome

Bio Sya Kibge Amadou Assad

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin

Résumé

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires toxiques produits par quelques espèces de champignon dont l'ingestion par l'homme et les animaux cause d'énormes problèmes de santé. Les aflatoxines à travers l'aflatoxine B1 sont les plus connus des mycotoxines. L'effet le plus inquiétant des aflatoxines est l'induction possible du cancer du foie chez l'homme. L'aflatoxine B1 est bioactivée *in vitro* en exo-époxyde par le cytochrome P450 et interagit avec les acides nucléiques et les protéines pour provoquer une mutation au niveau du gène suppresseur de tumeurs P53. Le foie est l'organe cible de l'aflatoxine B1 en raison de ses capacités de bioactivation. L'hépatotoxicité des aflatoxines conduit à l'altération des fonctions métaboliques et de la structure du tissu hépatique. Bien que de nombreux composés soient produits, l'adduit majeur formé est l'AFB1-N7-Gua. Cet adduit AFB1-N7-Gua est ensuite transformé en un site apurinique (AP) et en AFB1-formamidopyrimidine (AFB1-FAPY). L'exposition conjointe à l'aflatoxine et à l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) sont les principaux facteurs du risque du carcinome hépatocellulaire (CHC).

Mots clés: Aflatoxine; aflatoxine B1, hépatotoxicité, carcinome hépatocellulaire.

1.- Introduction

Les aflatoxines sont des mycotoxines produites par des mycètes tels qu'*Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* [1] en tant que métabolites secondaires [2]. Elles sont mutagènes, carcinogènes et tératogènes [3, 4, 5, 6]. Le métabolisme de l'AFB1 par le système du cytochrome P450 (CYP 450) aboutit à un produit intermédiaire très réactif, AFB1-8,9-époxyde (AFBO). La liaison covalente d'AFBO avec l'ADN forme des adduits AFB1-ADN et est considérée comme une étape critique dans l'hépatocarcinogénèse. Il a été rapporté que l'AFB1 est capable d'induire la mutation du codon 249SER du gène TP53, cette dernière étant le résultat direct de l'effet mutagénique de l'aflatoxine [7].

2.- Structures Chimiques des Aflatoxines

Les aflatoxines regroupent 18 composés structurellement proches dont les plus courantes dans la chaîne alimentaire sont : Aflatoxine B1 (AFB1) ; Aflatoxine B2 (AFB2); Aflatoxine G1 (AFG1) et Aflatoxine G2 (AFG2). *Aspergillus flavus* produit les aflatoxines B1 et B2, alors que *Aspergillus parasiticus* produit les aflatoxines B1, B2, G1 et G2 [8, 9]. Les désignations de B et de G sont déterminées par la couleur fluorescente qui se produit après exposition à la lumière ultra-violette: bleu pour AFB1 et AFB2, et vert jaunâtre pour AFG1 et AFG2 [10, 11]. Deux autres aflatoxines M1 et M2, ont été identifiées comme métabolites hydroxylés d'AFB1 et AFB2 chez les mammifères [10,12].

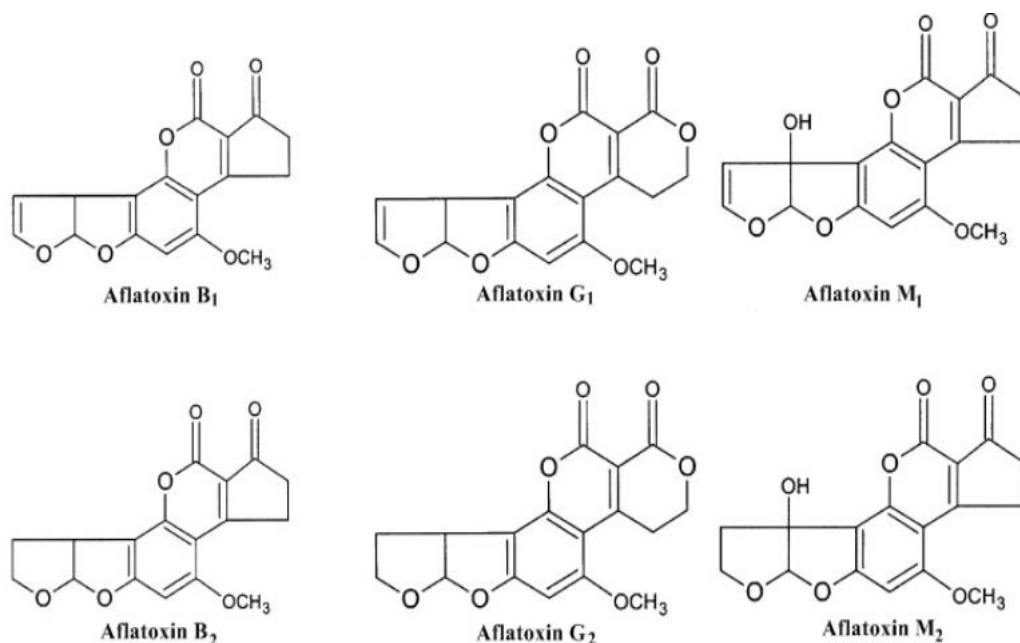


Figure 1: structures chimiques des aflatoxines B₁, B₂, G₁, G₂, M₁ et M₂ [13].

3. Métabolisme de l'aflatoxine B1

Le métabolisme est une étape essentielle de l'activité toxique des substances exogènes en général et des aflatoxines en particulier [12]. L'AFB1 devient cancérigène après métabolisation dans l'organisme par des cytochromes P450, mais aussi par les lipo-oxygénases et les prostaglandines synthétases. Elle est principalement transformée en huit métabolites : l'époxyde-AFB1, l'AFM1, l'AFB2a, l'AFQ1, l'AFP1, l'aflatoxicol, l'aflatoxicol H1 et l'aflatoxicol M1 [14]. Ces métabolites, à l'exception de l'époxyde (AFB1-8,9-exo-époxyde), sont moins toxiques que l'AFB1 [14]. Le métabolisme des aflatoxines se déroule en deux phases.

La première (phase I) de la métabolisation d'AFB1 correspond au processus de bioactivation par oxydation *via* des mono-oxygénases à cytochromes P450 (CYPs). Elle est principalement réalisée dans le foie mais la muqueuse gastro-intestinale possède aussi les enzymes capables de bioactiver l'AFB1 [6]. D'après une étude menée *in vitro* sur la fraction microsomale d'hépatocytes humains, il existerait un rôle prépondérant de l'isoforme CYP1A2 (cytochrome) dans les réactions d'oxydation de l'AFB1 en AFM1 (4-hydroxy AFB1) et AFB1 8,9-époxyde. Le cytochrome CYP3A4, il se trouve impliqué dans la formation de l'AFQ1 (3 α -hydroxy AFB1, peu toxique) et dans une moindre mesure, dans celle de l'AFB1 8,9-époxyde. Le cytochrome CYP1A et CYP3A4 par époxydation vont donner l'AFB1 8,9-époxyde comme l'indique la figure 2 [6].

La deuxième phase (phase II) du métabolisme correspond à la détoxification de l'AFB1 8,9-époxyde. Elle est principalement assurée par une réaction de glutathion conjugué, réalisée par des glutathion *S*-transférases (GSTs) sur la fonction époxyde. L'AFB1 8,9-époxyde est aussi détoxifié par des époxydes hydrolases conduisant à l'AFB1-dihydrodiol puis à l'AFB1-dialdéhyde ensuite transformé en AFB1-dialcool par l'AFB1-aldéhyde réductase [15, 16, 17]. Les glutathion-conjugués et glucurono-conjugués sont éliminés majoritairement dans la bile et aussi dans les urines [18].

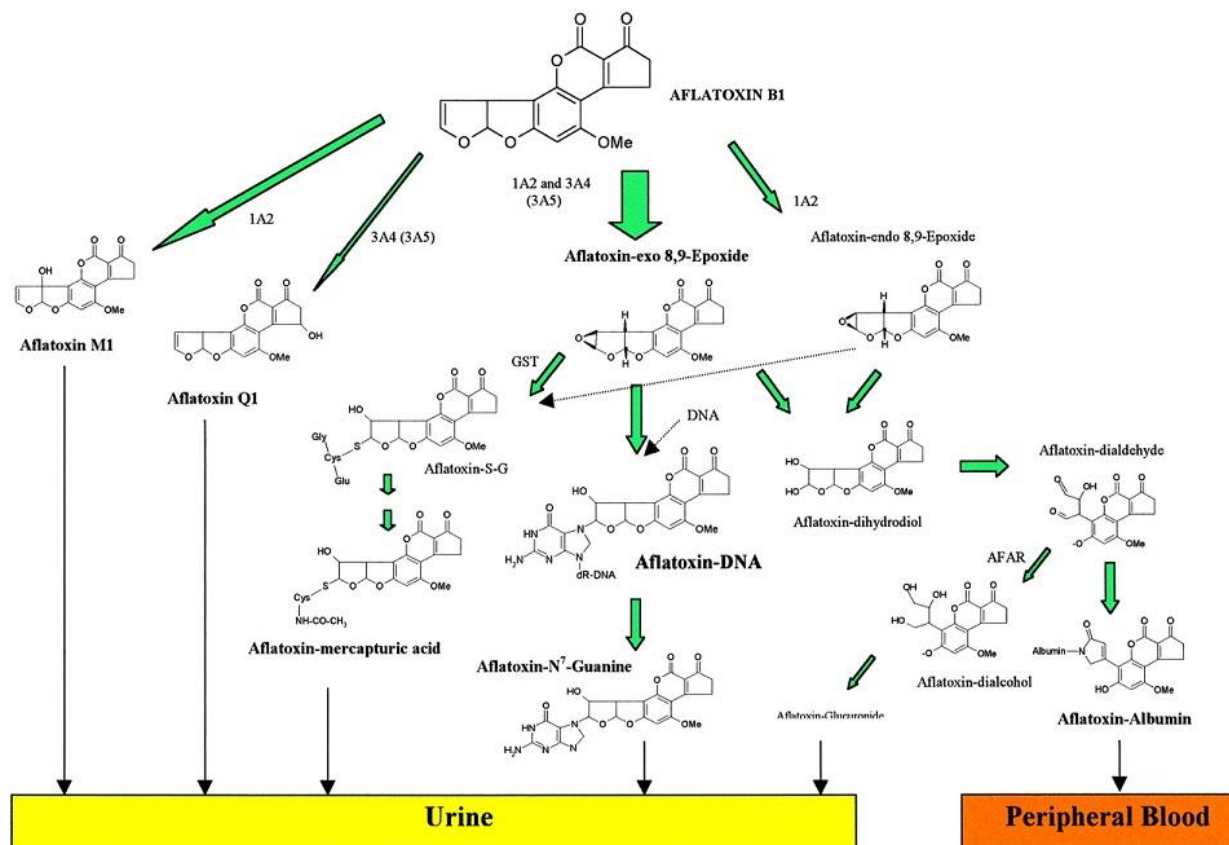


Figure 2: Métabolisme de l'Aflatoxine B1 et les principaux métabolites obtenus grâce aux CYP 1A2 ; 3A4, 3A4 ; 3A5, GST [18]. Peripheral blood (anglais) ou sang périphérique (français).

4.- Génotoxicité

Selon l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (IARC) les aflatoxines sont classées comme carcinogènes du groupe 1 [19]. Ces toxines sont à l'origine du cancer du foie [19] par exposition à l'aflatoxine B1 qui est convertie en aflatoxine B1-8,9 exo-époxyde par les cytochromes p450 (CYPs), principalement par le CYP 1A2 et CYP 3A4 provoquant une instabilité chromosomique [20, 21]. L'aflatoxine B1-8,9 exo-époxyde forme un adduit à l'ADN en position N7 de la guanine [21, 22]. Cet adduit AFB1-N7-GUA instable, peut entraîner l'excision de la base portant l'adduit, ayant pour résultat la création d'un site apurinique (AP), spontanément l'aflatoxine B1-8,9 exo-époxyde est converti en aflatoxine B1-formaminopyrimidine "AFB1-FAPY" qui est un mutagène et un cancérigène [14, 20, 21] dont la réparation est faite par excision de bases (BER) ou par excision de nucléotide (NER). L'échec de la réparation conduit aux mutations et aux cancers [21].

5. Mutagenèse et Carcinogénèse

La mutagenicité et la carcinogénicité de l'aflatoxine B1 (AFB1) sont le résultat de l'époxydation en position 8,9. L'AFB1 est époxydée soit en dérivé *exo*, soit en dérivé *endo* comme le montre la figure 3 [23]. Seule la forme *exo* se fixe sur la guanine pour donner un adduit covalent capable de se lier aux acides nucléiques (ADN) et aux protéines (dont l'albumine) par alkylation [23, 24]. Après l'ingestion et le métabolisme dans le foie, les métabolites d'AFB1 peuvent former un adduit à l'ADN au niveau de la troisième base du codon 249 dans le gène suppresseur de tumeur *TP53*, induisant une transversion de G → T [25] c'est-à-dire le passage de l'arginine à la sérine (AGG à AGT, arginine à la sérine) une mutation de plus de 75% est détectée dans les CHC au niveau des zones où l'exposition à l'AFB1 est élevée [26]. Du fait de l'étroite corrélation entre cette mutation et l'absorption d'AFB1 dans les aliments, la détermination d'une telle mutation est considérée comme biomarqueur d'exposition à l'AFB1 [27, 28].

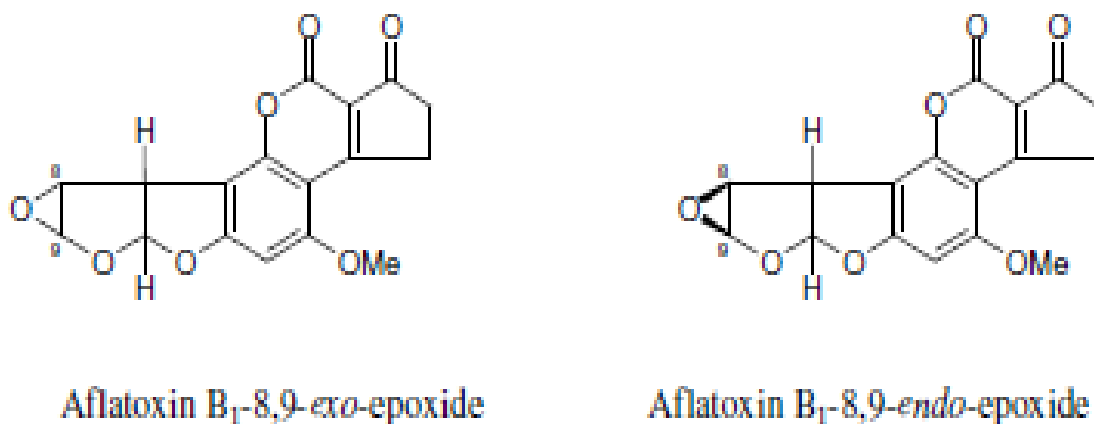


Figure 3: Exo et Endo aflatoxines B1-8,9-époxyde [23]

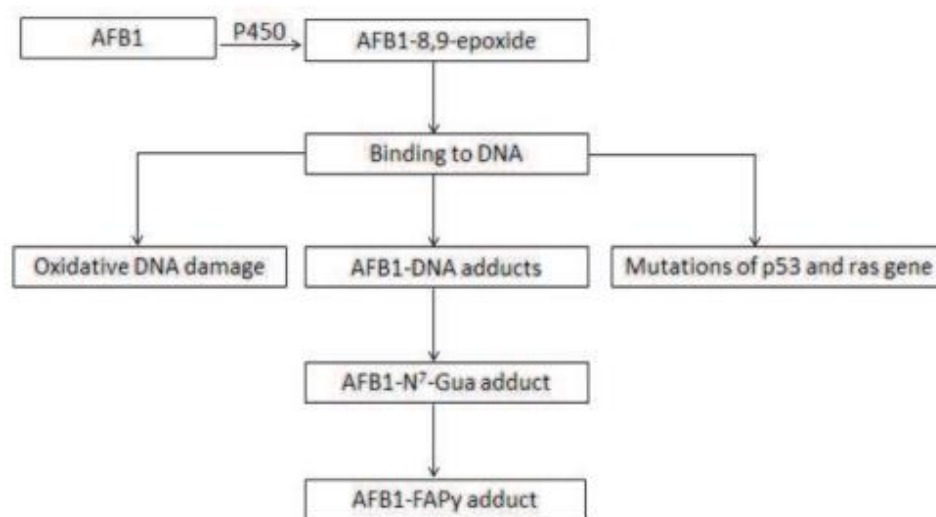


Figure 4: Les dommages à l'ADN induits par AFB1 [29]

6. Effet synergique aflatoxine et virus de l'hépatite B (HBV) dans l'induction du carcinome hépatocellulaire (CHC)

La protéine virale HBx peut inhiber l'excision de nucléotides pour la réparation de l'ADN en se liant aux protéines de réparation ou directement à l'ADN endommagé; ce qui peut favoriser la persistance des adduits de l'AFB1. L'infection chronique du virus de l'hépatite B (HBV) et l'exposition diététique à l'aflatoxine B1 (AFB1) sont les principaux facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire [20, 30, 31]. Ces facteurs agissent conjointement pour diminuer les fonctions de p53. Il a été démontré que les cellules exprimant la protéine HBx et la mutation 249 ont une activité transcriptionnelle de p53 très diminuée (18%). Alors que la protéine p53 qui est un suppresseur de tumeur, régule le cycle cellulaire, l'apoptose et joue un rôle dans la réparation de l'ADN. La protéine HBx permet de sélectionner les cellules mutées préalablement par l'AFB1 et de favoriser ainsi l'apparition d'un CHC (32). Les personnes infectées par le virus de l'hépatite B qui s'exposent à l'aflatoxine ont 30 fois plus de risque de contracter le cancer du foie que les personnes non infectées [29, 32, 33].

7. Conclusion

Les aflatoxines sont des métabolites secondaires produits par des moisissures appartenant principalement au genre *Aspergillus*. Elles sont produites sur une large variété de denrées alimentaires et leur production dépend d'un certain nombre de conditions environnementales. Parmi les centaines de mycotoxines identifiées, seule une vingtaine posséderait des caractéristiques toxiques préoccupant pour l'humain. En particulier, le synergisme entre l'aflatoxine B1 et les virus de l'hépatite B dans l'induction du carcinome hépatocellulaire.

8. Références Bibliographiques

1. Magnusson A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. World Journal of Gastroenterology; 19(10):1508-12; 2013.
- 2- Mazaheri M. Determination of aflatoxins in imported rice to Iran. Food Chem. Toxicol; 47: 2064-66; 2009.
3. Jackson LS, Al-Taher F. Factors Affecting Mycotoxin Production in Fruits. In Barkai, Golan R, Paster N (1st Ed). Mycotoxins in Fruits and Vegetables, Academic Press; 4: 75-104; 2008.
4. Forouharmehr A, Harkinezhad T, Qasemi-Panahi B. Evaluation of STAT5A Gene Expression in Aflatoxin B1 Treated Bovine Mammary Epithelial Cells. Adv Pharm Bull; 3(2):461-4, 2013.
5. Moudgil V, Redhu D, Dhanda S, Singh J; A review of molecular mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma by aflatoxin and hepatitis B and C viruses. J Environ Pathol Toxicol Oncol; 32(2):165-75, 2013.
6. Meissonnier GM, Oswald I P, Galtier P. Aflatoxicoses chez le porc - Étude bibliographique de données cliniques et expérimentales. Revue Méd Vet; 156 (12): 591-605, 2005.
7. Villar S, Ortiz-Cuaran S, Abedi-Ardekani B, Gouas D, Nogueira da Costa A, Plymoth A, Khuhaprema T, Kalalak A, Sangrajang S, Friesen MD, Groopman JD, Hainaut P. Aflatoxin-Induced *TP53 R249S* Mutation in HepatoCellular Carcinoma in Thailand: Association with Tumors Developing in the Absence of Liver Cirrhosis. J Viral Hepat; 18(5):369-75; 2012.

8. Cotty PJ, Bayman P, Egel DS, Elias DS; *Agriculture, aflatoxins and Aspergillus*. The genus *Aspergillus*; New York, 1994.
9. Filazi A, Sireli UT. Occurrence of A flatoxins in Food. In: Mehdi Razzaghi-Abyaneh (Ed) *Aflatoxins Recent Advances and Future Prospects*, InTech; 143-170, 2013.
10. Rawal S, Kim JE, Roger Coulombe R Jr. Aflatoxin B1 in poultry. *Toxicology, metabolism and prevention Research in Veterinary Science*; 89: 325–331, 2010.
11. Kensler, TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD. Aflatoxin: A 50-Year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicological Sci*; 120 (1): 28-48; 2011.
12. Maria Pia Santacrose MC, Conversano E, Casalino O, Lai C, Zizzadoro G, Centoducati GC. *Aflatoxins in aquatic species: metabolism, toxicity and perspectives*; Science and Business Media B.V; DOI 10.1007/s11160-007-9064-8. 2007.
13. Adejumo TO, Adejoro DO. Incidence of aflatoxins, fumonisins, trichothecenes and ochratoxins in Nigerian foods and possible intervention strategies. *Food Science and Quality Management*; 31: 127, 2014.
14. Joens LA, Kensler TW, Qian GS, Chen JG, Groopman JD. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *International agency for research on cancer*; 23: 405-9, 2003.
15. Bammler TK, Slone DH, Eaton DL. Effects of dietary oltipraz and ethoxyquin on aflatoxin B1 biotransformation in nonhuman primates. *Toxicol Sci*; 54: 30-41, 2000.
16. Kelly EJ, Erickson KE, Sengstag C, Eaton DL. Expression of human microsomal epoxide hydrolase in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a functional role in aflatoxin B1 detoxification. *Toxicol Sci*; 65: 35-42, 2002.
17. Klein PJ, Van Vleet TR, Hall JO, Coulombe RA, Jr. Biochemical factors underlying the age-related sensitivity of turkeys to aflatoxin B(1). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*; 132: 193-201, 2002.
18. Wild CP, Turner PC. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis*; 17 (6): 471–81, 2002.

19. Mohd-Redzwan S, Jamaluddin R, Abd.-Musalib MS, Ahmad Z. A mini review on aflatoxin exposure in Malaysia: past, present and future. *Journal List Front Microbiol*; .4: 2013.
20. Kew MC; Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis*; 22(3):305-10,2013.
21. Lereau M, Gouas D, Villar S, Besaratinia A, Hautefeuille A, Berthillon P, Martel-Planche G, Nogueira da Costa A, Ortiz-Cuaran S, Hantz O, Pfeifer GP, Hainaut P, Chemin I. Interactions between hepatitis B virus and aflatoxin B1: effects on p53 induction in HepaRG cells. *Journal of General Virology*; 93, 640–50; 2012.
22. Wang JS , Groopman JD. DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res*; 424: 167-81, 1999.
23. Pfohl-Leszkowicz A. Mycotoxins: a cancer risk factor. *J. Afr. Cancer*; 1: 42-55; 2009.
24. Bedard L, Massey TE; Mini-review Aflatoxin B1-induced DNA damage and its repair Leanne; 2005.
25. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: Aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer etiology and prevention. *Cancer Letters*; 286: 22–28; 2009.
26. Gouas DA1, Villar S, Ortiz-Cuaran S, Legros P, Ferro G, Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Bah E, Friesen MD, Groopman J, Chemin I, Hainaut P. TP53 R249S mutation, genetic variations in HBX and risk of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Carcinogenesis*; 33(6):1219-24. 2012.
27. Gelderblom WCA, Marasas WFO, Lebepe-Mazur S. Interaction of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in a short-term carcinogenesis model in rat liver. *Toxicol*; 171:161–73, 2002.
28. Gong YY, Egal S, Hounsa S. Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int J Epidemiol*; 32:556–662; 2003.
29. Long XD, Yao JG, Zeng Z, Huang CH, Liao P, Huang ZS, Huang Y, Ban FZ, Huang XY, Yao LM, Fan LD, Fu GH. DNA Repair Capacity-Related to Genetic Polymorphisms of DNA Repair Genes and Aflatoxin B1-Related Hepatocellular Carcinoma Among Chinese Population. *InTech Open Science*; 25:505-22, 2011.
30. Thongbai C, Sa-nguanmoo P, Kranokpiruk P, Poovorawan K, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. Hepatitis B virus genetic variation and TP53 R249S mutation in patients with hepatocellular carcinoma in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*; 14(6):3555-9, 2013.

31. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Mycotoxins and Mycotoxicoses; Medical Microbiology; 6th ed: 211– 16, 2009.
32. Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. Annu Rev Public Health; 29:187–203, 2008.
33. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma a risk assessment. Environ Health Perspect; 118:818–824, 2010.

Chapitre III

L'effet de la variation antigénique sur l'évasion du *Plasmodium falciparum* au système immunitaire

Odjougbele S. Toussaint

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

RESUME

L'une des difficultés du traitement du paludisme est la capacité du parasite (*plasmodium*) à se masquer afin d'échapper aux attaques du système immunitaire. Cette capacité d'évasion du *plasmodium* est conférée par l'expression d'une variété d'antigènes à sa surface. Ces antigènes parasitaires de la famille des variants prédominants à la surface des érythrocytes infectés sont codés par la famille de multigène de *P. falciparum* appelée le gène *var*. Cette variabilité permet aux parasites d'échapper à la réponse immune. Les produits de ce gène appelés protéine-1 de *Plasmodium falciparum* de la membrane des érythrocytes (ou PfEMP-1) sont des protéines adhésives sur la surface des globules rouges sanguins infectés, les faisant se coller aux parois des petits vaisseaux sanguins. Ceci amène à séquestrer le parasite à partir de la canalisation par la circulation générale, ce qui empêche sa destruction dans la rate. Ces protéines sont vraisemblablement la cause des complications provoquées par ce type de parasite du *Plasmodium* au système immunitaire. Plusieurs autres molécules du parasite codées dans les érythrocytes infectés présentent un haut degré de diversité antigénique, reflétant l'expression des gènes alléliques ou des gènes alternatifs appartenant à la famille de multigène. Avant que le système immunitaire ne mette en place un anticorps, le parasite a déjà modifié la protéine et ceci plusieurs fois au cours de son développement chez un même hôte. L'une des obstacles au développement de l'immunité protectrice est l'adhésion des érythrocytes infectés aux cellules dendritiques, empêchant leur maturation et réduisant plus tard leur capacité de stimuler des cellules T.

Mots clés : Paludisme, variabilité antigénique, système immunitaire, gène *var*.

1. Introduction

Environ 80% des décès dus au paludisme dans le monde, se produisent dans à peine 14 pays du globe dont la majorité sont africains [1, 2]. La mise en œuvre de stratégies de lutttes anti-vectorielles efficaces, en ciblant les zones les plus atteintes par la maladie a permis de réduire le taux de mortalité liée au paludisme [2]. Les existent cinq espèces du *Plasmodium* qui causent le paludisme humain chaque année [3]. Les infections persistantes et récurrentes par le *Plasmodium falciparum* dérivent de sa capacité à développer une importante variation antigénique afin d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte [4,5].

Pendant le stade sanguin du paludisme, le parasite exporte à l'extérieur des érythrocytes infectés une variété d'antigène. La protéine de la membrane des érythrocytes infectés par *P. falciparum* (*PfEMP1* ou *P. falciparum* érythrocyte membrane protein-1) est une famille des antigènes extérieurs variables impliqués dans l'adhésion des érythrocytes infectés par le parasite aux capillaires des cellules endothéliales le plus souvent au niveau du cerveau et du poumon [6]. Cette séquestration permet aux érythrocytes parasités d'échapper à leur destruction dans la rate, d'où la virulence de ce parasite. Le parasite échappe aux attaques du système immunitaire en changeant une multitude de fois cette protéine de la surface des érythrocytes infectés. Les protéines *PfEMP1* sont codées approximativement par 60 différents gènes de variété dans le génome [4]. Les érythrocytes infectés adhèrent également aux cellules dendritiques pour dérégler l'aptitude de l'hôte à mettre sur pieds une réponse immunitaire [7]. A travers cet article nous mettrons la lumière sur la variation antigénique du *Plasmodium falciparum* et sa conséquence sur l'immunorégulation.

2. La variation antigénique chez *P. falciparum*

Les protéines de surface *PfEMP1* sont codées par la grande et diverse famille de gène de variété dénommés *var* [8]. Ces protéines hautement variables ont un poids moléculaire compris entre 200 à 350 kD. Bien que les gènes *var* proviennent d'environ 50 à 60 copies par génome haploïde répartis sur les 14 chromosomes du *Plasmodium falciparum*, seulement un produit du gène est exprimé par un système de commutation mutuellement exclusive à la surface des érythrocytes infectés [9, 10, 11, 12]. La fréquence de cette commutation peut atteindre 2% par génération. Elle est apparemment contrôlée au niveau de

l'initiation de la transcription et est régulé grâce à un mécanisme épigénétique. Ce phénomène permet une « évasion immunitaire » permanente qui empêche la découverte d'un vaccin efficace contre le paludisme [13]. Les gènes *var* recombinent à des fréquences beaucoup plus élevées que celles qui seraient générées exclusivement par des « cross-over » homologues. Ces événements recombinaux surviennent au niveau des télomères qui sont majoritairement leur lieu de localisation. Les séquences répétitives « rep20 ou TARE » en nombre variables « 1 à 6 » séparent les gènes *var* télomériques à leur proximité immédiate avec d'autres familles multigéniques (*rif*, *stevor*), voir figure1 [14]. Quelques gènes *var*, cependant, ont des localisations internes.

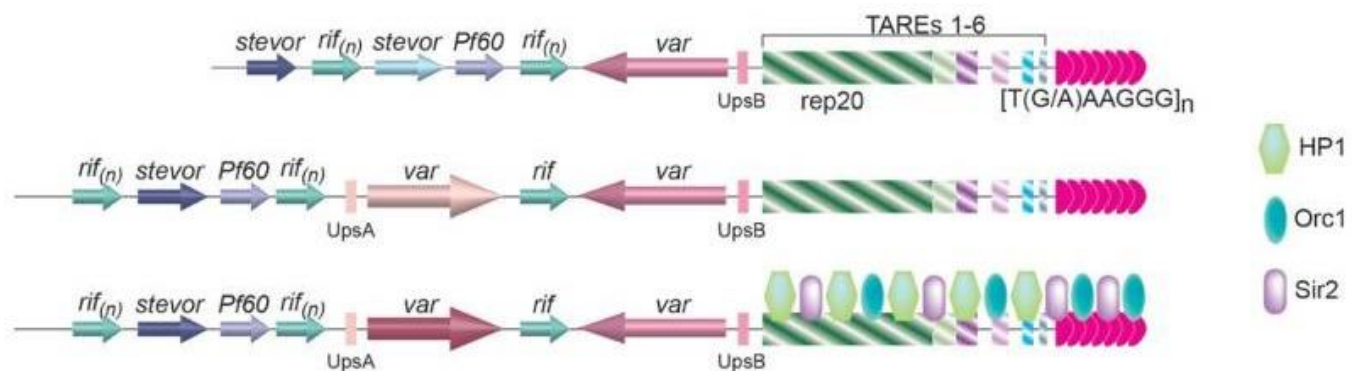


Figure 1: Architecture télomérique des chromosomes de *Plasmodium falciparum*. L'organisation des éléments subtélomériques à *P. falciparum*. Un ou deux gènes *var* sont habituellement trouvés immédiatement en amont de rep20, suivie par les familles *rif*, *stevor*, et gènes *Pf60* [14].

Les télomères, à proximité desquels sont la majorité des gènes *var*, s'associent en 4 à 7 groupes (clusters) près de la périphérie nucléaire du parasite [15], comme le montre la figure 2. Le positionnement côte à côte des gènes *var* portés par des chromosomes hétérologues facilite la conversion génique, favorisant ainsi la diversité des antigènes et la cytoadhérence [16]. Les gènes *var* sont subdivisés en trois sous-groupes (A, B, et C) qui se distinguent par leur localisation chromosomique, la direction de transcription, et la structure en domaines de la protéine codée [17].

Des différences de structure entre les groupes de gènes *var* se retrouvent au niveau des domaines DBL (duffy binding like) et CIDR (cysteine rich inter-domain). Les recombinaisons ont lieu préférentiellement à l'intérieur d'un de ces sous-groupes. Ces différences de structure pourraient refléter une diversification fonctionnelle [18, 19]. Aussi, les données génétiques suggèrent que les structures secondaires d'ADN (SAD) agissent en tant qu'inducteurs de recombinaison pendant la réplication

d'ADN aux stades sexuels de *P. falciparum*. Cette recombinaison génique est associée à la variation antigénique de *P. falciparum* [20].

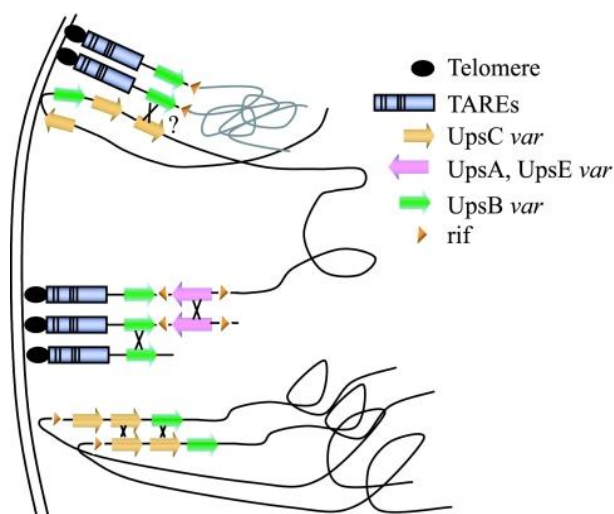


Figure 2 : Modèle de recombinaison du gène *Var*. Association télomérique et groupement des différents gènes *var* facilitant la recombinaison génique. [21]

3. Cytoadhérence et sequestration

Les érythrocytes infectés par *P. falciparum* se retrouvent rarement dans la circulation sanguine périphérique. Ces érythrocytes s'adhèrent aux cellules endothéliales capillaires grâce aux antigènes variables d'où leur séquestration dans les tissus profonds (Figure 3). Cette séquestration augmentée par le phénomène de rosettes qui consiste en une adhésion des érythrocytes sains aux érythrocytes parasités, est bénéfique pour le parasite qu'elle maintient dans une microaérophilie favorable à ce stade de son développement, et auquel, elle évite la traversée du piège splénique. Cette cytoadhérence consiste vraisemblablement en un mécanisme d'évasion du système immunitaire par le parasite [22]. Ces érythrocytes parasités s'adhèrent également sur les cellules dendritiques et agissent comme suppresseur de leur activation. Ces dernières étant impliquées dans la phagocytose par les macrophages et la maturation des lymphocytes T [23]. Cette cytoadhérence a été mise en évidence par ordre d'intensité décroissante, dans le cerveau, le foie, le cœur, les reins. Elle est responsable des cas graves de paludisme en provoquant l'inflammation et l'obstruction micro vasculaire (24). Les récepteurs principaux d'adhérence décrits jusqu'ici sont CD36, chondroïtine sulfate A (CSA), molécule d'adhésion

intercellulaire1 (ICAM-I), thrombospondine, molécule vasculaire d'adhésion cellulaire (VCAM-1), acide hyaluronique, CD31 et E-Sélectine [23, 25, 26]).

La molécule à la surface de l'érythrocyte infecté par le parasite, médiateur de cette adhésion est la *PfEMP-1* qui est une protéine de grand poids moléculaire [27]. Elle est soluble dans du SDS et insoluble dans du triton X-100. *PfEMP1* est souvent présent à la surface des érythrocytes infectés sous forme d'un matériel dense formant des protubérances d'environ 110 nm ou knob [25]. Exposé à la réponse immunitaire de l'hôte, *PfEMP1* est la cible des anticorps spécifiques détectable dans le sérum des sujets atteints du paludisme [28]. Des anticorps monoclonaux montrent sur l'endothélium capillaire des antigènes malariques, d'IgG et d'IgM, mais sans infiltrats lymphomonocytaires. Il est intéressant de signaler que *P. malariae* (mais non *P. vivax*, ni *P. ovale*) forme aussi des knobs mais sans propriété d'adhérence démontrée [29].

Des anticorps capables d'inhiber la cytoadhérence peuvent être trouvés chez les individus semi-immunes. Les études en Gambie ont montré un nombre potentiel d'indicateur d'immunité aux antigènes lors du stade sanguin du parasite [30]. Les études sur les anticorps des individus en convalescence du paludisme ont révélé une extrême diversité. Les données obtenus des isolats de *P. falciparum* de 20 enfants de Papouasie-Nouvelle- Guinée ont montré qu'il n'y a pas de similarité antigénique entre deux isolats de parasites [31, 32]. Ce degré de diversité reflète un important mécanisme d'évasion immunitaire du parasite, agissant par l'intermédiaire de la variation de l'antigène exposé.

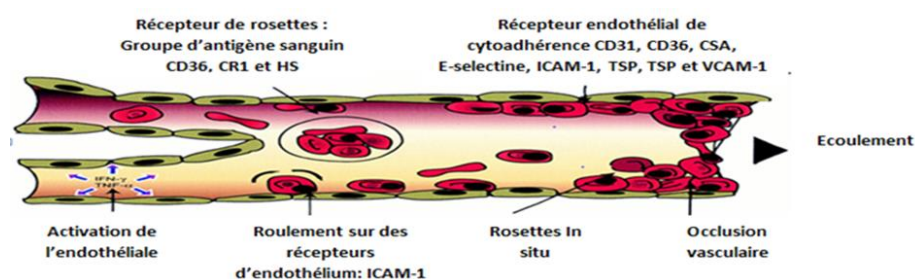


Figure 3 : Phénotype d'adhérence des de *PfEMP-1*. Les différents récepteurs et phénomène d'adhérence. [33].

4. Evasion immunitaire

Malgré l'exposition répétée de l'homme au paludisme, ce dernier présente une immunité faible vis-à-vis de ce parasite. Cela entraîne une recrudescence et une répétition de l'infection. La complexité de la réponse immune à l'infection par *P. falciparum* résulte des multiples étapes du cycle de vie du parasite et des nombreuses variétés d'antigènes qui lui sont présentées. Les anticorps jouent un rôle important dans l'immunité antipaludique d'où la valeur protectrice des anticorps maternels dans les 3 à 6 premiers mois de la vie, tout comme la capacité protectrice d'anticorps transfusés des adultes immunisés aux enfants non immunisés. Les Cellules T effectrices sont également connues pour être d'une grande importance pour la réponse anti-parasitaire [19].

Il a été constaté que les cellules T CD8⁺ induites par sporozoïtes sans l'aide des CD4 formaient des populations de mémoire sévèrement réduites qui ne pouvaient pas limiter le développement du parasite dans le foie [34]. Ceci clarifie l'inhibition potentielle des cellules dendritiques médiée par la protéine *PfEMP1* de la membrane des érythrocytes infectés, empêchant plus tard la maturation des lymphocytes T. L'inaccessibilité du parasite et la cytoadhérence des érythrocytes infectés ne constituent pas les seuls mécanismes d'évasion immunitaire. La diversité de MSP1 (Mérozoïte surface protéin-1) chez le *Plasmodium falciparum* et le *Plasmodium vivax* est présumée associée à l'évasion immunitaire du parasite.

Dans une étude évaluant la diversité génétique du domaine N-Terminal le plus variable du candidat vaccin PvMSP1, les polymorphismes de substitution de nucléotides déterminés avec des infections concourantes par patient ont indiqué que les substitutions non synonymes se sont produites préférentiellement dans les régions riches en séquences répétées qui sont également des épitopes de la cellule B [35]. L'acquisition du répertoire des anticorps contre ces antigènes fortement polymorphes se produit dans les individus exposés au parasite plusieurs fois et la protection clinique est induite seulement après des infections répétées [36]. Ces phénomènes de polymorphisme antigéniques apparaissent comme étant des mécanismes de l'évasion immunitaire. Une mutation, se produisant dans un gène du parasite, constitue également un des phénomènes de l'évasion immunitaire. Par exemple, des mutations dans le gène du cytochrome b de *Plasmodium falciparum* sont associées à une recrudescence retardée du parasite dans des patients de paludisme traités avec l'atovaquone-proguanil [37].

5. Conclusion

La variation antigénique est la cause principale de l'échec de l'organisme à se doter d'une immunité efficace contre le parasite du paludisme. Cette variété antigénique codée en grande partie par la famille des gènes *var* est responsable du désordre immunitaire enregistré lors de l'infection par ce parasite (*P. falciparum*). Ceci entraîne la mise en place par l'organisme d'un large répertoire d'anticorps chez les individus vivants dans des zones endémiques et qui ont été plusieurs fois infectés par ce parasite. L'un des effets de ces antigènes de la surface des érythrocytes parasités est leur adhérence à l'endothélium capillaire empêchant leurs destructions dans la rate. Ces protéines de la membrane des érythrocytes infectés permettent aussi l'adhésion de ceux-ci aux cellules dendritiques bloquant leur maturation d'où leur incapacité à stimuler d'autres cellules effectrices, notamment les lymphocytes T. Tout ceci constitue un mécanisme d'évasion immunitaire de l'hôte par le parasite. La connaissance de tous ses mécanismes est nécessaire pour la mise en place d'un traitement efficace contre ce mal.

6. Bibliographies

1. rapport mondial de l'organisation mondiale de la sante sur le paludisme 2012, www.who.int.
2. Gnanguenon V, Govoetchan R, Agossa RF, Ossé R. Transmission patterns of *Plasmodium falciparum* by *Anopheles gambiae* in Benin, Malaria Journal; 13: 444, 2014.
3. Selina E. R. Bopp, Micah J. Manary, A. Taylor Bright, Mitotic Evolution of *Plasmodium falciparum* Shows a Stable Core Genome but Recombination in Antigen Families, PLoS Genet; 9: 2013.
4. Smith JD, The role of PfEMP1 adhesion domain classification in *Plasmodium falciparum* pathogenesis research. Mol Biochem Parasitol; 195:82-7, 2014.
5. Scherf A, Lopez-Rubio JJ, Riviere L, Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*, Annu Rev Microbiol; 62:445-70, 2008.
6. Abdi AI, Fegan G, Muthui M, Kiragu E, Musyoki JN, Opiyo M, Marsh K, Warimwe GM, Bull PC, *Plasmodium falciparum* antigenic variation: relationships between widespread endothelial activation, parasite PfEMP1 expression and severe malaria, BMC Infect Dis;14:170, 2014.

7. Elliott SR, Spurck TP, Dodin JM, Maier AG. Inhibition of Dendritic Cell Maturation by Malaria Is Dose Dependent and Does Not Require *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1, Infect Immun; 75: 3621–32, 2007.
8. Agrawal MR, Ozarkar AD, Gupta S, Deobagkar DN, Deobagkar DD. Comparative study of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1-DBL α domain variants with respect to antigenic variations and docking interaction analysis with glycosaminoglycans. Mol Biosyst; 10:2466-79, 2014.
9. Su XZ, Heatwole VM, Wertheimer SP, Guinet F, Herrfeldt JA, Peterson DS, Ravetch JA, Wellem TE, The large diverse gene family *var* encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes, Cellpress; 82: 89–100, 1995.
10. Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, Neequaye J, Ofori-Adjei D, Maloy WL, Lyon JA, Saul A, Two approximately 300 kilodalton *Plasmodium falciparum* proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. Mol. Biochem. Parasitol; 27:207-23, 1988.
11. Chen QJ, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Datta S, Hagblom P, Wahlgren M. Developmental selection of *var* gene expression in *Plasmodium falciparum*. Nature; 394:392-95, 1998.
12. Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, Bottius E, Benatar C, Pouvelles B, Gysin J, Lanzer M. Antigenic variation in malaria: In situ switching, relaxed and mutually exclusive transcription of *var* genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. EMBO; 17:5418-26, 1998
13. Kyes S, Horrocks P, Newbold C. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. Ann Rev Microbiol; 55: 673-707, 2001.
14. Li B. Telomere components as potential therapeutic targets for treating microbial pathogen infections. Front. Oncol. fonc; 156: 2012.
15. Labie D, Plasmodium's stratagems to be protected in the invaded organisms M/S : médecine sciences; 21: 700-02, 2005.
16. Freitas-Junior LH, E. Bottius, LA, Pirrit, KW, Scheidig DC, Guinet F, Nehrbass U, Wellems TE, Scherf A. Frequent ectopic recombination of virulence factor genes in telomeric chromosome clusters of *P. falciparum*. Nature; 407:1018-22. 2000.

17. Mugasa J, Qi W, Rusch S, Rottmann M, Genetic diversity of expressed *Plasmodium falciparum* var genes from Tanzanian children with severe malaria, *Malaria Journal*; 11:230, 2012.
18. Sulistyaningsih E, Fitri LE, Löscher T, Berens-Riha N, Diversity of the var gene family of Indonesian *Plasmodium falciparum* isolates, *Malaria Journal*; 12:80, 2013.
19. Rask TS, Hansen DA, Theander TG, Gorm,PA, Lavstsen T, Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 diversity in seven genomes—divide and conquer. *PLoS Comput. Biol*; 6: 2010.
20. Adam F. Sander, Thomas Lavstsen, Thomas S. Rask, Michael Lisby, Ali Salanti, DNA secondary structures are associated with recombination in major *Plasmodium falciparum* variable surface antigen gene families, *Nucleic Acids Research*; 42:2270–2281; 2014.
21. Sue A. Kyes, Susan M. Kraemer and Joseph D. Smith, Antigenic Variation in *Plasmodium falciparum*: Gene Organization and Regulation of the var Multigene Family, *Eukaryotic Cell*; 6: 1511-1520, 2007.
22. Kalantari N, Ghaffari S. Identification and Characterization of the Antigens Expressed On the Surface of Human Erythrocytes Infected With *Plasmodium falciparum*, *Iranian J Parasitol*; 8:197-206, 2013.
23. Roetynck S, Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme, *Inserm-CNRS*; 22 : 739-44, 2006.
24. Fairhurst RM, Wellems TE, Modulation of malaria virulence by determinants of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1 display, *Curr Opin Hematol*; 13:124-30. 2006.
25. Gamain B, Smith JD, Avril M, Baruch DI, Scherf A, Gysin J, Miller LH, Identification of a 67-amino-acid region of the *Plasmodium falciparum* variant surface antigen that binds chondroitin sulphate A and elicits antibodies reactive with the surface of placental isolates, *Mol Microbiol*; 53:445-55, 2004.
26. Reeder JC and Brown GV, Antigenic variation and immune evasion in *Plasmodium falciparum* malaria, *Immunology and Cell Biology*; 74: 546-554, 1996.
27. Pasternak ND, Dzikowski R. PfEMP1: an antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *Int J Biochem Cell Biol*; 41:1463-6, 2009.

28. Ampomah P, Stevenson L, Ofori MF, Barfod L. B-Cell Responses to Pregnancy-Restricted and – Unrestricted *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 Antigens in Ghanaian Women Naturally Exposed to Malaria Parasites. *infect immune*; 82: 1860-71, 2014.
29. Charmot G. Physiologie du paludisme à *Plasmodium falciparum*, *Cahiers santé*; 1: 117-23, 1991.
30. Marsh K, Otoo L, Hayes RJ, Carson DC, Greenwood BM. Antibodies to blood stage antigens of *Plasmodium falciparum* in rural Gambians and their relation to protection against infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* ; 83: 293-303, 1989.
31. Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y et al. Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes: Roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1, *Exp. Med*; 176: 1183-9, 1992.
32. Reeder JC, Rogerson SJ, Al-Yaman F et al. Diversity of agglutinating phenotype, cytoadherence and rosette-forming characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates from Papua New Guinean children. *Am, J. Trop. Med. Hyg*; 51:45-55, 1994.
33. Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren M. Molecular Aspects of Severe Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*; 13: 439-450. 2000.
34. Overstreet MG, Chen Y-C, Cockburn IA, Tse S-W, Zavala F. CD4+ T Cells Modulate Expansion and Survival but Not Functional Properties of Effector, and Memory CD8+ T Cells Induced by Malaria Sporozoites, *PLoS ONE*; 6: 2011.
35. Soares LA, Evangelista J, Nogueira PA. Genetic Diversity of MSP1 Block 2 of *Plasmodium vivax* Isolates from Manaus (Central Brazilian Amazon), *J Immuno Res*; 2014:671050, 2014.
36. Sheehy SH, Duncan CJA, Elias SC, et al. Phase Ia clinical evaluation of the *Plasmodium falciparum* blood-stage antigen MSP1 in ChAd63 and MVA vaccine vectors. *Molecular Therapy*; 19:2269–76, 2011.
37. Sutherland CJ, Laundry M, Chiodini PL, Mutations in the *Plasmodium falciparum* cytochrome b gene are associated with delayed parasite recrudescence in malaria patients treated with atovaquone-proguanil, *Malar J*; 7:240; 2008.

Chapitre IV

Rôle des antioxydants dans la prévention des cancers

AHOUEYA. M. A. Jocelyne

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST),

Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin

Résumé

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que les radicaux libres et l'oxygène singulet, jouent un rôle important dans l'oxydation des macromolécules cellulaires comme les acides nucléiques, les protéines et les lipides. Les antioxydants présentent des activités anticancéreuses en piégeant non seulement les ERO mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes inhibiteurs du cancer et en inhibant l'angiogenèse des tumeurs. Diverses études fondamentales et épidémiologiques renforcent l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif est directement impliqué dans la carcinogenèse. Des études épidémiologiques suggèrent qu'une consommation régulière de fruits et légumes riches en antioxydants réduit le risque de développer le cancer. Une étude récente a montré que des sujets sains consommant une formulation alimentaire pauvre en acides gras polyinsaturés mais riche en vitamine E présentaient un ADN mieux protégé contre le stress oxydatif que des sujets sains consommant une formulation riche en acides gras polyinsaturés mais pauvre en vitamine E, cette dernière étant propice pour le développement de certains cancers comme celui du sein chez les femmes. Cette revue va exposer les avantages de la consommation de fruits et légumes dans la lutte contre la cancérologie liée au stress oxydatif.

Mots-clés: stress-oxydatif, antioxydants, cancer.

1. Introduction

Outre les maladies cardiovasculaires, les maladies cancéreuses constituent aujourd'hui l'une des causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité [1]. Plus de dix millions de nouveaux cas et de six millions de décès sont recensés chaque année dans le monde [2]. Le cancer est une pathologie générée suite à une série de transformations cellulaires pouvant se dérouler sur plusieurs années [3]. La cancérogenèse est donc un processus complexe multi-séquentiel conduisant une cellule saine à un état précancéreux et, finalement, à un stade précoce de cancer [3]. Le développement du cancer se fait en trois grandes étapes : l'initiation, la promotion et la progression subséquentement au stress oxydatif [4].

Le stress oxydatif désigne une situation métabolique durant laquelle il y a la formation ou la présence d'une quantité excessive des radicaux libres [5]. Ces radicaux libres sont des atomes, ou un groupe d'atomes, avec un nombre impair d'électrons sur la loge extérieure et sont produits en partie par la fumée de tabac, les rayons ultraviolet (UV), les solvants organiques et autres [6]. Ces radicaux libres peuvent se former quand l'oxygène interagit avec certaines molécules [6]. Ils sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants en capturant l'électron nécessaire à leur stabilité [7]. Une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron. La molécule attaquée devient alors elle-même un radical libre qui pourra interagir avec d'autres molécules [7]. Cette réaction en chaîne provoquerait plusieurs maladies dont l'athérosclérose, les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives ainsi que certains cancers [7].

Au vu des résultats des études épidémiologiques, d'observation et des études d'intervention, de nombreux arguments justifient aujourd'hui l'intérêt de l'apport nutritionnel d'antioxydants pour la prévention des maladies chroniques, comme les cancers et les maladies cardiovasculaires [7].

2. Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le développement du cancer

Le stress oxydatif est impliqué dans le développement du cancer; l'étape d'initiation débute lorsque des agents carcinogéniques (les radicaux libres) se fixent sur l'ADN [8]. Les radicaux libres se forment sous l'effet de radiations ionisantes ou de rayonnements ultraviolets et englobent les espèces réactives oxygénées (ERO) et l'oxygène singulet [9]. Les radicaux libres jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique cellulaire [9, 10]. Comme le montre la figure 1, le radical hydroxyle

s'attaque à la guanine, base purique constitutive de l'ADN, qui se transforme en 8 hydroxy-2'déoxyguanosine [10]. Ceci a comme conséquence l'apparition d'une mutation au niveau de l'ADN (Figure 1). L'oxygène singulet réagit aussi avec la guanine pour former un autre dérivé oxydé, la 8-oxo-7, 8-dihydroguanine.

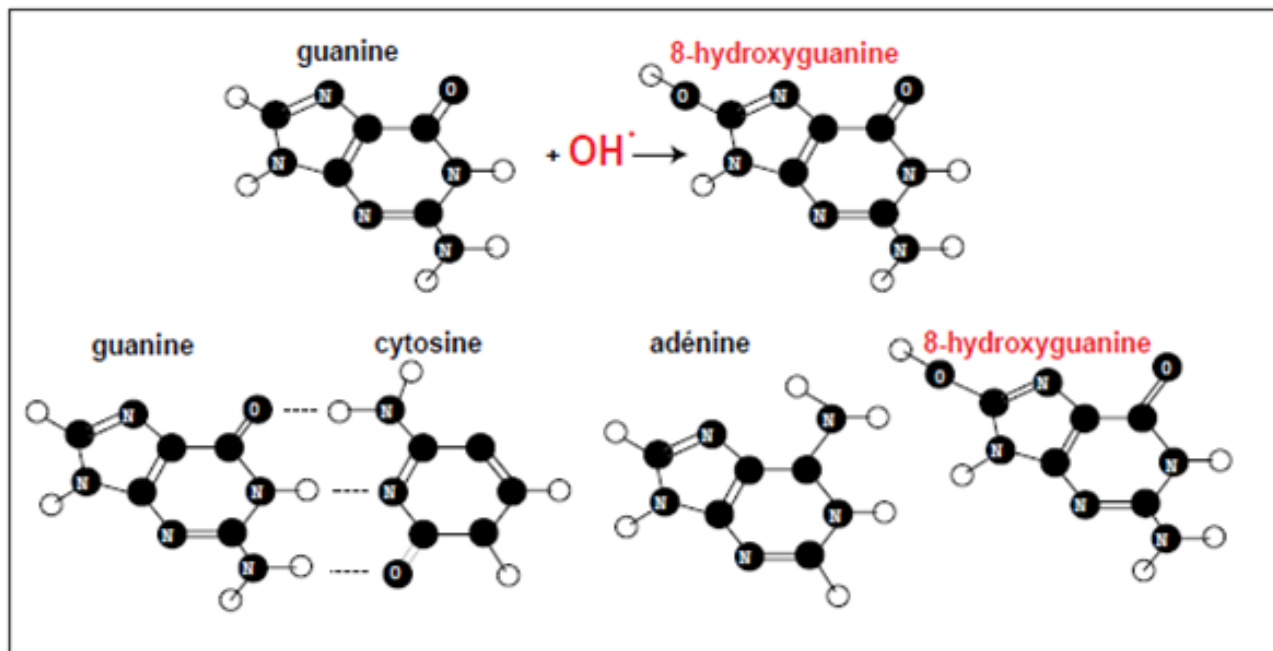


Figure 2 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH^\bullet) sur la guanine, base constitutive de l'ADN. Au cours de la réplication de l'ADN, la guanine s'associe normalement avec la cytosine. Par contre, la guanine oxydée (8 hydroxy-2'déoxyguanosine) se fixe avec une autre base purique, en l'occurrence l'adénine, ce qui provoque une mutation G (Guanine)-T (Thymine) dans le brin fille de l'ADN [10].

Les ERO peuvent aussi agir comme messagers secondaires [11] en modifiant dans la cellule la régulation rédox faite par le glutathion (GSH) qui est un agent antioxydant important. Il en résulte une activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription $\text{NF-}\kappa\text{B}$, normalement dans un état inactif dans le cytoplasme [11]. Une fois activé, le $\text{NF-}\kappa\text{B}$ migre vers le noyau de la cellule où il peut trans activer des gènes cibles [11]. Il participe ainsi à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer (Figure 2).

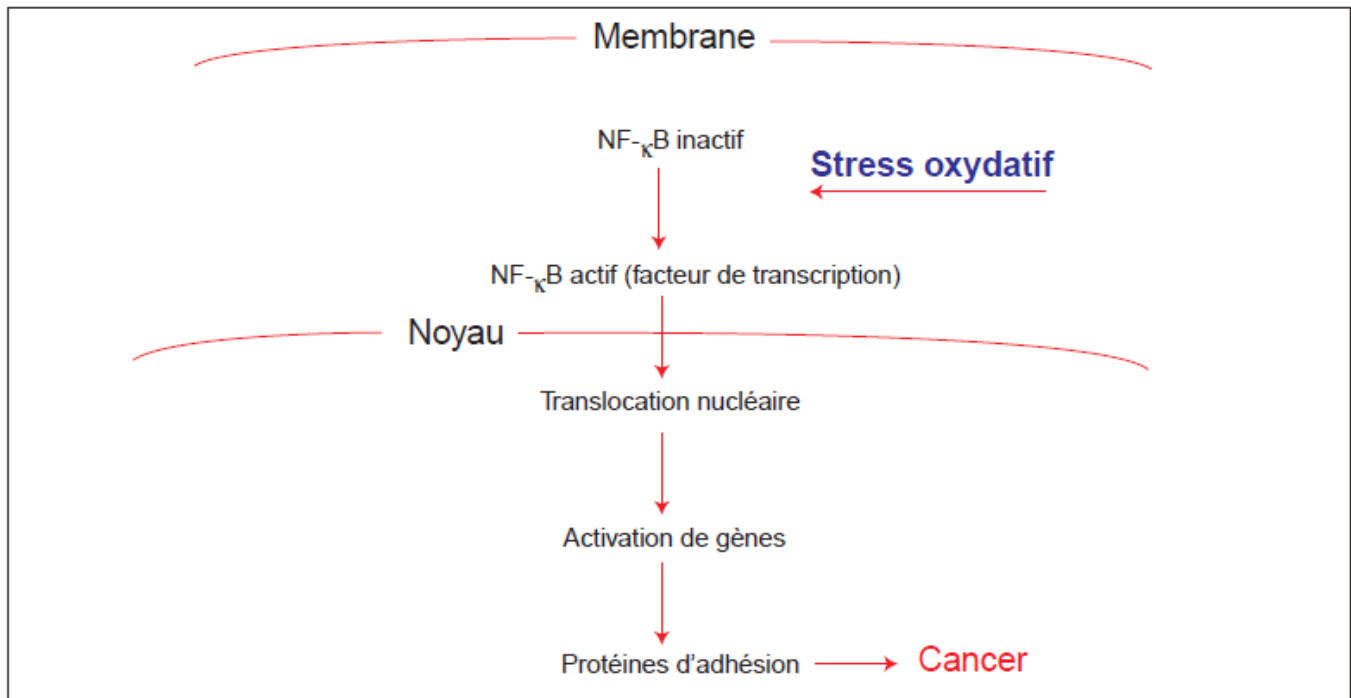


Figure 3 : Induction de la cancérogenèse via l'activation du facteur de transcription NF-κB provoquée par le stress oxydatif. Le stress oxydatif induit l'activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription NF-κB normalement inactif dans le cytoplasme. Une fois activé, NF-κB migre dans le noyau cellulaire pour transactiver des gènes cibles et participe de la sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer [11].

La promotion du cancer est un processus pouvant se prolonger pendant plusieurs décennies au cours desquelles la cellule initiée se transforme en une cellule pré-néoplasique [12]. La promotion peut se produire spontanément ou être induite par un promoteur tumoral comme les lipides alimentaires, les hormones ou une inflammation (source élevée de production d'ERO). Les cellules transformées acquièrent une immortalité leur permettant une multiplication incontrôlable par les facteurs endogènes (les gènes suppresseurs de tumeurs), et deviennent des cellules dédifférencient et pré-néoplasiques ayant perdu leur fonction originale en adoptant de nouvelles propriétés leur permettant de se proliférer [12].

La phase de propagation ou progression du cancer est une étape au cours de laquelle les cellules pré-néoplasiques ayant échappées aux processus anti-tumoraux cellulaires vont évoluer en cellules néoplasiques ou cancéreuses [13]. La persistance du facteur causal et la suppression des protéines de

réparation de l'ADN endommagé par les radicaux libres renforce la cancérogenèse (ou oncogenèse). Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus environnants ou migrer vers d'autres organes et former des foyers secondaires appelés métastases [13].

3. Les Marqueurs biologiques d'un stress oxydatif et cancer

Des études ont montré que les patients souffrant de cancer présentaient un déficit en antioxydants en comparaison à des sujets sains [13-17]. Dans une étude portant sur 235 femmes américaines, des taux sanguins diminués en β -carotène, lycopène, rétinol et vitamine E ont été observés chez des sujets présentant une néoplasie intra épithéliale cervicale ou un cancer du cerveau, en comparaison à des sujets en bonne santé [13]. D'autres travaux ont mis en évidence la présence d'un statut antioxydant sanguin fortement altéré chez des patients atteints d'un cancer du poumon [14]. Des études épidémiologiques ont aussi montré, sans toutefois le démontrer de manière formelle, qu'il existe une association entre des taux sanguins faibles en antioxydants et un risque accru de développer un cancer [15]. Des chercheurs britanniques ont validé la méthode "Comet" qui permet de mesurer en routine des dommages oxydatifs au niveau de l'ADN de lymphocytes humains [16]. Ils ont pu ainsi observer que des ouvriers mis en contact tous les jours avec des produits carcinogènes dans une usine de traitement du caoutchouc présentaient une oxydation de leur ADN lymphocytaire de deux à trois fois plus élevée que celle du personnel purement administratif de cette même entreprise [17].

Les Antioxydants et la prévention du cancer

Si l'implication des espèces oxygénées réactives dans le développement du cancer est fondée, il serait dès lors logique de penser qu'une prévention de cette maladie puisse être apportée par la prise régulière d'antioxydants [18]. Expérimentalement, il est bien prouvé que les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant les ERO mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes suppresseurs de tumeur, en diminuant l'expression d'oncogènes ou en inhibant l'angiogenèse des tumeurs [17]. Des recherches sur la culture de cellules cancéreuses ont montré que le sélénium (un cofacteur de la glutathion peroxydase) diminue le nombre de mitoses de ces cellules. Les caroténoïdes (rétinol, β -carotène ou vitamine A) semblent agir en stimulant la différenciation cellulaire et en augmentant l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules néoplasiques. L'utilisation de la technique "Comet" a permis de montrer qu'un complément journalier

combiné de vitamine C (100mg), vitamine E (280mg) et de β -carotène (25mg) chez les hommes permettait au bout de 20 semaines de traitement, de diminuer significativement les dégâts oxydatifs de l'ADN lymphocytaire en comparaison à un groupe ne recevant aucun apport complémentaire en antioxydants [18]. Des études épidémiologiques suggèrent qu'une consommation de fruits et légumes riches en antioxydants est associée à une réduction du risque de développer différents types de cancers [19]. Dans une étude multicentrique randomisée en double-aveugle, des chercheurs américains ont récemment constaté une réduction de 63% des cas de cancer de la prostate, 58% des cas de cancer colorectal et 46% des cas de cancer du poumon chez des personnes prenant chaque jour une dose de 200 μ g de sélénium [20]. Tous ces différents résultats peuvent être influencés par le type de population étudiée par exemple les sujets fumeurs à haut risque, les sujets non-fumeurs à faible risque. Les résultats varient aussi en fonction de la différence dans les doses utilisées et le nombre d'antioxydants associés ainsi que la combinaison d'antioxydants utilisés [20].

4. Les sources d'antioxydants

Les antioxydants sont produits par l'organisme pour sa défense (voie endogène) et aussi apportés par les médicaments, les compléments alimentaires (les capsules de vitamines) et les aliments (voie exogène)

4.a- Les médicaments et les compléments alimentaires

Certains médicaments utilisés pour lutter contre un taux sanguin de cholestérol élevé, agiraient comme un antioxydant en supprimant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). La N-acétylcystéine agirait de manière significative dans la régénération d'un antioxydant connu: le glutathion [21]. Plusieurs agents thérapeutiques notamment l'anti hypertensifs, les bêta bloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont été évalués pour leurs propriétés antioxydantes [21].

4.b- La source alimentaire

Notre alimentation contient beaucoup d'antioxydants utilisés par l'organisme, notamment de la vitamine E, des caroténoïdes [22], les flavonoïdes [23] et autres. Certains exercent des activités anticancéreuses, antimicrobiennes, anticoagulantes, anti-inflammatoires et anti-virales [24], d'autres ont la capacité de piéger les EROs spécialement les anions superoxydes générés par les neutrophiles activés

mais aussi les radicaux hydroxyles [25]. Ils contribueraient de manière très significative à la prévention des maladies comme le cancer et les maladies cardiovasculaires [26].

Ces antioxydants sont entre autres :

***le sélénium** qui agit comme une coenzyme pour la glutathion peroxydase, enzyme antioxydant capable de réduire l'oxydation des lipides des membranes cellulaires. On le retrouve dans la viande, le poisson, et les céréales. Il est aussi efficace dans le traitement de l'arthrose;

***la vitamine E** (tocophérol) qui prévient la peroxydation des lipides membranaires *in vivo* en capturant les radicaux peroxydés. On le trouve dans les huiles végétales, les noix, les amandes, les graines, le lait, les œufs et les légumes à feuilles vertes ;

***le carotène** qui possède, outre l'activité pro vitaminique A, la capacité de capter l'oxygène singulet. Elle est présente dans les légumes verts, les épinards, les carottes, la papaye;

***la vitamine C** : un puissant réducteur important dans la régénération de la vitamine E. On la trouve dans les légumes, le chou, le persil, les agrumes, le kiwi.

***le glutathion** (sous forme réduite –SH) protège les globules rouges. C'est un tripeptide dispensable, formé à partir du glutamate, de la cystéine et de la glycine. Il possède un groupement SH libre sous sa forme réduite. Lorsqu'il est oxydé, il se lie avec un autre glutathion oxyde par un pont disulfure.

Les antioxydants assurent le maintien de l'état normal de la cellule en pigeant et en éliminant les radicaux libres [27, 28, 29].

5- Quelques aliments riches en antioxydants

La plante constitue une source importante de composés naturels à propriétés antioxydantes d'intérêt. Les mécanismes d'action sont divers: captage de l'oxygène singulet, désactivation et réduction des radicaux libres ou peroxydes, complexation d'ions et de métaux de transition. Les antioxydants naturels sont présents dans toutes les plantes et fruits [28, 29]. Ce sont Les flavonoïdes, les xanthines, les caroténoïdes, les dérivés d'acides phénoliques et les composés phénoliques, les tanins.

Certaines plantes et fruits sont particulièrement connus pour leur richesse en antioxydants. Nous citons dans cette revue certains fruits et légumes (figure 3) dont les photos ont été prises dans le petit marché Gbégamey de Cotonou au BENIN en décembre 2014. Ces différents fruits contiennent des

antioxydants ayant des effets bénéfiques sur la santé [30, 31] et des capacités de guérison selon la pharmacopée traditionnelle. Nous distinguons entre autres : (a) de la **tomate** qui contient comme antioxydant le lycopène, protégeant contre le cancer du pancréas, du sein, du col de l'utérus et de la prostate ; (b) **de la banane** contenant du manganèse qui protège les cellules du stress oxydatif ; (c) **des ananas** qui sont aussi très riches en manganèse permettant de lutter contre le cancer, l'arthrose et favorise la coagulation du sang ; (d) **des avocats** qui contiennent de la vitamine E, du tanin et des proanthocyanidine permettant de lutter contre les maladies cardio-vasculaires, et le cancer du côlon, et protègent les globules rouges contre le stress oxydatif ; (e) **des carottes** qui contiennent la bêta-carotène qui permet de rajeunir, de renforcer le système immunitaire et de lutter contre le cancer ; (f) **d'oignons** qui contiennent de la quercétine permettant de lutter contre les maladies cardio-vasculaires, le cancer de l'estomac, des intestins, de la prostate, du sein, du côlon et des ovaires ; (g) **de la mangue** qui contient de la vitamine C, et des polyphénols intervenant dans la prévention et le traitement du cancer gastro-intestinal et des maladies cardio-vasculaires ; (h) **de la pomme** qui contient des polyphénols permettant de baisser le taux du cholestérol dans le sang ; (i) **des pastèques** riches en lycopène et vitamine C qui permettent de lutter contre le cancer de la prostate et améliorent la fonction artérielle chez les hypertendus ; (j) **des oranges** riches en vitamine C permettant de lutter contre les maladies cardio-vasculaires, les inflammations et aussi le cancer ; (k) **des poivrons** contenant la quercétine qui prévient les maladies cardio-vasculaires et (l) **de la laitue** qui contient de la bêta-carotène et des composés phénoliques qui diminuent le taux de cholestérol et des triglycérides dans le sang et limitent aussi le risque du cancer du poumon et des maladies neurodégénératives.

Il a été rapporté la présence d'antioxydants comme les flavonoïdes en grande quantité dans le vin rouge et le thé [31].



Figure 3: Photographies de quelques fruits et légumes connus pour leur richesse en antioxydants. Photographies ont été prises dans le petit marché Gbgamey de cotonou, décembre 2014. **a:** tomates, **b:** bananes, **c:** ananas, **d:** avocats, **e:** carottes, **f:** oignons, **g:** mangues, **h:** pommes, **i:** pastèque, **j:** oranges, **k:** poivrons, **l:** laitues.

6. Conclusion

Il a été démontré à travers plusieurs travaux de recherche fondamentale et d'études épidémiologiques que le stress oxydatif est directement impliqué dans l'apparition de cancer. De ce fait, la consommation de vitamine, de fruits et légumes permettent de protéger l'ADN contre le stress oxydatif et par conséquent contre l'initiation du cancer.

7. Références Bibliographiques

1. Bray FA, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. The lancet Oncology; 13:790-801, 2012.

2. Gowri SS, Pavitha S, Vasantha K. Free radical scavenging capacity and antioxidant activity of young leaves and barks of *Acacia nilotica*(L.) DEL. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; 3: 160-164, 2011.
3. Sini KR, Sinha BN, Karpagavalli M. Determining the antioxidant activity of certain medicinal plants of Attapady, (Palakkad), India Using DPPH Assay. Current Botany; 1:13-17, 2010.
4. Dal-Ros S, Bronner C, Auger C, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenols improve an established aging-related endothelial dysfunction in the mesenteric artery of middle-aged rats: role of oxidative stress. Biochem.Biophys. Res. Commun; 419: 381-387, 2012.
5. Sini KR, Sinha BN, Karpagavalli M. Determining the antioxidant activity of certain medicinal plants of Attapady, (Palakkad), India Using DPPH Assay. Current Botany; 1: 13-17, 2010.
6. Patel RM, Patel NJ. In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research; 1:52-68, 2011.
7. Vernon A. Barnes and David W. Orme-Johnson, « Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease in Adolescents and Adults through the Transcendental Meditation® Program: A Research Review Update, Current Hypertension Review; 8:, 2012.
8. Hekimi S. Loin de ralentir le vieillissement, les antioxydants l'accélèrent M.Co, Recherche de université Mc Gill, Montréal, Science et Vie ; 1122 : 2011.
9. Gowri SS, Pavitha S, Vasantha K. Free radical scavenging capacity and antioxidant activity of young leaves and barks of *Acacia nilotica* (L. DEL. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; 3: 160-164, 2011.
10. He H, Zhao Y, Wang N, Zhang L, Wang C. 8- Hydroxy-2'- deoxyguanosine expression predicts outcome of esophageal cancer. Ann Diagn Pathol; 6: 326-8, 2014.
11. Murtas D, Piras F, Minerba L, Ugalde J, Floris C, Maxia C, Demurtas P, Perra MT, Sirigu P. Nuclear 8- hydroxyl- 2'- deoxyguanosine as survival biomarker in patients with cutaneous melanoma. Oncol Rep; 2:329-35,2010.
12. Weyemi U1, Caillou B, Talbot M, Ameziane-El-Hassani R, Lacroix L, Laget-Chevallier O, Al Ghuzlan A, Roos D, Bidart JM, Virion A, Schlumberger M, Dupuy C. Intracellular expression of

- reactive oxygen species-generating NADPH oxidase NOX4 in normal and cancer thyroid tissues. *Endocr Relat Cancer*; 17: 27-37, 2010.
13. Yarbrow CH, Wujcik D, Holmes Gobel B. *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Edition); 1:3-22, 2011.
 14. Ge XX1, Xing MY, Yu LF, Shen P . Carotenoid Intake and Esophageal cancer Risk : a Meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*; 3: 1911-1918 ,2013.
 15. SayinVI , Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo1 MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Science Translational Medicine*; 6: 221-15, 2014.
 16. Apostolou P, Toloudi M, Kourtidou E , Mimikakou G , Vlachou I. Chatziioannou M, Papasotiriou I. Use of the comet assay technique for quick and reliable prediction of in vitro response to chemotherapeutics in breast and colon cancer. *Journal of Biological research- theassa aloniki*; 14,2014.
 17. Young, Nutrient Data Laboratory, United States Department of Agriculture; 2010.
 18. Aldini G, Kyung Y, russel M. Biomarker for antioxidant defense and oxidative Damage. *Wiloy-Blackwell*; 363, 2012.
 19. Kadhum AAH, Al-Amiery AA, Musa AY, Mohamad AB. The antioxidantactivity of new coumarinderivatives. *International Journal of molecular Science*; 12: 5747-61, 2011 .
 20. Patel VR, Patel PR, Kajal SS. Antioxidant activity of some selected medicinal plants in Western region of India. *Advances in Biological Research*; 4: 23-26, 2010.
 21. Adedapo AA, Jimoh FO, Afolayan AJ, Masika PJ. Antioxidant properties of the methanol Eextracts of the leaves and stems of *CeltisAfricana*. *Records of Natural Products*; 3: 23, 2009.
 22. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta- analysis of prospective studies. *American Journal of clinical Nutrition*; 96:356-73, 2012.
 23. Badid N, Ahmed FZ, Merzouk H, Belbraouet S, Mokhtari N, Merzouk SA, Benhabib R, Hamzaoui D, Narce M. Oxidant/ antioxidant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol.Oncol.Res*; 16:159-167, 2010 .

24. Gacche RN, Jadhav SG. Antioxidant activities and cytotoxicity of selected coumarin derivatives. preliminary results of a structure-activity relationship study using computational tools. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*; 4:165-169, 2012.
25. Patel RM, Patel NJ. In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*;1:5 2-68, 2011.
26. Badid N. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. Thèse Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, Algérie; p 226, 2012.
27. Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druetne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, Briançon S, Galan P. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *Int J Cancer*;12:1875-81, 2010.
28. Lagnika L, Prodjinonto U, Attioua B, Sanni A: Chemical analysis, antimicrobial and antioxidant activities of eight extracts from *Schrankia leptocarpa* L. *African Journal of Biotechnology*; 11:13739-45, 2012.
29. Khodja IN, Auger C, Schini-Kerth V. Potential of polyphenol-rich products to improve aging-related endothelial dysfunction. 6th ISANH (International Society of Antioxidants in Nutrition and Health) congress on polyphenols applications, Paris Polyphenols 2012, clinical evidences 2012; polyphenols valorisation from fruits and vegetables waste”, Paris; 7-8, 2012.
30. Conan C, Diététicienne DE. Les bienfaits des antioxydants sur les radicaux libres. Etude SU.VI.MAX portant sur les effets des vitamines et minéraux antioxydants sur la prévention des maladies cardiaques, chroniques et sur le cancer, diligentée par l’INSERM, 2014.
31. Wojcik M, Burzynska-Pedziwiatr I, Wozniak LA. A review of natural and synthetic antioxidants important for health and longevity. *Curr Med Chem*; 17:3262-88, 2010.

JOURNAL DES SCIENCES DE LA SANTE ET DE NUTRITION (JSSN)

Editeur en chef : CAPO-CHICHI D. Callinice

Secrétaire Général : YAHOUEDDEHOU S. C. Modeste A.

Chargé de rédaction : HOUNKPE B. Wilfried

Chargés de communication auprès des médecins et des scientifiques : AGUIDA Blanche
ALLADAGBIN Jeanne, AMOUSSA A. Madjid O.

Chargé de communication multimédia : ADANHO Corynne, HOUNKPE Wilfried

Comité de lecture et de rédaction

- 1- CAPO-CHICHI D. Callinice (BENIN)
- 2- ADANHO Corynne (BRESIL)
- 3- CHENOU Francine (BRESIL)
- 4- HOUNKPE B. Wilfried (BRESIL)
- 5- YAHOUEDDEHOU S. C. Modeste A (BRESIL)
- 6- AGUIDA Blanche (FRANCE)

ADRESSE DE CONTACT

Email: journalsciencesantenutrition@gmail.com

Sites Web: <http://www.jsciencessantenutrition.blogspot.com/>

<http://JSSNutrition.wordpress.com>

Email: journalsciencesantenutrition@gmail.com

Dépôt légal N°6043 du 02 Mai 2012,

Bibliothèque nationale du Bénin, Porto-Novo, Bénin - ISSN : 1840-6963

Note aux lecteurs

Alimentez-vous qualitativement pour éviter la malnutrition et les maladies associées.

Bien se nourrir est la meilleure façon de rester en bonne santé.

Dr. Capo-chichi D. Callinice

Adresse de contact

Site Web: <http://www.jsciencessantenutrition.blogspot.com/>

Email: journalsciencesantenutrition@gmail.com

Dépôt légal N°6043 du 02 Mai 2012

Bibliothèque nationale du Bénin, Porto-Novo, Bénin

ISSN: 1840-6963