

Stress oxydatif et dommage sur le DNA au cours de l'infection à VIH, Rôle du Yaourt Probiotique dans la prévention.

| Kasamba Ilunga Éric ¹ | Balaka Ekwalinga Michel ¹ | Mulumba Kadiebwe David ³ |
Kalumba Kambote Athy⁴ | Ilunga Nikulu Julien ¹|Lungu Anzwal¹| Kalenga Muenze
Kayamba Prosper ¹ and | Malangu Mposhy Emmanuel Prosper ¹²|

1. Département des Sciences Biomédicales | Faculté de Médecine | Université de Lubumbashi | R D Congo

2. Faculté de Médecine Vétérinaire | Université de Lubumbashi | RD Congo

3. Département de Médecine Interne | Faculté de Médecine | Université de Lubumbashi, R D Congo |

4. Centre d'Excellence | Faculté de Médecine | Université de Lubumbashi | R D Congo |

Abstract: Le VIH-1 induit un stress oxydatif et des dommages à l'ADN dans les cellules infectées via de multiples mécanismes, notamment la protéine Tat virale. Ce dernier est présent dans le sang d'individus infectés, et peut y stimuler le stress oxydatif dans les cellules via la production de ROS mitochondriales qui dépendait du flux d'électrons inverse dans le complexe I de la chaîne respiratoire. Ainsi, le stress oxydatif induit par Tat, les dommages à l'ADN et les aberrations chromosomiques sont de nouveaux facteurs oncogènes favorisant la survenue des cancers chez les individus infectés par le VIH-1. Et la voie de réparation de l'excision de base est le mécanisme le plus important pour résister à de tels effets délétères. Pour étudier le rôle de la réparation de l'excision de la base dans l'infection à VIH, nous avons examiné les niveaux de 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxoG) en tant que marqueur des dommages oxydatifs à l'ADN et suivi son taux 48 semaines après supplémentation du yaourt. Les résultats ont montré que le niveau de 8-oxoG sont accrus chez les patients infectés par le VIH. Une thérapie antirétrovirale hautement active a induit une normalisation du niveau de 8-oxoG chez certains patients. La supplémentation en yaourt probiotique a réduit significativement le niveau de 8-oxoG et a permis un accroissement de la capacité à réparer les dommages oxydatifs à l'ADN chez les patients infectés par le VIH.

Mots Clés : VIH, Stress oxydatif, Probiotique.

Date of Submission: 10-01-2020

Date of Acceptance: 27-01-2020

I. Introduction

L'infection par le VIH augmente le processus de stress oxydatif et la thérapie combinée antirétrovirale augmente l'oxydation des protéines et le stress oxydatif préexistant et induit un déséquilibre dans l'homéostasie cellulaire en raison de la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de la détérioration des défenses cellulaires anti-oxydantes ; au cours de l'infection à VIH. Il entraîne des dommages moléculaires du fait de l'activité du Transactivateur de transcription (Tat) du VIH-1(1) qui influence l'état redox cellulaire par deux mécanismes; en diminuant les concentrations d'antioxydants notamment l'effondrement de l'expression du manganèse superoxyde dismutase (Mn-SOD) et celui de la teneur en glutathion cellulaire (GSH) en régulant à la baisse la glutathion synthétase (2-3). Et / ou en augmentant les niveaux d'oxydants. De plus, Tat peut induire la production de ROS dans plusieurs types de cellules (4,5). Tat contient également un domaine de transduction de protéines (PTD) qui permet à la protéine d'être sécrétée par des cellules infectées par le VIH-1 et d'entrer dans des cellules non infectées pour réguler l'expression du gène hôte (6,7) afin d'entraîner des pathologies associées au SIDA telles que le sarcome de Kaposi et la démence associée au VIH(7). Cet environnement inflammatoire / oxydatif soutenu, mène à un cercle vicieux, qui peut endommager les cellules épithéliales et stromales voisines saines et sur une longue période peut conduire à la cancérogenèse via la production d'une part des radicaux nitrosatifs, intermédiaires réactifs de l'oxygène et de l'azote, pouvant oxyder directement l'ADN ou interférer avec les mécanismes de réparation de l'ADN et susceptibles de réagir rapidement avec les protéines, les glucides et les lipides, ainsi qu'avec les produits dérivés et induire une perturbation élevée de l'homéostasie intracellulaire et intercellulaire, jusqu'à la mutation de l'ADN. (8) qui seront à l'origine d'une instabilité du génome ; dont la finalité est une prolifération cellulaire (9) et d'autre part de HO- majoritairement généré au voisinage des acides nucléiques, réagissant avec les bases par leur oxydation surtout avec la guanine par son plus faible potentiel redox, elle est la cible privilégiée des radicaux oxygénés qui la convertissent en 8-oxoguanine (8-oxo-G) capable de s'appareiller avec l'adénosine (A) à la place de la cytosine (C), et

induisant ainsi à une conversion des bases GC en AT lors de la réplication de l'ADN et à l'apparition de mutations(10)

Le but de cette étude était d'évaluer les propriétés antigénotoxiques, antimutagènes et anti carcinogènes du Yaourt probiotique, en réponse à des dommages causés par l'inflammation et le stress oxydatif chez les personnes vivants avec le VIH sous thérapie antirétrovirale.

II. Méthodes

Une randomisation simple 1:1, sélectionnant 229 patients séropositifs sous TARV, dont seuls 178 élus et inclus dans l'étude en raison de 141 sous Bras Efavirens (68 sous TARV et 73 sous TARV+Yaourt probiotique) et 37 sous LPV/r (18 sous TARV et 19 TARV+Yaourt probiotique) combiné au Ténofovir (TDF) et Lamuvidine (3TC),selon les critères suivants : consentement éclairé écrit, âge ≥ 18 ans, patient sous traitement Antirétroviraux depuis plus de six mois, Répondre aux critères suivants , test de grossesse négatif à la visite de sélection (♀ en âge de procréer) et les critères de non inclusion sont définis comme suit : présence des Anomalies de laboratoire de grade 4 à la visite de sélection, ALT ou AST > 3X la limite sup de la normale, Hémoglobine < 8,5 g % (♀), <9,0g % (♂), clearance de la créatinine estimée < 50ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault suspicion de TBC à la Radio X thorax. Et suivi pendant 48 semaines.

Les paramètres d'intérêt ont été les suivants sont : le dosage de la 8-oxoguanine dont l'analyse dans le sang (lymphocytes) est utilisée pour détecter l'effet du stress oxydant sur l'ADN. Le 8-OHdG a été mesuré avec le kit ELISA Compétitif de kit StressMarq Biosciences pouvant les échantillons tels que l'urine, la culture cellulaire, le plasma et la salive. Il est à noter que l'anticorps OH-d G utilisé dans le test fixe à la fois le 8-OH-d G libre et le 8-OH-d G incorporé à l'ADN. Comme des échantillons complexes tels que le plasma, les lysats cellulaires et les tissus sont composés de mélanges de fragments d'ADN et de 8-OH-d G libres Le test est basé sur la compétition entre la 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG) et un conjugué 8-OHdG-acétylcholinestérase (AChE) (8-OHdG Tracer) pour une quantité limitée d'anticorps monoclonal 8-OH-dG. Parce que la concentration de 8-OH-d G Tracer est maintenue constante tandis que la concentration de 8-OH-d G varie, la quantité de 8-OH-d G Tracer qui est capable de se lier au 8-OH-d G Monoclonal L'anticorps sera inversement proportionnel à la concentration de 8-OH-d G dans le puits.

Les données collectées à l'inclusion, en semaines 24 et 48 ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info version 7.2.2.2, et Excel 2

III. Résultats Et Discussion

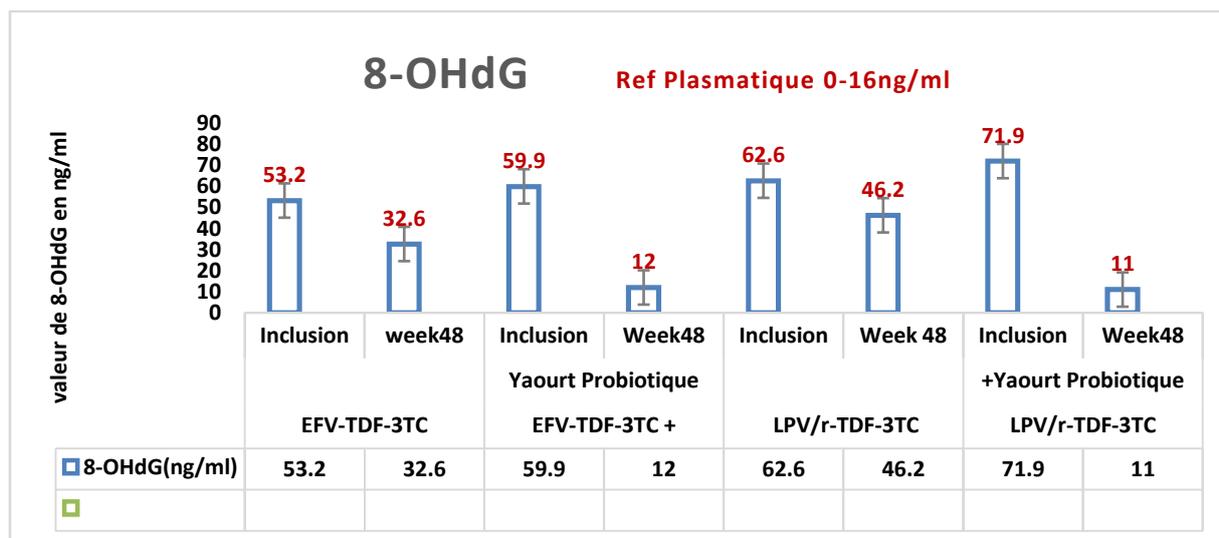


Fig 1 Evolution du taux de 8-OH-dG

Cette figure , montre à l'inclusion par le taux de 8-OHdG, une augmentation du niveau de dommage à l'ADN oxydatif par rapport à la référence(0-16ng/ml), observation faite aussi parKolgiri V, Vidya Nagar et Patil V dans leur étude sur Association du syndrome métabolique et des dommages à l'ADN oxydant chez les patients atteints du VIH / SIDA , leur résultats ont démontré que les dommages à l'ADN oxydant étaient significativement plus élevés chez les patients séropositifs pour le VIH avec un Traitement Anti Rétroviral(TAR) de deuxième ligne et un TAR de première ligne que chez les patients naïfs de TAR(11) . Cette augmentation est la conséquence non seulement de effets directs des ROS, généralement attribués à des concentrations élevées sur le site des dommages, comprennent des ruptures de brins d'ADN, des mutations

punctuelles, une réticulation d'ADN aberrante et des mutations dans les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, favorisant ainsi la transformation néoplasique (12, 13), mais, aussi du fait de l'inflammation chronique est induite par des facteurs biologiques, chimiques et physiques et est à son tour associée à un risque accru de plusieurs cancers humains (14). Car en effet Au cours de l'inflammation, les mastocytes et les leucocytes sont recrutés sur le site des dommages, ce qui conduit à une «explosion respiratoire» due à une absorption accrue d'oxygène, et donc à une libération et une accumulation accrues de ROS au site des dommages (12, 15).Ainsi, l'inflammation chronique, telle l'infection à VIH se comporte comme un «tueur secret» pour des maladies telles que le cancer (16).

Ces valeurs diminuent après 48 semaine se suivi, et demeurent au-dessus du seuil de référence chez les patients sous thérapie antirétrovirale uniquement alors que sous yaourt probiotique, elles sont en deçà de la valeur de référence. Ce qui traduit à la fois un effet antioxydant du yaourt probiotique (17,18) et un effet préventif des dommages à l'ADN (19). Cette observation est aussi celle de Sah et al qui dans leur étude, ont démontré non seulement l'activité antioxydante et antimutagène du yaourt probiotique (20,21), ils les ont aussi associée à la capacité protéolytique des bactéries lactiques : dont *Lactobacillus acidophilus* (22,23)

En rapport avec la Thérapie antirétrovirale et la supplémentation en yaourt probiotique nous observons que le niveau élevés de 8-OHdG à l'inclusion avec des observons des valeurs au quadruple de la référence en dépit du traitement Antirétroviral depuis plus de six mois. En effet, en République Démocratique du Congo, toutes lignes comprennent les Analogues Nucléotidique essentiellement les Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse soit TDF+3TC+EFV ou AZT/TDF+3TC+LPV/r selon que l'on est en première ligne ou la seconde ligne(24). Les Analogues Nucléosidiques sont utilisés dans le traitement du cancer et des infections virales, ils inhibent la réplication du génome viral, mais à des concentrations élevées, ils induisent une réponse au dommage de l'ADN dans les cellules. (25,26) Cette réponse est liée à la mobilisation du système de réparation de l'ADN cellulaire pour éliminer les Analogues Nucléosidiques, qui sont incorporés dans l'ADN génomique de l'hôte. Les Analogues Nucléosidiques affectent également l'activité de la télomérase et induisent la production de Radicaux Oxygénés Sulfurés, conduisant à d'autres dommages à l'ADN. Les cellules dont la réponse au dommage de l'ADN est compromise devraient afficher un niveau accru de dommages à l'ADN résultant d'une réparation inefficace de l'ADN des lésions produites par les Analogues Nucléosidique. (27). Par leur vertu, le traitement Antirétroviral associé à une supplémentation en yaourt probiotique réduit significativement le niveau de dommage de l'ADN à des valeurs inférieures à celle du seuil de référence ; cette situation est le résultat de l'action de peptides biologiquement actifs, qui sont produits par les bactéries responsables de la fermentation. Parmi ces peptides, les sphingolipides ont des propriétés anticancérigènes et antimicrobiennes et les peptides bioactifs présentent des propriétés anti-oxydantes, anti-oxydantes et anti-inflammatoires (28) et ces propriétés dépendent, non seulement, des micro-organismes présents dans ces aliments. Parmi ceux-ci figurent les organismes de culture de démarrage du yogourt *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus* (29), bactéries isolées du yaourt probiotique qui a servi de supplémentation comme démontré dans l'une de nos précédentes études(22). Mais, beaucoup plus de la proto- coopération entre *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* s'appuie sur les échanges de métabolites qui accélèrent l'acidification pendant la fermentation du yaourt (30) et induisent d'autres actions bénéfiques exercées par les cultures de yaourt, non liées à la digestion du lactose dont la modulation immunitaire intestinale (31,32) ainsi que l'amélioration du profil en vitamine B chez l'adulte (33, 34) et maintien enfin l'intégrité de la barrière intestinale (35)

Tableau 1 : Prévalence du syndrome métabolique et des dommages à l'ADN parmi les groupes

	8-OHdG				Association			Charge virale (CV)		CD4 S48
	Inclusion		Semaine 48		OR	Khi	pvalue	CV±SD (log copies)	Inclusion S48	
	Patients Avec 8-OH-dG ≤ 16ng/ml	Patients Avec 8-OH-dG > 16ng/ml	Patients Avec 8-OH-dG ≤ 16ng/ml	Patients Avec 8-OH-dG > 16ng/ml						
EFV-TDF-3TC	10	58(85.29 %)	15	37(71.15%)	2.35 (0.95-5.78)	3.57	0.058	2,17 (0-4,6)	TND	362
EFV-TDF-3TC+Yaourt Probiotique	17	56(76.71 %)	66	1(1.49 %)	217.41 (28.04-685.49)	81.89	0.00	3,21 (0-5,2)	TND	695
LPV/R-TDF-3TC	2	16(88.88 %)	5	5(50%)	8.00 (1.16-57.72)	5.18	0.022	2,17 (0-4,6)	TND	126
LPV/R-TDF-3TC+Yaourt Probiotique	2	17(89.47 %)	16	0(0%)	Ind	28,48	0.00			442

Le 8-OHdG, marqueur intéressant de stress oxydatif, exprimant un risque plus élevé de développer à terme un cancer (36), est à niveau élevé chez tous les patients à l'inclusion de notre étude, et après avoir évalué les effets de la thérapie antirétrovirale seule ou en supplémentation en yaourt probiotique, le tableau 1 nous montre que tous les patients n'avaient pas de valeur de 8-OHdG supérieure au seuil de référence. Nous constatons ce pendant que :

Sous EFV-TDF-3TC 85.29% des patients ont un taux de 8-OHdG supérieur au seuil de référence à l'inclusion contre 71.15% 48 après semaines de suivi avec $p=0,58$. Alors que sous EFV-TDF-3TC+Yaourt Probiotique, seuls 1.49% des patients ont leur taux plasmatique en 8-OHdG supérieur au seuil contre 76.71% à l'inclusion avec $p<<<< 0.00$, un OR 217.41 (28.04-685.49) et Khi carré de Pearson 81.89

Sous LPV/r-TDF-3TC 888.88% des patients ont un taux de 8-OHdG supérieur au seuil de référence à l'inclusion contre 50% 48 après semaines de suivi avec $p=0,022$. Alors que sous LPV/r-TDF-3TC+Yaourt Probiotique, seuls 0% des patients ont leur taux plasmatique en 8-OHdG supérieur au seuil contre 89.47% à l'inclusion avec $p<<<< 0.00$ avec OR indéterminé et Khi carré de Pearson de 27.83

De ce qui précède, il convient de constater que les patients sous thérapie antirétrovirale courent un risque important de faire un cancer, vu le niveau élevé du 8-OHdG ; en effet, des études ont observé que l'initiation immédiate aux Antirétroviraux réduit considérablement le risque de cancer (37) et d'autres encore, notamment Lesley S et al ont estimé que la suppression virale sous thérapie antirétrovirale à long terme peut contribuer à la prévention du cancer(38), de même l'équipe de Robert Dubrow étudiant l'associations du nombre de lymphocytes T CD4+, de la charge virale d'ARN du VIH-1 et du traitement antirétroviral avec le risque de sarcome de Kaposi chez les personnes infectées par le VIH aux États-Unis et au Canada, a constaté une relation très significative entre la mesure de la charge virale, celle de CD4 et le risque de Sarcome Kaposi et cela sans aucune preuve d'activité anti-sarcome de Kaposi directe du Traitement Antirétroviral, indépendamment du nombre de CD4 et de la Charge virale et qu'après près ajustement l'équipe n'a pas détecté d'association indépendante entre l'utilisation du TAR et le risque de Sarcome de Kaposi(39), même observation faite par Semeere AS et al (40) ainsi que Franceschi S et al (41) qui ont aussi constaté que l'incidence de Sarcome de Kaposi a fortement diminué au cours des premiers mois après l'initiation de la multi thérapie, Bien que ayant fait le même constat, Dittmer DP et al (42) ont constaté que bien que l'incidence de Sarcome de Kaposi ait été réduite dans les pays développés depuis l'introduction du traitement antirétroviral hautement actif, son incidence est toujours nettement accrue chez les patients infectés par le VIH dans les régions riches en ressources du monde et constitue une complication majeure chez les personnes infectées par le VIH en Afrique subsaharienne. Ces observations confirment nos résultats obtenus chez les patients sous thérapie Antirétrovirale. Dans ce groupe, nous avons observé une diminution du nombre des patients avec 8-OHdG au-dessus du seuil est resté assez représenté malgré l'amélioration du taux de CD4 et la suppression de la charge virale.

Sous traitement Antirétroviral avec supplémentation en yaourt probiotique, nous constatons la quasi-totalité de nos patients une diminution significative du marqueur de risque de cancer le 8OHdG par rapport aux valeurs initiales et cette diminution demeure à taux inférieur du seuil acceptable. Ce qui traduit un effet anti mutagène ou anti cancérigène du yaourt probiotique(21)(43) dont les propédeutiques ont été soupçonnées par Biffi A et al(44) dans leur étude sur l'effet antiprolifératif du lait fermenté sur la croissance d'une lignée cellulaire de cancer du sein humain, ils ont estimé a présence d'un composé soluble ex novo produit par des bactéries d'acide lactique pendant la fermentation du lait ou la transformation microbienne de certains composants du lait sous une forme biologiquement active serait responsable de l'inhibition de la croissance induite par tous les laits fermentés. C'est ainsi que Dos Reis SA et al(45), dans leur étude sur la revue des mécanismes des actions probiotiques dans la prévention du cancer colorectal, le yaourt probiotique agit par "la modification de la composition du microbiote intestinal, les changements de l'activité métabolique du microbiote, la liaison et la dégradation des composés cancérigènes présents dans la lumière intestinale, la production de composés à activité anti carcinogène, l'immunomodulation, l'amélioration de la barrière intestinale, les changements dans la physiologie de l'hôte, inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses". Kahouli I et al (46) ajoutent que les bactéries probiotiques sélectionnées et leurs métabolites ont été utilisés pour favoriser la différenciation cellulaire et réduire les dommages à l'ADN. Il s'agit principalement de *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, combinaison bactérienne qui agit activement à la réduction du risque de cancer colorectal était corrélée à une consommation accrue de yaourt (en particulier chez les humains) (47-49).

IV. Conclusion

Le VIH lors de réplication stimulée par le tat induit de dommage du DNA non seulement dans les lymphocytes, mais aussi dans les cellules proches, une fois accumulé dans les cellules et qu'une fois les mécanismes de réparation obsolètes, il induit une mutation par changement de bases susceptible de commencer un processus néoplasique. Nous avons évalué ce processus par le dosage du 8-OHdG qui est un marqueur

majeur du dommage du DNA et nos résultats montrent, en effet, un niveau élevé de 8-OHdG pour l'ensemble des patients et les valeurs sont restées au-dessus de la référence pour les patients suivis sous Traitement antirétroviral, qui plus est, le risque accru de la survenue des cancers demeure en dépit du traitement antirétroviral efficace, l'amélioration du taux de CD4 et la suppression virale. La supplémentation en yaourt probiotique au Traitement antirétroviral, réduit très significativement le niveau de 8-OHdG présageant ainsi une diminution sensible du risque de survenue des cancers et cela quelle que soit la ligne thérapeutique.

Bibliographie

- [1]. Arp J, Rieder MJ, Urquhart B, Freeman D, Tucker MJ, Krizova A, Lehmann D, Dekaban GA. Hypersensitivity of HIV-1-infected cells to reactive sulfonamide metabolites correlated to expression of the HIV-1 viral protein tat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 314:1218–1225. doi: 10.1124/jpet.105.085050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [2]. Choi J, Liu RM, Kundu RK, Sangiorgi F, Wu W, Maxson R, Forman HJ. Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 tat-transgenic mice. *J Biol Chem.* 2000; 275:3693–3698. doi: 10.1074/jbc.275.5.3693. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [3]. Westendorp MO, Shatrov VA, Schulze-Osthoff K, Frank R, Kraft M, Los M, Krammer PH, Droge W, Lehmann V. HIV-1 tat potentiates TNF-induced NF-kappa B activation and cytotoxicity by altering the cellular redox state. *EMBO J.* 1995; 14:546–554. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [4]. Gulow K, Kaminski M, Darvas K, Suss D, Li-Weber M, Krammer PH. HIV-1 trans-activator of transcription substitutes for oxidative signaling in activation-induced T cell death. *J Immunol.* 2005; 174:5249–5260. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [5]. Turchan-Cholewo J, Dimayuga FO, Gupta S, Keller JN, Knapp PE, Hauser KF, Bruce-Keller AJ. Morphine and HIV-tat increase microglial-free radical production and oxidative stress: possible role in cytokine regulation. *J Neurochem.* 2009; 108:202–215. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05756.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [6]. Romani B, Engelbrecht S, Glashoff RH. Functions of tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol.* 2010; 91:1–12. doi: 10.1099/vir.0.016303-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [7]. Huigen MC, Kamp W, Nottet HS. Multiple effects of HIV-1 trans-activator protein on the pathogenesis of HIV-1 infection. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34:57–66. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01282.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [8]. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121:2381–2386. [PubMed: 17893868]
- [9]. Visconti R, Grieco D. New insights on oxidative stress in cancer. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12:240–245.
- [10]. Imlay, J. A. (2003). "Pathways of oxidative damage." *Annual Review of Microbiology* 57: 395–418.
- [11]. Kolgiri V, Nagar V, Patil V. Association of Metabolic Syndrome and Oxidative DNA Damage in HIV/AIDS Patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry : Ijcb.* 2018 Jul;33(3):273-281. DOI: 10.1007/s12291-017-0670-5.
- [12]. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276–285.[PubMed: 12671666]
- [13]. Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee CW, Pang B, Borenshtein D, Rickman BH, Rogers AB, Moroski-Erkul CA, McFaline JL, Schauer DB, Dedon PC, Fox JG, Samson LD. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008;118:2516–2525. [PubMed: 18521188]
- [14]. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:499–510. [PubMed: 16909291].
- [15]. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 2008;659:15–30.[PubMed: 18485806]
- [16]. Simone Reuter, Subash C. Gupta, Madan M. Chaturvedi, and Bharat B. Aggarwal. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010 December 1; 49(11): 1603–1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- [17]. Anthony Fardet. Le pouvoir antioxydant des produits laitiers une propriété méconnue de leur potentiel protecteur. INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, & Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine. Numéro 155 MARS – AVRIL 2017
- [18]. Kasamba Ilunga Eric, Balaka Ekwalanga Michel, Mulumba Kadiebwé David, Kalumba Kambote Athy, Ilunga Nikulu Julian, Lungu Anzwal, Kalenga Mwenze Kayamba Prosper, Malangu Mposhy Emmanuel Prosper, "Effect of Probiotic Yogurt Supplementation on Intestinal Inflammation and Oxidative Stress in HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy: Randomized Controlled Trials in 24 and 48 Weeks", *International Journal of Science and Research (IJSR)*, https://www.ijsr.net/archive/v8i12/show_abstract.php?id=ART20203224, Volume 8 Issue 12, December 2019, 365 – 373
- [19]. Limeiras SM, Ogo FM, Genes LA, Carreira CM, Oliveira EJ, Pessatto LR, Neves SC, Pesarini JR1,2,3, Schweich LC, Silva RA, Cantero WB, Antonioli-Silva AC, Oliveira RJ. Prevention of DNA damage and anticancer activity of Activia® in a preclinical model. *Genet Mol Res.* 2017 March 22; 16 (1). doi: 10.4238 / gmr16019492.
- [20]. Sah BN, Vasiljevic T, McKechnie S, Donkor ON. Effect of refrigerated storage on probiotic viability as well as on the production and stability of antimutagenic and antioxidant peptides in yogurt with pineapple peel. *J Dairy Sci.* September 2015; 98 (9): 5905-16. doi: 10.3168 / jds.2015-9450. Epub 2015 July 2.
- [21]. Sah BN1, Vasiljevic T1, McKechnie S2, Donkor ON3. Effect of probiotics on the antioxidant and antimutagenic activities of crude peptide extract of yogurt. *Food Chem.* August 1, 2014; 156: 264-70. doi: 10.1016 / j.foodchem.2014.01.105. Epub 2014 February 7.
- [22]. Kasamba Ilunga Eric, Ekwalanga Balaka Michel, Ilunga Nikulu Julian, Kalenga Mwenze Kayamba Prosper, and Malangu Mposhy Emmanuel Prosper. PERCEPTION ET QUALITÉ PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DU YAOURT PROBIOTIQUE FABRIQUE ET COMMERCIALISE A LUBUMBASHI. *American Am. J. innov. res. appl. sci.* 2019; 9(1):85-91.
- [23]. Programme National De Lutte Contre Le Sida Et Les Ist, Guide De Prise En Charge Intégrée Du Vih En République Démocratique Du Congo, Version Révisée Septembre 2016, pp 48.
- [24]. Sald B, Sampath D, Plunkett W. Nucleoside analogs: molecular mechanisms signaling cell death. *Oncogene* 2008; 27:6522-37; PMID:18955977; <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2008.316> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
- [25]. Olivero OA. Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environ Mol Mutagen* 2007; 48:215-23; PMID:16395695; <http://dx.doi.org/10.1002/em.20195> [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
- [26]. Sutliff RL, Dikalov S, Weiss D, Parker J, Raidel S, Racine AK, Russ R, Haase CP, Taylor WR, Lewis W. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse altèrent la relaxation dépendante de l'endothélium en augmentant le superoxyde. *Suis J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 ; 283: H2363 - 70 ; PMID: 12388299 ; <http://dx.doi.org/10.1152 / ajpheart.00151.2002> [Crossref] , [PubMed] , [Web of Science ®] , [Google Scholar]

- [27]. Nevin Şanlıer, Büşra Başar Gökçen & Aybüke Ceyhan Sezgin (2019) Health benefits of fermented foods, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59:3, 506-527, DOI: 10.1080/10408398.2017.1383355
- [28]. Car Reen Kok, Robert Hutkins, Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria, *Nutrition Reviews*, Volume 76, Issue Supplement_1, December 2018, Pages 4–15, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nyy056>
- [29]. Yamauchi R., Maguin E., Horiuchi H., Hosokawa M., Sasaki Y. The critical role of urease in yogurt fermentation with various combinations of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* (2019) *Journal of Dairy Science*, 102 (2) , pp. 1033-1043.
- [30]. Kano H, Kita J, Makino S, Ikegami S, Itoh H. Oral administration of *Lactobacillus delbrueckii* subspecies *bulgaricus* OLL1073R-1 suppresses inflammation by decreasing interleukin-6 responses in a murine model of atopic dermatitis. *J Dairy Sci* 2013;96:3525–34.
- [31]. Nagai T, Makino S, Ikegami S, Itoh H, Yamada H. Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 2011;11:2246–50.
- [32]. Fabian E, Majchrzak D, Dieminger B, Meyer E, Elmadfa I. Influence of probiotic and conventional yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in young healthy women. *Ann Nutr Metab* 2008;52:29–36.
- [33]. Elmadfa I, Heinzle C, Majchrzak D, Foissy H. Influence of a probiotic yoghurt on the status of vitamins B(1), B(2) and B(6) in the healthy adult human. *Ann Nutr Metab* 2001; 45:13–8.
- [34]. Zhai Z, Wang J, Huang B, Yin S. Low-fat yogurt alleviates the pro-inflammatory cytokine IL-1 β -induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *J Dairy Sci*. 2019 Feb; 102(2):976-984. doi: 10.3168/jds.2018-15226. Epub 2018 Dec 20.
- [35]. http://www.stress-oxydatif.com/stress_oxydatif/lire_un_bilan/oxyscale/8_ohdg.shtml, Dernière mise à jour le 17/11/2009, Cliniques & EHPAD | Plan du site | Informations légales | © GE Santé Communication 2006-2020 ; le 03-01-2020
- [36]. Ivaro H. Borges, Jacqueline Neuhaus, Abdel G. Babiker, Keith Henry, Mamta K. Jain, Adrian Palfreeman, Peter Mugenyi, Pere Domingo, Christian Hoffmann, Tim R. H. Read, Sanjay Pujari, Michael Meulbroek, Margaret Johnson, Timothy Wilkin, Ronald Mitsuyasu. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 15; 63(12): 1668–1676. Published online 2016 Sep 8. doi: 10.1093/cid/ciw621
- [37]. Lesley S. Park, PhD, MPH, Janet P. Tate, ScD, MPH, Keith Sigel, MD, MPH, Sheldon T. Brown, MD, Kristina Crothers, MD, Cynthia Gibert, MD, Matthew Bidwell Goetz, MD, David Rimland, MD, Maria C. Rodriguez-Barradas, MD, Roger J. Bedimo, MD, Amy C. Justice, MD, PhD, and Robert Dubrow, MD, PhD. Viral suppression is associated with lower AIDS-defining and non-AIDS-defining cancer incidence in HIV-infected Veterans.
- [38]. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association du nombre de lymphocytes T CD4 +, de la charge virale d'ARN du VIH-1 et de la thérapie antirétrovirale au risque de sarcome de Kaposi chez les personnes infectées par le VIH aux États-Unis et au Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr* . 2017; 75 (4): 382–390. doi: 10.1097 / QAI.0000000000001394
- [39]. Semeere AS1, Busakhala N, Martin JN Impact of antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma in resource-rich and resource-limited settings. *Curr Opin Oncol*. 2012 Sep;24(5):522-30. doi: 10.1097/CCO.0b013e328335e14b.
- [40]. Franceschi, S et al. "Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy." *British journal of cancer* vol. 99,5 (2008): 800-4. doi:10.1038/sj.bjc.6604520
- [41]. Dittmer DP, Krown SE. Thérapie ciblée pour le sarcome de Kaposi et l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi. *Curr Opin Oncol* . 2007; 19 (5): 452–457. doi: 10.1097 / CCO.0b013e3281eb8ea7
- [42]. : Hassan Z (2019) Anti-cancer and Biotherapeutic Potentials of Probiotic Bacteria. *J Cancer Sci Ther* 11: 009-013. doi: 10.4172/1948-5956.1000575
- [43]. Dos Reis SA, da Conceição LL, Siqueira NP, Rosa DD, da Silva LL, Peluzio MD. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res*. 2017 Jan;37:1-19. doi:10.1016/j.nutres.2016.11.009. Epub 2016 Nov 23
- [44]. Biffi A1, Coradini D, Larsen R, Riva L, Di Fronzo G . Antiproliferative effect of fermented milk on the growth of a human breast cancer cell line. *Nutr Cancer*. 1997;28(1):93-9. DOI: 10.1080/01635589709514558
- [45]. Kahouli I, Tomaro-Duchesneau C., Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *J. Med. Microbiol*. 2013;62:1107–1123. doi: 10.1099/jmm.0.048975-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [46]. Pala V., Sieri S., Berrino F., Vineis P., Sacerdote C., Palli D., Masala G., Panico S., Mattiello A., Tumino R., et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer*. 2011;129:2712–2719. doi: 10.1002/ijc.26193. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [47]. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria - Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) - Organisation mondiale de la santé (WHO), Octobre 2001.
- [48]. "Recommandation pratique - Probiotiques et prébiotiques", Organisation mondiale de Gastroentérologie (WGO), mai 2008,

Kasamba Ilunga Éric, et.al. "Stress oxydatif et dommage sur le DNA au cours de l'infection à VIH, Rôle du Yaourt Probiotique dans la prévention." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 15(1), (2020): pp. 51-56.