



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2020

Thèse N°: 55

**ACTIVITE ANTIOXYDANTE, METABOLISME DES
COMPOSANTS POLYPHENOLIQUES ET
MÉTHODES D'ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

Par

Monsieur Ihab MARZOUK

Né le 28/07/1994 à Tanger

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots clés : Antioxydants, Polyphénols, Radicaux libres, Pathologies, Mécanismes de défense

Membres de jury :

Monsieur Houssine BALOUCH

Professeur de Biochimie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Sara AOUI

Professeur de Biochimie

Président

Juge

Juge

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS
MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie –Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne

Radiologie

Médecine Interne -Doyen de la FMPR

Neurologie

Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation- Doyen de
FMPO

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef

Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- Dir. du Centre National
PV Rabat

Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
	<u><i>Doyen de la FMPA</i></u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <u><i>Directeur du CHIS</i></u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie - Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie - Obstétrique
Pr. ŞENOUCI Karima	Dermatologie
<u>Mars 1994</u>	
Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <u><i>Inspecteur du SSM</i></u>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
<u>Mars 1995</u>	
Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie Génétique
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Réanimation Médicale
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Chirurgie
<u>Décembre 1996</u>	
Pr. BELKACEM Rachid	Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie <u><i>Directeur HMI Mohammed</i></u>
	<u>V</u>
<u>Novembre 1997</u>	
Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
* Enseignants Militaires	

Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie <u>Directeur Hôp. Arrazi Salé</u>
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
<u>Novembre 1998</u>	
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
<u>Janvier 2000</u>	
Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie <u>Directeur Hôp. My Youssef</u>
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumophtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
<u>Novembre 2000</u>	
Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Directeur Hôp. Cheikh Zaid</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
<u>Décembre 2001</u>	
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - <u>Directeur Hôp. d'Enfants</u>
	<u>Rabat</u>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D</u>
	<u>chargé Aff Acad. Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
	Anatomie Pathologique
	Urologie
	Cardiologie
	Gastro-Entérologie
	Biochimie-Chimie
	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
	Dermatologie
	Gastro-Entérologie
	Anatomie Pathologique
	Chirurgie Générale
	Pédiatrie
	Chirurgie Pédiatrique
	Dermatologie
	Gynécologie Obstétrique
	Ophthalmologie
	Traumatologie Orthopédie
	Pédiatrie
	Gynécologie Obstétrique
	Oto-Rhino-Laryngologie
	Chirurgie Générale
	Anesthésie Réanimation
	Pédiatrie
	Chirurgie Générale
	Ophthalmologie
	Anatomie Pathologique
	Oto-Rhino-Laryngologie
	Gastro-Entérologie
	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAQURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

* Enseignants Militaires

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *	Ophthalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie
<u>Janvier 2005</u>	
Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
	Rhumatologie <i>Directeur Hôp. Al Ayachi</i>
	<i>Salé</i>
Pr. BAHIRI Rachid	Pédiatrie
Pr. BARKAT Amina	Cardiologie
Pr. BENYASS Aatif	Biophysique
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HAJJI Leila	Pédiatrie
Pr. HESSISSEN Leila	Radiologie
Pr. JIDAL Mohamed*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Parasitologie
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. SBIHI Souad	Gynécologie Obstétrique
Pr. ZERAIDI Najia	
<u>AVRIL 2006</u>	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. <i>Directeur</i>
	<i>Hôpital Ibn Sina Mé</i>
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie

* Enseignants Militaires

Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
<u>Octobre 2007</u>	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. MRANI Saad *	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra	Biochimie chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie

* Enseignants Militaires

Pr. TOUATI Zakia

Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Pr. BELYAMANI Lahcen
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountasşir*	Chirurgie Générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique
<u>Décembre 2010</u>	
Pr.ZNATI Kaoutar	
<u>Mai 2012</u>	
Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRIŞSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophthysiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie
<u>Février 2013</u>	
Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie – Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie Informatique
Pr. BENNANA Ahmed*	Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation

* Enseignants Militaires

Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah	Urologie
Pr. JEAIDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génycologie-Obstétrique
Pr. LEMNOUER Abdelhay*	Microbiologie
Pr. MAKRAM Sanaa *	Pharmacologie
Pr. OULAHYANE Rachid*	Chirurgie Pédiatrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV

* Enseignants Militaires

Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Généco-gynécologie-Obstétrique
<u>DECEMBRE 2014</u>	
Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
<u>AOUT 2015</u>	
Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie
<u>PROFESSEURS AGREGES:</u>	
<u>JANVIER 2016</u>	
Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L
<u>JUIN 2017</u>	
Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie
<u>NOVEMBRE 2018</u>	
Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rjae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES :

Pr. ABOUDRAR Saadia	
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Physiologie
Pr. ALAOUI KATIM	Biochimie chimie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Pharmacologie
Pr. ANSAR M'hammed	Histologie-Embryologie
	Chimie Organique et Pharmacie
Pr .BARKIYOU Malika	Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Histologie-Embryologie
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Génétique Humaine
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Biochimie chimie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Physiologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Pharmacologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Biologie
Pr. REDHA Ahlam	Chimie Organique
Pr. TOUATI Driss	Chimie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacognosie
	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources
Humaines FMPR

* Enseignants Militaires

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سَهَابُكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة

الآية 31





Remerciements

A ALLAH

Au bon Dieu tout puissant

Qui m'a inspiré,

Qui m'a guidé dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenu Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A ma mère

A mon père

A mon frère

Source de toutes qui m'ont été nécessaires pour réaliser ce travail.

*C'est avant tout grâce à notre Institution Université Mohammed V, à sa tête
Monsieur le Doyen de la Faculté des Sciences de Rabat, que la réalisation de
mes recherches a pu être effectuée.*



Dédicaces

A ma très chère mère

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à Allah puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Allah m'aider pour rendre un peu de ce que tu m'as donné.

Puisse Allah t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense reconnaissance que j'ai pour toi.

Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

Que ce travail puisse être à la hauteur de tes efforts.

Qu'ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon cher frère

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

*Je te remercie énormément et j'espère que tu trouvera dans cette thèse
l'expression de mon affection pour toi.*

*Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité.*

Qu'ALLAH te bénisse, te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus
sincère.*

*A tous mes amis et collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de
Rabat*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une
vie pleine de santé et de bonheur.*



*Liste Des
Illustrations*

Figures

Figure 1 : *Origine des EOR (EOR = ROS = espèces oxygénées réactives)*

Figure 2 : *Sources alimentaires des flavonols et flavones*

Figure 3 : *Antioxydants agissant en cascades oxydatives*

Figure 4 : *Piégeage des radicaux libres par les polyphénols pour former des molécules stables*

Figure 5: *Représentation schématique des mécanismes extracellulaires et intracellulaires prévenant la participation du fer aux réactions oxydantes*

Figure 6 : *Réaction de test DPPH*

Figure 7 : *Évaluation du potentiel antioxydant par méthode ORAC*

Figure 8 : *Oxydo-réduction de l'ABTS au ABTS+*

Tableaux

Tableau I : *Propriétés des antioxydants enzymatiques et des antioxydants non-enzymatiques*

Tableau II : *Principaux Anthocyanidols*

Tableau III : *Les formules de quatre flavanols*

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE I : RADICAUX LIBRES ET COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

1. Radicaux libres

- A. Définition et dangers des radicaux libres
- B. Origine des radicaux libres
- C. Les réactions des radicaux libres dans les systèmes biologiques
- D. Mécanismes de lutte contre les radicaux libres

2. Composés phénoliques

- A. Les flavonoides
- B. Les flavonols
- C. Les anthocyanidines (ou anthocyanidols)
- D. Les flavanols
- E. Les composés non-flavonoïques
- F. Sources et apports alimentaires
- G. Mécanisme d'absorption des polyphénols
- H. Activité antioxydante des polyphénols

PARTIE II : ANTIOXYDANTS ET PATHOLOGIES

1. Pathologie Pulmonaire

- A. Études épidémiologiques sur la nutrition et les maladies respiratoires
 - *Hyper-réactivité bronchique et asthme*
 - *Sodium*
 - *Magnésium*
 - *Antioxydants*
 - *Les acides gras oméga*
 - *Broncho-pneumopathies chroniques obstructives*

- *Sodium et magnésium*
- *Antioxydants*
- *Acides gras oméga-3 et oméga-6*

B. Effet Des Antioxydants Sur Les Poumons

- *Inhalation de gaz oxydants: Ozone*
- *Tabac – emphysème*
- *Asthme*
- *Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte SDRA*
- *Asbestose*
- *Silicose*
- *Médicaments*

C. Mécanismes Pulmonaires De Défense Antioxydante

- *Prévention de la formation des radicaux libres: Conpartmentalisation des métaux transitionnels*
- *Antioxydants endogènes : enzymatiques et non-enzymatiques*
- *Antioxydants exogènes : Vitamine C*

2. Pathologie Cardiovasculaire

A. Épidémiologie

B. Recommandations

PARTIE II : MÉTHODES D'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

1. Les catégories des méthodes de mesure de la capacité antioxydante

- A. Types d'énergies jouant un rôle dans le processus d'oxydoréduction
- B. Les méthodes basées sur le transfert de l'hydrogène (ou Hydrogen Atom Transfer)
- C. Les méthodes basées sur le transfert d'électrons (ou Single Electron Transfer)

2. Le test au DPPH (2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

- A. Principe
- B. Évaluation du potentiel antioxydant

3. ORAC

A. Principe

B. Évaluation du potentiel antioxydant

4. FRAP

A. Principe

B. Évaluation du potentiel antioxydant

5. Folin Ciocalteu

A. Principe

B. Évaluation du potentiel antioxydant

6. ABTS

A. Principe

B. Évaluation du potentiel antioxydant

CONCLUSION ET PERSPECTIVES GÉNÉRALES

RÉSUMÉ

ANNEXE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Une alimentation riche en fruits et en légumes est universellement considérée comme un facteur protecteur contre les maladies chroniques, tel que les maladies cardiovasculaires, et certains cancers.

Les antioxydants forment une partie intégrale de cette alimentation, fournissant particulièrement une source abondante. En dépit que la protection offerte par ces aliments peut être partiellement expliquée par des facteurs associés comme l'abstinence tabagique ou l'activité physique, il y a des constituants diététiques spécifiques qui sont considérablement importants à la santé.

Grâce à des études scientifiques, ces substances ont pu être étudiées, leur structure moléculaire analysée et leurs propriétés sur l'organisme humain déterminée. Dans la décennie précédente, l'intérêt à ces composants a augmenté due à l'évidence qui suggère qu'une consommation élevée des aliments riches en phénols peut prévenir certaines maladies et protéger le corps contre les réactions d'oxydation provoquées par des espèces chimiques au nom de "radicaux libres", provoquant une oxydation, qui peut avoir un effet grave : le stress oxydant peut causer de sévères dommages cellulaires.

Ainsi, pour se protéger de cete agression particulière, notre organisme produit une source exogène d'antioxydants.

PARTIE I : RADICAUX LIBRES ET COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

1. Radicaux libres

A. Définition et dangers des radicaux libres

Sous l'effet de nombreuses actions, comme les rayons solaires ou les polluants, des atomes de notre corps perdent ou gagnent des électrons. Ils deviennent alors des radicaux libres, molécules très instables et dangereuses pour nos cellules. Quand un atome perd un électron, il en prend un chez un atome voisin, lequel perpétue à son tour le déséquilibre. Il y a donc un enchaînement sans fin de formation de radicaux libres, le stress oxydatif.

Plusieurs maladies chroniques sont dues à l'oxydation, qui est un élément majeur de leur physiopathologie et d'étiologie de maladies dégénératives telles que le cancer, l'athérosclérose et les maladies de l'inflammation chronique. Dr. Denham Harman (chimiste, biologiste et médecin gériatologue) a proposé la 'théorie radicalaire du vieillissement' qui propose que les organismes vieillissent par la multiplication des lésions provoquées par l'accumulation de radicaux libres dans les cellules.

B. Origine des radicaux libres

Les radicaux libres sont fondamentaux à tout processus biochimique et représentent une partie essentielle de la vie aérobie. Les radicaux libres endogènes sont générés comme sous-produits à partir de la chaîne respiratoire lors d'un métabolisme aérobie: les peroxydases et la cytochrome P-450. Ils sont essentiels pour la régulation des processus métaboliques normaux tels que la croissance cellulaire, la production d'énergie, la phagocytose et la synthèse des acides nucléiques, les hormones et les protéines. Ces radicaux libres sont aussi générés à partir de la fumée de la cigarette, les produits des rayonnements ionisants, la pollution, les produits d'oxydation des lipides au niveau des aliments et une consommation excessive du fer. Les origines des radicaux peuvent être de différents types:

- Physiologiques : respiration, hormones, cytokines, phagocytose
- Physiopathologiques : déficit en GSH (glutathion réduit), déficit enzymatique, maladie mitochondriale (rendement en baisse), inflammation,...
- Physique ou chimique : irradiation, xénobiotiques oxydants (médicaments, polluants)
- Autres: stress du réticulum (maladies lysosomales), stress thermique (hyperthermie), hypoxie, stress mécanique....

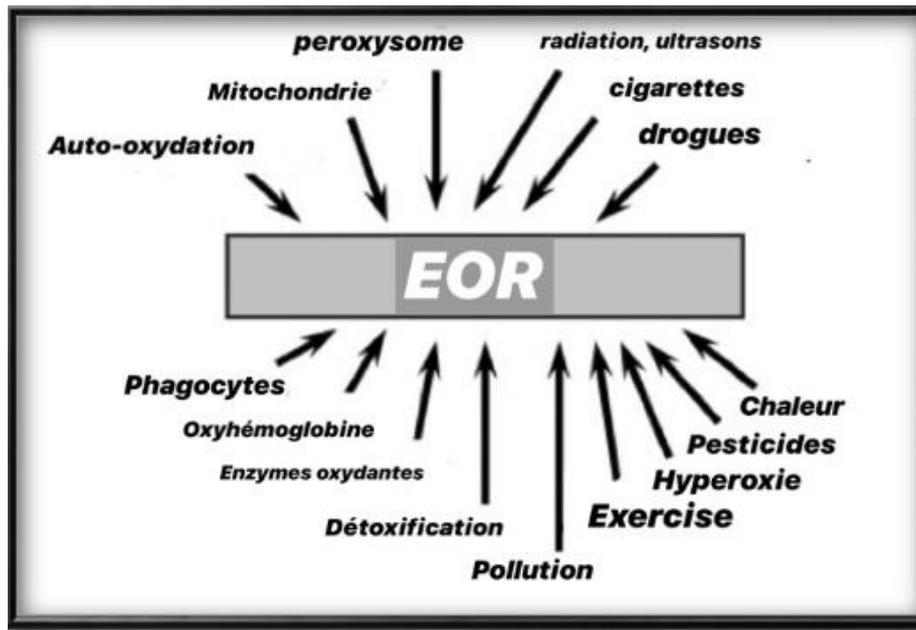


Figure 1 : Origine des EOR (EOR = ROS = espèces oxygénées réactives)

C. Les réactions des radicaux libres dans le système biologique

Toutes les macromolécules majeures localisées dans le corps sont susceptibles à une modification oxydative par les radicaux libres, incluant les lipides, l'ADN et les protéines.

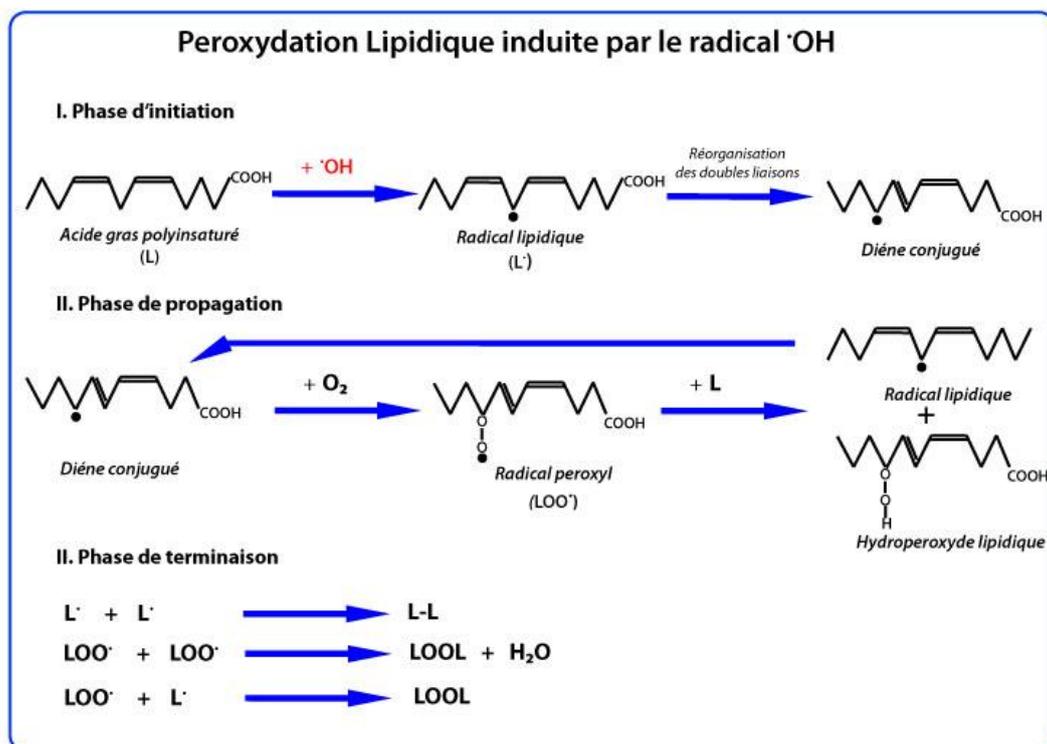
La peroxydation des lipides est probablement le processus le plus extensivement investigué. Le composant lipidique des membranes biologiques est très susceptible à une oxydation et peut subir un processus rapide et destructive de la chaîne de peroxydation. La peroxydation des lipides est initiée par une attaque de la part des radicaux libres sur une double liaison associée à un PUFA (Acides Gras Polyinsaturés), ce qui résulte en une abstraction d'un atome H⁺ d'un groupe de méthylène CH₂, dont la vitesse détermine celle d'initiation. Le radical OH⁻ est particulièrement effectif dans l'initiation de la peroxydation des lipides.(5)

La formation du radical du lipide est ensuite accompagnée par un réarrangement moléculaire qui provoque la stabilisation radical carbone instable en un diène conjugué, qui réagit rapidement avec l'oxygène moléculaire, et le radical peroxyde ainsi formé est un intermédiaire essentiel. Les radicaux peroxydes peuvent réagir les uns avec les autres ou ils peuvent attaquer les protéines membranaires ; mais en tous cas ils sont aussi capables d'une

abstraction d'un H⁺ des chaînes latérales des acides gras correspondants aux membranes et ainsi propagent la réaction de la peroxydation lipidique.

Les hydroperoxydes des lipides peuvent subir une autre oxydation via leur interaction avec les métaux de transition incluant le cuivre et le fer, donnant un mélange complexe des produits de dégradation secondaires, tels que les gaz hydrocarbonés (éthane et pentane) et les aldéhydes (malonaldéhydes et 4-hydroxynonanal). Les protéines et les acides nucléiques apparaissent être plus susceptibles que les lipides à une attaque de la part des radicaux libres, alors qu'il y a une moindre possibilité pour une formation des réactions en chaînes progressant rapidement. Cependant, l'ADN peut subir une série de réactions avec ROS (Reactive Oxygen Species ou Espèces réactives de l'oxygène), conduisant aux dommages aux molécules d'ADN et des modifications, ce qui résulte en mutations génétiques, mort cellulaire et réarrangements des enzymes de réparation d'ADN.

Schéma : Peroxydation des lipides (1)



D. Mécanismes de lutte contre les radicaux libres

La première ligne de défense fait intervenir des molécules anti-oxydantes servant de tampon immédiat.

- le *glutathion* (sous forme réduite –SH) qui protège les globules rouges
- la *vitamine C* (acide ascorbique) qui est anti-oxydant hydrosoluble
- la *vitamine E* (tocophérol), lipophile
- la *biliverdine*, un produit de la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase

La deuxième ligne de défense est l'induction ou la répression des gènes. Ceux ayant des activités enzymatiques anti-oxydantes seront activés : GPx (peroxydases), Catalases, SOD, Hème oxygénase... Ceux avec des activités pro-oxydantes seront inhibées : Cytochromes, oxydases... On aura aussi diverses réparations : ADN, protéines (Trx, Trx réductase, chaperon). Enfin, la dernière ligne de défense pour éviter des effets trop délétères sur l'organisme (suite aux mutations) est l'apoptose. La protection peut se faire de manières différentes :

- Le confinement en organelles

L'évolution a regroupé les fonctions ayant un lien avec le dioxygène au sein de la mitochondrie et du peroxyosome. La mitochondrie possède des cyclo-oxygénase et certaines oxydases. Sont statut avec l'oxygène entraine une forte sensibilité de l'ADN mitochondrial aux mutations. Les peroxyosomes quant à eux contiennent de nombreuses oxydases mais aussi des catalases et peroxydases qui serviront à la détoxification en formant du peroxyde d'hydrogène.

- Les systèmes de protection non spécifiques

Ils peuvent prendre la forme des systèmes de réparation des lipides oxydés, de l'excision de bases oxydées et la réparation de protéines oxydées (ces systèmes sont non spécifiques aux radicaux libres).

Ils agissent comme des « épurateurs » de ROS. On trouve parmi eux les alcools et aldéhydes, le glucose, l'acide urique, l'hème, la bilirubine et le bicarbonate.

- Les systèmes de protection spécifiques

Ce sont des systèmes permettant l'aérobose grâce à des vitamines (C et E) anti-oxydantes, des enzymes destructrices de ROS (les enzymes SOD = superoxide dismutase, et peroxydases, catalases) et le système glutathion. Parmi ces molécules anti-oxydantes on trouve :

-Au niveau membranaire des éléments lipophiles comme la vitamine A (β carotène), la vitamine E (α - tocophérol) et le cholestérol

-En solution des éléments hydrophiles comme la vitamine C (acide ascorbique), le glutathion réduit (souvent en association avec les peroxydases), le glucose, l'acide urique, l'hème ou encore la bilirubine.

- Le système glutathion

C'est un tripeptide indispensable formé à partir de glutamate, cystéine et de glycine. Il possède un groupement SH libre sous sa forme réduite. Lorsqu'il est oxydé il s'allie avec un autre glutathion oxydé par un pont disulfure. Actif uniquement sous forme réduite, il est indispensable d'avoir la glutathion réductase (et son co-enzyme le NADPH) pour permettre le maintien normal de la cellule.

- Le rôle des oligoéléments dans le mécanisme anti-radicalaire

Les oligoéléments sont indispensables aux différentes réactions et spécifiques aux enzymes qui catalysent ces réactions :

-le passage de l'anion superoxyde au peroxyde d'hydrogène fait intervenir les SOD , qui fonctionnent avec du cuivre, zinc et manganèse.

-le passage du peroxyde d'hydrogène en eau fait intervenir le glutathion peroxydase qui fonctionne avec le sélénium , la catalase avec le fer et la thioredoxine réductase (équivalent du glutathion peroxydase dans d'autres tissus) avec le sélénium.

Si ces enzymes, ces mécanismes, sont défaillants le peroxyde d'hydrogène réagira, produira le radical hydroxyle et aura des effets délétères sur la cellule. Ces enzymes de détoxification fonctionnent avec des ions métalliques d'où l'importance chez le sujet âgé et des enfants jeunes de oligo-éléments.

Antioxydant	Propriétés
<i>Enzymatique</i>	
SOD (superoxyde dismutase)	Enlève O ₂ ⁻ en accélérant la formation de H ₂ O ₂
GSH (glutathione S-transferase)	Enlève H ₂ O ₂ et l'hydroperoxyde organique
CAT (catalase)	Enlève H ₂ O ₂
<i>Non-enzymatique</i>	
Vitamine C	Piégeur des radicaux libres, et recycle la vitamine E
Vitamine E	Antioxydant majeur à rupture de chaîne dans la
Glutathion	membrane cellulaire
Acide Urique	Plusieurs rôles dans la défense antioxydante de cellule
Acide alpha-lipoïque	Phagocytose des radicaux OH
Caroténoïdes	Recycle la vitamine C, un remplaçant effectif de la
Bilirubine	glutathion
Ubiquinones	Phagocyte ROS
Ions métalliques	Antioxydant extracellulaire
NO	Responsables des réactions de fenton
	Phagocyte les radicaux et inhibe la peroxydation des
	lipides

Tableau I : Propriétés des antioxydants enzymatiques et des antioxydants non-enzymatiques

2. Les composés phénoliques

C'est un très vaste groupe de substances dont l'élément structural commun c'est la présence d'au moins : un **Noyau Aromatique** lié à un groupement **Hydroxyle** (libre ou engagé). Des modifications dans la structure de base de ces composés, tel qu'une oxydation, hydroxylation, glycosylation et méthylation ont conduit à une grande gamme des substances phénoliques avec un nombre de 8000 structures jusqu'à ce moment. Les composés phénoliques peuvent être classifiés, selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbone, en deux groupes majeurs : Les flavonoïdes et les non –flavonoïdes.

Les composés phénoliques sont issus de deux voies biogénétiques différentes :

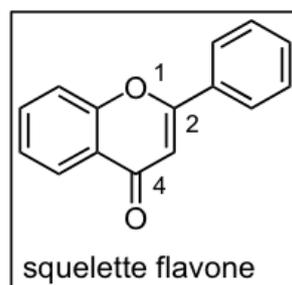
**Voie de l'acide shikimique* : acide cinnamique, acide benzénique, coumarines, lignanes...

**Voie de l'acide acétique* (polyacétate): chromones, quinones...

A. Flavonoïdes

On dit d'un très grand nombre de substances naturelles qu'elles sont des flavonoïdes ; ce sont toutes des composés appartenant à la famille des polyphénols ; elles constituent les pigments de la plupart des végétaux et interviennent dans la coloration des feuilles, des fleurs, des fruits.

A l'état naturel on trouve très souvent les flavonoïdes sous forme d'hétérosides, une ou plusieurs de leurs fonctions phénols sont alors glycosylées (les oses étant le glucose, le galactose, le rhamnose ou l'arabinose). Le nom de flavonoïdes vient du fait que ces molécules ont toutes une structure semblable à celle de la molécule de flavone (ou 2-phénylchromone) :



Les flavonoïdes sont divisés en plusieurs classes qui se différencient par le degré de saturation de l'hétérocycle de l'aglycone, son oxydation et sa conformation spatiale :

- les flavonols
- les anthocyanidines (ou anthocyanidols)

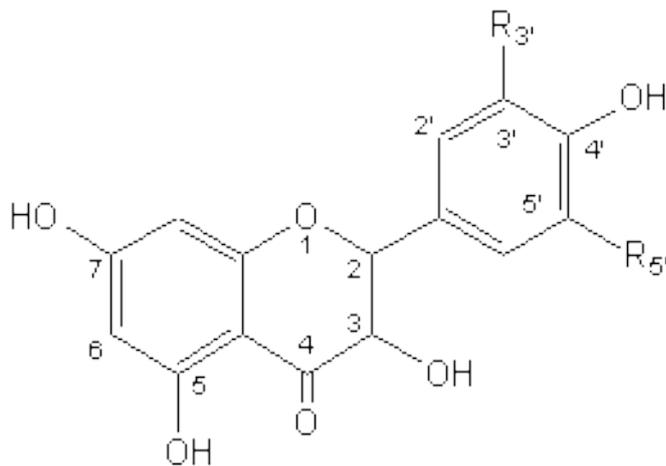
- les flavanols

Les anthocyanidines peuvent être obtenues soit à partir des flavonols (par réduction) ou par oxydation des flavanols :



B. Les Flavonols:

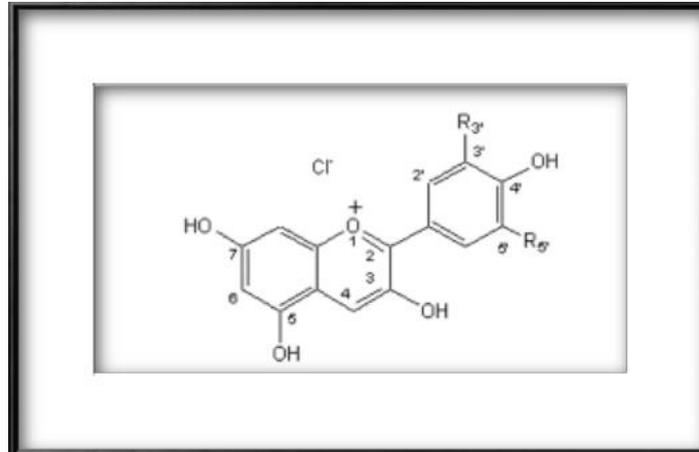
Ce sont des pigments jaunes présents notamment dans la pellicule des raisins et dans les feuilles de vigne. Leur forme aglycone est très stable et dans l'hétéroside, l'ose est fixé sur l'oxygène du OH placé en position 3 :



R3'	R5'	Nom du flavonol
H	H	Kaempférol
OH	H	QuercétineMerci
OH	OH	Myricétine
OCH ₃	H	Isorhamnétine

C. Les anthocyanidines (ou anthocyanidols):

Les anthocyanidines ont pour structure de base l'ion flavylum. Ils ont une structure commune polyhydroxylée; le tableau ci-dessous complète la formule de six anthocyanidines.



R3'	R5'	Nom de l'anthocyanidol
H	H	Pélagonidine
OH	H	Cyanidine
OCH ₃	H	Paeonidine
OH	OH	Delphinidine
OCH ₃	OCH ₃	Malvidine
OH	OCH ₃	Pétunidine

Tableau II : PRINCIPAUX ANTHOCYANIDOLS

D. Les flavanols

Dans les vins, les flavanols se présentent sous plusieurs formes: monomères, oligomères et polymères.

- Les monomères: Ce sont essentiellement catéchine et épicatechine.
- Les oligomères: Les oligomères ou OPC (Oligomères ProCyanidoliques) sont les procyanidines ou proanthocyanidines (deux à dix unités) ; très courantes chez les plantes à tanins.
- Les polymères: Ils sont appelés tanins condensés ou tanins catéchiqes et peuvent s'être formés à partir de cinq à douze flavanes différentes. On en trouve beaucoup plus dans les vins rouges et blancs.

OH	H	(+) Catéchine $C_{15}H_{14}O_6$ $M = 290,28 \text{ g.mol}^{-1}$ Solubilité : éthanol, acétone.
OH	H	(-)Epicatechine $C_{15}H_{14}O_6$ $M = 290,28 \text{ g.mol}^{-1}$
OH	OH	(+)Gallocatechine
OH	OH	(-)Epigallocatechine

Tableau III : Les formules de quatre flavanols

E. Les composés non-flavonoïques

Les non-flavonoïdes principaux présents dans les aliments sont les hydroxybenzoates, les hydroxycinnamates et les stilbènes polyphénoliques. Les acides phénoliques existent principalement comme des conjugués et sont rarement trouvés dans leur forme acide, et ainsi on les trouve liés aux alcools, sucres ou polysaccharides.

- Hydroxybenzoates

L'acide gallique est l'hydroxybenzoate majeur et est synthétisé à partir le phénylalanine via l'acide dihydroshikimique. Les sources de cet acide sont le thé vert et le vin rouge.

- **Hydroxycinnamates**

L'acide coumarique ou acide hydroxycinnamique est un composé phytochimique dérivé de l'acide cinnamique. Il existe trois isomères de cet acide :

- l'acide orthocoumarique
- l'acide métacoumarique
- l'acide paracoumarique.

- **Stilbènes**

C'est un hydrocarbure aromatique de formule $C_{14}H_{12}$. Ce sont des polyphénols naturels présents dans de nombreuses familles de plantes supérieures (comme le trans-resvératrol du raisin). Rassemblés avec les bibenzyls et les phénanthrènes, ils forment la famille des stilbénoides, et on peut trouver le resvératrol dans certains aliments comme les raisins et les cacahuètes.

F. Sources et apports alimentaires

Sous-classes de flavonoïdes	Sources alimentaires
Anthocyanidines	Baies rouges, bleus et pourpres, raisins noirs, vin rouge
Flavanols	Thés, produits à base de cacao, raisin, baies, pommes
Flavonols	Oignons, chou frisé, brocoli, pommes, baies, thé
Flavones	Persil, thym, céleri, piments
Flavanones	Agrumes, raisins et leurs jus
Isoflavones	Soja, produits à base de soja, légumineuses

Figure 2 : Sources alimentaires des flavonols et flavones

G. Mécanisme d'absorption des polyphénols

- Métabolisme dans la lumière du tube digestif

Il est tout d'abord important de rappeler qu'il est extrêmement rare de trouver des polyphénols sous forme non glycosylée ou non estérifiée dans les aliments. Ils sont par ailleurs glycosylés par différents sucres ou estérifiés, et peuvent aussi être présents sous forme de polymères. Cette grande variabilité dans la nature des formes alimentaires de polyphénols s'accompagne d'une grande variabilité des mécanismes et des sites de leur absorption. En effet, si les polyphénols non glycosylés ni estérifiés, qui sont présents surtout dans les suppléments, peuvent être absorbés directement par l'intestin grêle, ce n'est pas le cas des formes glycosylées ou estérifiées qui doivent être hydrolysées par des enzymes sécrétées par l'intestin, ou par le microbiote avant d'être absorbées. Les mécanismes d'absorption de ces différentes formes de polyphénols sont résumés dans les paragraphes ci-après.

**** Polyphénols glycosylés***

A l'exception des flavanols, tous les flavonoïdes se trouvent sous forme glycosylée dans les aliments. La nature des sucres liés aux polyphénols a un impact déterminant sur l'efficacité de leur absorption intestinale. Si certains polyphénols glucosides peuvent être absorbés au niveau de l'intestin grêle, en revanche les polyphénols liés à d'autres sucres (rhamnose, arabinose, xylose ...) ne peuvent être déconjugués que par des glycosidases bactériennes dans le côlon. Les polyphénols peuvent alors être absorbés ou dégradés en acides aromatiques par le microbiote. Comme au niveau du côlon la surface d'échange et la densité des systèmes de transports intestinaux sont moindres qu'au niveau de l'intestin grêle, il en résulte une absorption moins rapide et moins efficace pour les glycosides que pour les glucosides. Cette différence est particulièrement bien illustrée dans le cas de la quercétine.

Ainsi, sa biodisponibilité est décroissante selon qu'elle est apportée par l'oignon (glucosides de quercétine), la pomme (divers monosaccharides de quercétine) ou le thé (rhamnoglucosides de quercétine) (Hollman et al., 1999).

- Polyphénols estérifiés

L'estérification des polyphénols est très répandue et, comme la glycosylation, elle affecte fortement leur absorption. Les esters de polyphénols ne sont en effet pas absorbables et, comme dans le cas des polyphénols glycosylés, seul le microbiote possède l'équipement

enzymatique nécessaire à leur hydrolyse. A titre d'exemple, lorsque l'acide caféique est estérifié par l'acide quinique pour donner l'acide chlorogénique, l'un des acides phénoliques les plus abondants dans nos aliments (café, pomme de terre...), ses taux circulant dans le sang, qui sont un marqueur de son efficacité d'absorption, sont cent fois plus faibles (Olthof et al., 2001). Un autre exemple est celui de l'acide férulique estérifié qui est quinze fois moins bien absorbé que l'acide férulique libre.

* **Polyphénols polymérisés**

Les proanthocyanidines, présentes notamment dans le vin et le cacao, sont caractérisées par leur nature polymérique. Cette caractéristique limite fortement leur absorption dans la mesure où seuls les monomères peuvent être absorbés. La mise en évidence d'une parfaite stabilité des proanthocyanidines au niveau de l'estomac chez l'Homme, associée à des données chez l'animal montrant que les proanthocyanidines du raisin ne sont pas dégradées jusqu'à des monomères absorbables dans le tractus intestinal (Donovan et al., 2002) ou suggère fortement que les polyphénols polymérisés ne sont pratiquement pas absorbés. Il est ainsi admis que leur potentialité biologique ne peut essentiellement s'exprimer que localement au niveau du tractus digestif.

- ***Absorption et métabolisme entérocytaire des polyphénols***

Les polyphénols sont métabolisés dans les entérocytes sous l'action d'enzymes de conjugaison (glucuronidation, sulfatation et méthylation). Il s'agit d'un métabolisme de détoxification commun à beaucoup de xénobiotiques, qui a pour but de limiter leurs éventuels effets toxiques et de faciliter leur élimination en diminuant leur hydrophobicité. L'importance relative des trois types de conjugaison est variable selon la nature du polyphénol, la dose ingérée et le tissu. Les polyphénols conjugués produits dans la muqueuse intestinale peuvent être ré-excrétés dans la lumière intestinale. Selon l'importance de ce processus, très variable en fonction des molécules, l'absorption nette peut être fortement réduite.

H. **Activité antioxydante des polyphénols**

Les effets biologiques des polyphénols sont très largement décrits dans la littérature scientifique. Leurs capacités antioxydantes très marquées permettent de limiter le

vieillesse cellulaire et de diminuer le risque d'apparition de pathologies associées au stress oxydatif.

Les polyphénols sont des antioxydants naturels. Ils sont caractérisés au niveau moléculaire par la présence d'un cycle aromatique et d'un ou plusieurs groupements OH. Les polyphénols participent aux réactions de défense de végétaux et de certains microorganismes face à différentes situations oxydatives. Ils sont donc naturellement présents en forte quantité dans les végétaux. Seuls les végétaux et certains types de microorganismes sont capables de les synthétiser. Chez l'homme, les polyphénols ne sont pas synthétisés et doivent être apportés par l'alimentation.

Les polyphénols sont ce qu'on appelle des antioxydants secondaires, agissant au milieu de la cascade oxydative. Ils ont une action complémentaire aux antioxydants primaires, tels que la SOD, la glutathion peroxydase et la catalase (Voir figure ci-dessous).

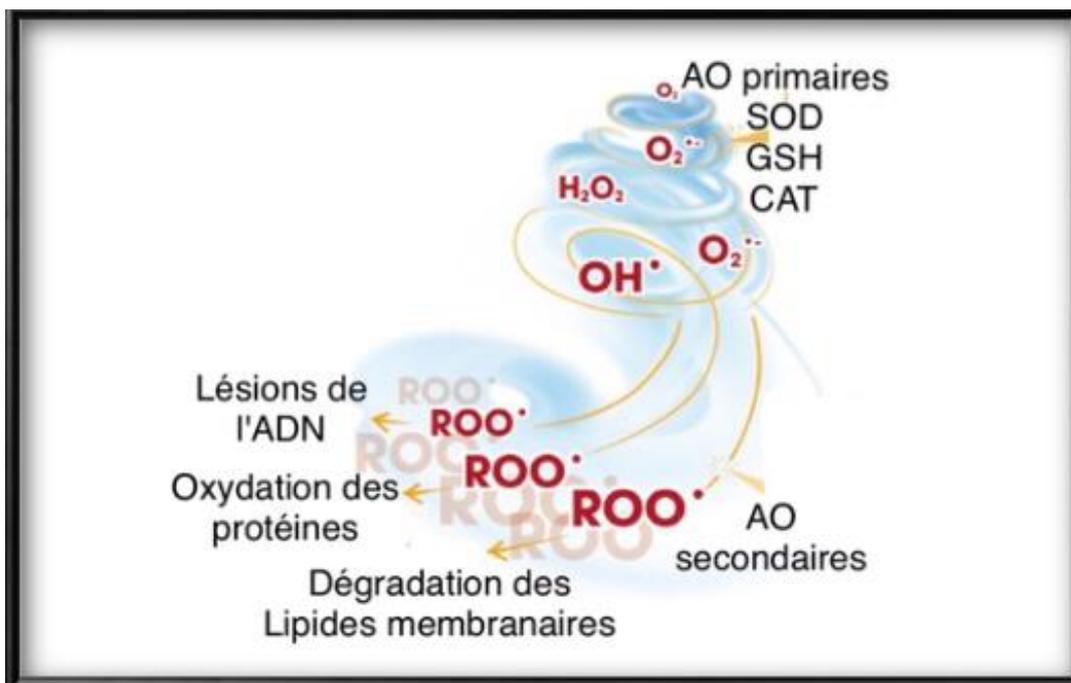


Figure 3 : Antioxydants agissant en cascades oxydatives (2)

Les polyphénols sont capables de piéger directement les radicaux libres pour former des molécules stables (voir figure ci-dessous).

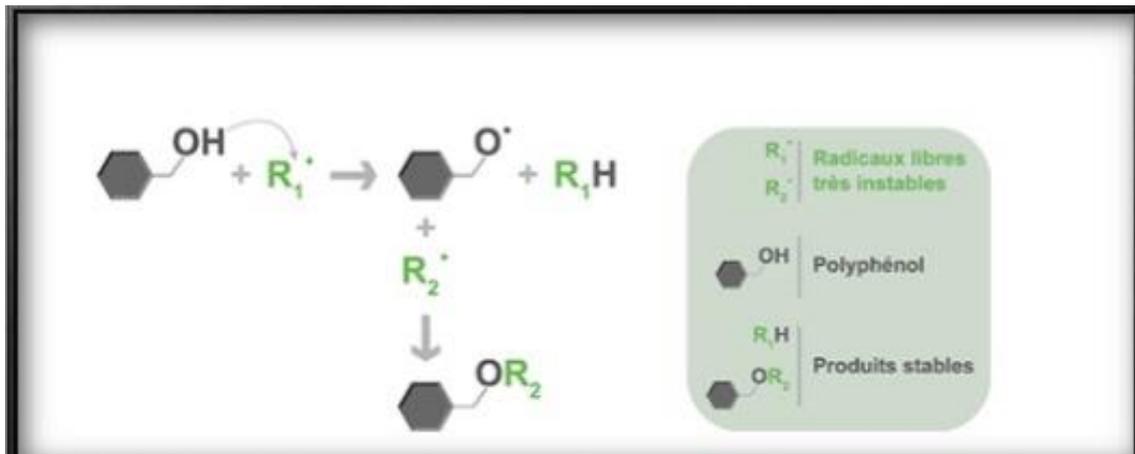


Figure 4 :Piégeage des radicaux libres par les polyphénols pour former des molécules stables (2)

Un polyphénol peut donc supprimer à lui seul plusieurs radicaux libres. Les produits formés lors de ces réactions sont inoffensifs et sont facilement éliminés par le corps.

Les polyphénols exercent leur pouvoir antioxydant d'autres manières, qui permettent :

- L'augmentation de la capacité antioxydante de l'organisme par un effet d'épargne des autres antioxydants endogènes comme par exemple la vitamine E.
- La neutralisation d'un certain nombre de métaux (fer et cuivre principalement), impliqués dans la production d'ions superoxydes, de puissants radicaux libres.
- Des effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs.

PARTIE II : ANTIOXYDANTS ET PATHOLOGIES

1. Pathologie Pulmonaire

A. Études épidémiologiques sur la nutrition et les maladies respiratoires

a. Hyper-réactivité bronchique et asthme

La prévalence de l'asthme a augmenté de façon substantielle dans les pays développés et les facteurs environnementaux paraissent y jouer un rôle important. L'alimentation moderne, en particulier, semble influencer cette augmentation, car elle est concomitante à une diminution de la consommation de fruits et de légumes ainsi que d'aliments naturels.

b. Sodium

Plusieurs études transversales ont porté sur la relation entre la consommation de sel et la réactivité bronchique. Certaines d'entre elles rapportent une augmentation de la réactivité bronchique ou des sifflements chez les sujets consommant une alimentation riche en sodium, alors que d'autres études ne trouvent pas d'association. Il est possible que ces résultats soient contestables à cause de la méthodologie employée, en particulier du fait que l'excrétion urinaire de sodium reflète uniquement la consommation récente de sel et du fait que d'autres facteurs alimentaires associés à la consommation de sel pourraient également jouer un rôle (19). En effet, la consommation d'aliments riches en sel est souvent associée à une diminution de la consommation de fruits et de légumes. Il est donc important de considérer ces aliments dans les études épidémiologiques, ce qui n'a pas été fait dans la majorité des études.

c. Magnésium

Les résultats de deux études suggèrent que la consommation de magnésium est de nature à diminuer la réactivité bronchique (20). Cependant, les résultats d'essais thérapeutiques sur le magnésium chez des asthmatiques ne les ont pas confirmés. Bien que le magnésium injectable soit utilisé dans le traitement de l'asthme aigu grave, son efficacité comme traitement au long cours de l'asthme n'est pas prouvée (21).

d. Antioxydants

L'effet protecteur potentiel des antioxydants a été relié à leur capacité à neutraliser les radicaux libres et au fait que le stress oxydatif pourrait jouer un rôle important dans la genèse de l'asthme, en particulier durant l'enfance. La fumée de cigarette est l'un des oxydants les plus puissants et entraîne l'oxydation de la vitamine C et de la vitamine E dans le sang. En outre, les enfants de fumeurs ont une incidence d'asthme et d'hyper-réactivité bronchique plus importante que les enfants de non-fumeurs, ainsi qu'une incidence supérieure d'infections respiratoires, qui représentent un facteur de risque pour le développement de l'asthme. Il est donc raisonnable de penser que la consommation d'antioxydants pourrait diminuer l'incidence de l'asthme (22).

Plusieurs études épidémiologiques transversales ou cas-témoins ont montré qu'une consommation basse de vitamine C (estimée par un questionnaire de consommation alimentaire ou par le niveau de vitamine C dans le sang) était associée à une diminution de la fonction pulmonaire (en particulier le VEMS), à une augmentation de la réactivité bronchique et des symptômes respiratoires (sifflements) (23).

Cependant, une large étude de cohorte n'a pas confirmé ces résultats (24).

Le fait que le niveau de vitamine C soit en général plus bas chez les sujets asthmatiques suggère que cette maladie peut être associée à un déficit chronique en vitamine C (25), mais les études de supplémentation sont difficiles à interpréter et les points de vue sur les résultats sont controversés. Il n'est donc pas possible actuellement de conclure quant à l'effet bénéfique de la vitamine C sur la fonction pulmonaire et l'asthme chronique (26).

D'autres antioxydants comme le lycopène et les flavonoïdes (27) ont aussi été invoqués pour leur rôle protecteur sur l'hyper-réactivité bronchique et l'asthme, mais ces effets doivent être confirmés par d'autres études.

e. Les acides gras oméga

La basse prévalence de l'asthme observée dans la population esquimaude (inuit) et l'augmentation de cette prévalence constatée dans les populations consommatrices de quantités croissantes d'acide gras polyinsaturés (acide gras oméga-6, en particulier acide linoléique) ont conduit à l'hypothèse que la consommation de poissons riches en acide gras oméga-3 pourrait diminuer la susceptibilité aux maladies chroniques des voies respiratoires (28). Des études épidémiologiques conduites en Australie ont montré que les enfants qui consomment du poisson gras ont moins de symptômes respiratoires asthmatiques, et donc que

la consommation d'acide gras oméga-3 pourrait diminuer le risque d'asthme chez l'enfant (29). Chez l'adulte, les résultats ne sont pas concluants. Les études expérimentales de supplémentation de l'alimentation en oméga-3 suggèrent que l'équilibre entre la consommation d'aliments riches en oméga-3 et en oméga-6 est le facteur le plus important, en particulier pour les maladies allergiques en général et non pour l'asthme, ce qui expliquerait la différence de résultats entre les études conduites chez les enfants et chez les adultes, dont l'asthme est principalement non atopique (30).

f. Broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Les BPCO sont caractérisées par une limitation du flux aérien qui n'est pas totalement réversible. La limitation respiratoire est en général progressive et associée à une réaction inflammatoire pulmonaire anormale après exposition aux contaminants de l'air.

C'est une cause majeure de mortalité dans le monde. Bien que la consommation de tabac soit un facteur important pour le développement de cette maladie, celle-ci n'explique pas entièrement la différence de prévalence entre diverses populations. Certains auteurs ont suggéré que l'alimentation peut moduler l'impact des facteurs environnementaux sur le poumon. Comme pour l'hyper-réactivité bronchique et l'asthme, les nutriments le plus souvent impliqués sont le sodium, le magnésium, les anti- oxydants et les acides gras oméga.

g. Sodium et magnésium

Les données de l'étude transversale américaine National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES I) suggèrent une association positive entre le rapport sodium/potassium alimentaire et la prévalence de la bronchite chronique chez les participants adultes. Cette association persiste même après la prise en compte de la consommation d'autres aliments et du niveau de vitamine C dans le sang (31).

Une étude transversale conduite en Angleterre chez des adultes suggère que les sujets qui consomment plus de magnésium ont un VEMS supérieur. Parmi les sujets consommant entre 159 à 653 mg par jour de magnésium, une augmentation de consommation de 100 mg/jour serait associée à une augmentation de 27,7 ml du VEMS (IC 95 % : 11,9- 43,5 ml). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par une autre étude, dans laquelle la consommation de magnésium n'avait pas d'effet sur les fonctions respiratoires.

h. Antioxydants

L'association entre la consommation d'antioxydants, en particulier de la vitamine C, et les fonctions pulmonaires chez les adultes a été étudiée par plusieurs études, dans lesquelles la consommation de nutriments antioxydants ou de fruits frais était évaluée par des questionnaires de fréquence de consommation, des questionnaires alimentaires ou le niveau d'antioxydants dans le sang (32).

Trois études récentes confirment l'effet bénéfique de la consommation d'antioxydants sur la fonction pulmonaire (33) et suggèrent un effet combiné entre différents antioxydants, en particulier la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes (34), et la consommation de fruits et de légumes.

Les études longitudinales suggèrent aussi un effet protecteur des antioxydants sur les fonctions pulmonaires, les sujets consommant une grande quantité de fruits frais (5 à 6 portions par jour, environ 70 g) présentant une incidence plus basse de maladies respiratoires chroniques non spécifiques (l'emphysème, la bronchite chronique ou l'asthme) et de meilleures fonctions pulmonaires (VEMS : 188 ml) que les sujets ne consommant pas ou peu de fruits frais (14 g) (35). Cependant, dans ces études, il est difficile de savoir si l'effet protecteur est réellement dû à la vitamine C ou à d'autres antioxydants comme, par exemple, les flavonoïdes. Il est aussi important de mentionner que la consommation de fruits frais est en général associée à une alimentation et à un style de vie "sains", et d'autres facteurs associés à ce style de vie pourraient aussi avoir un effet protecteur. De la même manière, le tabagisme est un déterminant important de la fonction pulmonaire et il est souvent associé à une alimentation de mauvaise qualité ; il est donc possible qu'un effet confondant résiduel lié au tabac puisse expliquer l'effet protecteur d'une alimentation saine.

i. Acides gras oméga-3 et oméga-6

Les études relatives à l'effet de la consommation d'acides gras oméga-3 sur la fonction respiratoire présentent des résultats inconsistants. Trois études conduites aux États-Unis suggèrent que la consommation de poisson pourrait aussi influencer les fonctions pulmonaires (36). Dans l'étude NHANES I, Schwartz note que les sujets consommant du poisson moins d'une fois par semaine ont un VEMS de 1,35 % plus bas que ceux qui consomment du poisson une fois par semaine et de 2,51 % plus bas que ceux qui en consomment plus d'une fois par semaine (37). Une autre étude, conduite chez des sujets en majorité fumeurs, rapporte que la consommation de poisson semble moduler le déclin de la fonction pulmonaire chez les fumeurs de moins de 30 cigarettes par jour. Cet effet semble

saturé à consommation supérieure de cigarettes (différence de 52 ml en VEMS entre les sujets consommant du poisson moins de deux fois par semaine ou deux fois ou plus par semaine).

Ces deux études n'ont pas fait la distinction entre la consommation de poissons gras et celle de poissons maigres, ce qui peut en fait masquer une partie de l'effet protecteur, en raison de l'abondance d'acide gras oméga-3 dans les poissons gras. La consommation d'huile de poisson a été associée à un effet protecteur sur le risque de broncho-pneumopathie obstructive chronique, avec un risque de 1,5 à 3 fois inférieur pour les sujets ayant la plus haute consommation de poisson gras. Cependant, à nouveau, d'autres études ne rapportent pas cet effet protecteur (38). La seule étude de cohorte réalisée à ce jour suggère que la consommation d'acide gras oméga-6 est associée à une augmentation de l'asthme et de la BPCO et que celle de fruits frais la diminue. En revanche, aucun effet n'a été observé pour l'acide gras oméga-3 (39).

En conclusion, les résultats des études présentées dans cette revue suggèrent que l'effet protecteur de l'alimentation sur l'asthme et la BPCO est plus marqué pour la consommation de vitamine C et, à un degré moindre, de vitamine E. En diminuant les effets oxydatifs sur le poumon, les antioxydants pourraient moduler le développement des maladies pulmonaires obstructives chroniques et le déclin de la fonction pulmonaire. Les antioxydants pourraient aussi jouer un rôle important dans l'interaction complexe des facteurs génétiques et de l'environnement, par exemple dans le cas de l'asthme de l'enfant. Certaines études associent directement la consommation de vitamine C à la santé pulmonaire, alors que d'autres mettent en évidence la consommation de fruits frais comme substituts d'antioxydants. Dans ce cas, il est difficile d'isoler l'effet d'un antioxydant spécifique dû à la corrélation qui existe entre les antioxydants et d'autres nutriments dans l'alimentation. Une consommation de vitamine C à des niveaux un peu supérieurs à la dose quotidienne recommandée par la Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) (60 mg pour les non-fumeurs, 100 mg pour les fumeurs) pourrait avoir un effet très bénéfique sur la fonction pulmonaire. Si l'on compare l'effet de la vitamine C dans les études de la fonction pulmonaire, on peut observer que les individus qui consomment 40 mg de plus de vitamine C par jour ont un VEMS plus élevé (20 ml de plus). Dans ces études, la consommation moyenne de vitamine C est de 66 à 99 mg/j et la consommation la plus élevée est de 178 mg, correspondant à trois fois la dose recommandée. Cependant, l'impact à long terme ne peut être déterminé que dans des études de cohortes. Celles-ci suggèrent que les sujets consommant des fruits frais (quatre à cinq portions par jour)

ont moins de maladies respiratoires chroniques et une meilleure fonction pulmonaire que les sujets consommant peu ou pas de fruits frais. Chez l'enfant, la consommation de fruits frais, même à une fréquence modérée (une à deux fois par semaine versus moins d'une fois par semaine), semble avoir un effet bénéfique (moins d'asthme et de symptômes respiratoires). La consommation d'acide gras oméga-3 pourrait aussi avoir un effet favorable sur l'hyper-activité bronchique et le déclin de la fonction pulmonaire, mais les données sont encore insuffisantes pour être concluantes.

La protection des antioxydants pourrait être plus importante chez les sujets qui sont chroniquement exposés au stress oxydatif, comme les fumeurs ou les sujets exposés à de hauts niveaux de contamination par des photo-oxydants (40). La consommation de cinq portions de fruits et légumes par jour (41), qui correspond à une consommation quotidienne de plus de 200 mg de vitamine C, semble être bénéfique, pour protéger non seulement du cancer, mais aussi des maladies pulmonaires obstructives non cancéreuses. Il est certain que, dans les prochaines années, de nouvelles études épidémiologiques nous fourniront plus d'informations sur l'effet de l'alimentation sur les maladies pulmonaires et sur les nutriments essentiels à la santé pulmonaire.

B. Effet Des Antioxydants Sur Les Poumons : Toxicité pulmonaire

L'oxygène est une molécule qui est très essentielle pour la vie des eucaryotes. Cependant, elle peut provoquer une toxicité pulmonaire : la dysplasie broncho-pulmonaire chez le nouveau né, notamment, est un exemple important. Au niveau des adultes, l'inhalation d'O₂ provoque des symptômes comme la toux, dyspnée, nausées et des perturbations, selon le temps d'exposition et la pression partielle d'O₂. Par exemple, après 20 heures d'inhalation d'O₂ pur, il y aura une augmentation de concentration d'albumine, une activation des macrophages alvéolaires et une atteinte précoce des cellules endothéliales et des pneumocytes. Il est difficile de déterminer un seuil précis de cette toxicité. Par exemple, une exposition à 60% d'O₂ pendant 48 heures est considérée comme dose liminaire, c'est-à-dire juste au niveau du seuil.

La consommation totale en oxygène des cellules pulmonaires s'élève en fonction de la PaO₂, et la fraction du métabolisme d'O₂ qui génère les Métabolites dérivés de l'oxygène (MDO) augmente aussi avec l'hyperoxie. Ces MDO exercent une toxicité directe sur les membranes cellulaires (peroxydation lipidique qui induit un accroissement de la perméabilité

membranaire) et sur les structures du cytosquelette des cellules endothéliales. La toxicité pulmonaire de l'O₂ se manifeste indirectement, par l'activation des macrophages alvéolaires ou libèrent des facteurs de croissance pour les fibroblastes et les facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées produisent des proéases et des radicaux libres, substances responsables et des lésions interstitielles pulmonaires et de fibrose.

Le phénomène de tolérance est un caractère très particulier de la toxicité de l'O₂ normobare, étudié chez le rat : l'exposition des rats adultes à 100% d'O₂ sous une atmosphère absolue provoque la mort de la plupart des animaux en 3 à 4 jours, mais une pré-exposition à 85% durant 5 jours permet aux rats de survivre ensuite à 100% d'O₂. Cette adaptation est réversible et disparaît après quelques jours en air ambiant. Il a été démontré que ce phénomène de tolérance est lié à une augmentation de contenu pulmonaire en substances antioxydantes.

a. Inhalation de gaz oxydants : Ozone

L'ozone O₃ est un constituant naturel de l'atmosphère : sa concentration dans l'air normal est de 0,01 à 0,04 ppm. Son taux s'élève dans l'atmosphère lors des phénomènes de pollution photochimique. Du fait de sa faible solubilité et d'une réactivité relativement élevée, l'O₃ affecte plutôt les voies aériennes proximales. Ses effets toxiques directes portent essentiellement sur les membranes cellulaires qui subissent une peroxydation lipidique ; mais on note également des anomalies dans le fonctionnement des enzymes riches en groupes sulfhydryles, ainsi qu'une activation de la cyclo-oxygénase. L'exposition à l'ozone déclenche une réaction inflammatoire au niveau pulmonaire, avec un afflux de polynucléaires neutrophiles susceptibles eux aussi de libérer des MDO. Enfin, on reconnaît l'ozone le pouvoir de perturber l'épuration mucociliaire et de dégrader le collagène. Compte tenu de toute ces caractéristiques, on conçoit donc que l'ozone puisse être incriminé dans la survenue de bronchopathies chroniques en zones urbaines fortement polluées où les gaz oxydants sont composés pour 90% d'O₃ et pour 10% de peroxyde et monoxyde d'azote.

b. Tabac – emphysème

La fumée de cigarette est constituée d'un mélange complexe de composants, parmi lesquels on distingue habituellement 4 types principaux de substances : la nicotine responsable de l'assuétude tabagique, le monoxyde de carbone, les irritants directement toxiques pour le tapis mucociliaire et les substances cancérigènes. La plupart des radicaux libres présents

pendant la fumée de la cigarette ont une demi-vie courte de 5 minutes au plus, suffisante pour atteindre la surface épithéliale alvéolaire. L'emphysème (42), qui se définit comme une atteinte pulmonaire chronique caractérisée par une destruction des cloisons alvéolaires et un élargissement anormal de l'espace aérien distal jusqu'au bronchioles terminales, est associé dans la majorité des cas de tabagisme. Le concept actuel de la pathogénie de l'emphysème fait appel à un déséquilibre de la balance protéases/antiprotéases, au profit d'une activité protéolytique exagérée dans la matrice extracellulaire pulmonaire. L'essentiel de la fonction antiprotéasique pulmonaire est assurée par l'alpha 1 antiprotéase d'origine macrophagique, qui est capable d'inactiver l'élastase leucocytaire humaine, enzyme protéolytique libérée par les polynucléaires neutrophiles. Il est certain que l'intoxication tabagique se traduit par une agression oxydants au niveau du poumon profond, non seulement en raison de la présence de radicaux libres dans la fumée de cigarette, mais aussi du fait du développement d'une réaction inflammatoire. L'hypercellularité observée dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire de sujets fumeurs sains porte principalement sur les macrophages alvéolaires, et à un degré moindre sur les polynucléaires neutrophiles. L'étude du métabolisme oxydatif des macrophages alvéolaires confirme l'activation de ces cellules, qui produisent une quantité très élevée de H₂O₂, dont l'activité toxique conduit à une altération des fibroblastes et une lyse des phagocytes avec libération d'enzymes protéolytiques. En comparant un groupe de sujets fumeurs sains et un groupe de sujet fumeurs emphysemateux, Wallaert et Coll. n'ont pas observé de différence quantitative dans la production du MDO par les cellules alvéolaires inflammatoires, cependant seules les cellules alvéolaires des sujets emphysemateux ont la capacité d'inactiver spontanément l'alpha 1 antiprotéase. Cette différence de comportement des cellules vis-à-vis de l'alpha 1 antiprotéase s'explique par la présence d'une quantité exagérée de myéloperoxydase dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire des patients emphysemateux, qui est une enzyme oxydant (libérée par les polynucléaires neutrophiles) indispensable à l'inhibition du pouvoir anti-élastique de l'alpha 1 antiprotéase, ainsi que la présence de H₂O₂ et d'un ion halide Cl⁻ ; il va se former l'anion hypochlorite OCl⁻, oxydant très puissant.

Si l'intervention du tabac dans la pathogénie de l'emphysème est certaine, seule une minorité de fumeurs développe un emphysème sévère. Le tabac n'apparaît donc que comme un co-facteur démasquant une susceptibilité individuelle, et cela nous conduit à relativiser le rôle des radicaux libres.

c. Asthme

Le syndrome asthme se définit sur le plan fonctionnel par un trouble obstructif spontanément variable, ainsi que par une hyperactivité bronchique aux médiateurs chimiques intervenant au cours d'une crise d'asthme ont été décrits. Ces médiateurs (d'origine mastocytaire) déclenchent une cascade d'événements comportant notamment un recrutement cellulaire : cet afflux de macrophages alvéolaires, de polynucléaires neutrophiles et de polynucléaires eosinophiles va moduler la réaction inflammatoire initiale. L'inflammation des voies aériennes est étroitement liée à l'hyperréactivité bronchique dans l'asthme, à tel point que les facteurs qui potentialisent l'inflammation agissent aussi sur l'hyperréactivité bronchique.

Des études récentes tentent de préciser la place exacte des radicaux libres, et leur responsabilité éventuelle dans l'inflammation des voies aériennes et l'obstruction bronchique. Kanazawa et Coll. (43) ont observé une production plus élevée d'anion O_2^- par les PN du sang périphérique de sujets astmatiques, par comparaison avec des sujets sains. De plus, à cette libération de O_2^- par les PN circulants sont associées la sévérité de la maladie et son ancienneté. Cette notion suggère que l'anion superoxyde pourrait jouer un rôle dans le développement du bronchospasme, d'autant qu'on a constaté une majoration de production d' O_2^- durant une attaque d'asthme. Les polynucléaires eosinophiles PE sont eux aussi impliqués dans l'inflammation des voies aériennes au cours de l'asthme. Leur action pro-inflammatoire s'exerce à travers la libération des radicaux libres, de la leucotriène C4, du facteur d'activation des plaquettes PAF, et d'autres médiateurs. Malgré le rôle certain de l'inflammation et des MDO, il faut se garder de restreindre la physiopathologie complexe de l'asthme à la seule intervention des MDO. Ce serait négliger le rôle fondamental des cytokines, des neuromédiateurs et des molécules d'adhésion.

d. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte SDRA

Ce syndrome est une forme d'atteinte pulmonaire aiguë caractérisée par un œdème pulmonaire à basse pression et une hypoxémie réfractaire. Son pronostic reste sombre avec une mortalité supérieure à 50%. La pathogénie du SDRA est complexe et implique de multiples médiateurs et mécanismes.

L'œdème pulmonaire est lié à une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire, qui conduit à une inondation des alvéoles par un liquide riche en protéines. Au plan histologique, il y a une perte de pneumocytes I qui sont remplacés par la prolifération de pneumocytes II. Il s'y associe un épaississement des septa-intervalvéolaires,

un infiltrat inflammatoire de l'interstitium, des lésions de fibrose et une oblitération des capillaires.

L'importance du rôle des MDO dans la pathogénie du SDRA a été soulignée par plusieurs études expérimentales : création d'un œdème au niveau de poumons de lapin isolés perfusés avec des systèmes générateurs d'oxydants, présence d'une grande quantité d'hydroperoxydes lipidiques dans le liquide de lavage bronchi-alvéolaire prélevé chez les patients atteints d'un SDRA, mise en évidence d'une concentration élevée de H_2O_2 dans l'air expiré par des patients placés sous ventilation assistée en raison d'un SDRA. Le H_2O_2 semble être l'un des oxydants les plus toxiques pour la membrane alvéole-capillaire.

e. Asbesose

Le liquide de LBA des patients asbestosiques atteste un recrutement des P.N., et des P.E. à un moindre degré. Les macrophages alvéolaires paraissent activés et tiennent probablement une place de choix dans les mécanismes conduisant à la fibrose pulmonaire : stimulés par l'amiante, les M.A. sont capables de libérer un ou des facteurs favorisant la prolifération des fibroblastes et une synthèse accrue de collagène. Ils peuvent aussi par le biais des facteurs chimotactiques, recruter des P.N. et stimuler les lymphocytes T (sous l'effet de l'interleukine 1) qui agiront sur la croissance des fibroblastes.

Tous les concepts actuels suggèrent que les cellules inflammatoires pulmonaires activées par l'inhalation de poussières inorganiques conditionnent l'essentiel de l'atteinte parenchymateuse et de la fibrose pulmonaire. Un des mécanismes d'action évoqués incrimine la libération de radicaux libres de l'oxygène. Les travaux de Cantin et Coll. (44) sur des moutons exposés de façon chronique à des faibles doses d'amiante ont confirmé que l'accroissement de nombre de P.N. et de macrophages au niveau alvéolaire s'accompagnait d'une augmentation de leur capacité à libérer O_2^- , l'anion superoxyde. Le fait que des animaux connaissent une libération MDO et une fibrose malgré une déplétion en P.N. donne à penser que les M.A. activés ont la plus grande part dans la production des MDO. Ces oxydants peuvent induire des modifications dans le parenchyme pulmonaire au cours des pathologies d'inhalation de poussières inorganiques. De plus, les MDO sont susceptibles de créer des lésions cytogénétique qui peuvent conduire à des transformations malignes. Ce phénomène expliquerait l'action synergique du tabagisme et de l'exposition à l'amiante dans l'apparition de cancer bronchique.

De tous ces éléments, il faut retenir que l'exposition aux poussières inorganiques active les cellules inflammatoires alvéolaires, ce qui se traduit entre autres par une augmentation de leur métabolisme oxydatif.

f. Silicose

Chez l'homme, le dépôt des poussières riches en silice au niveau des lobules conduit à la formation des nodules silicotiques typiques avec centre hyalin pauvre en particules. Il s'agit d'un stade de "pneumoconiose simple" qui se traduit radiologiquement par des opacités micronodulaires ou nodulaires. L'évolution vers le développement de formations pseudotumorales ou de fibrose massive progressive dite "pneumoconiose compliquée", suppose l'intervention d'un facteur surajouté qui n'est pas clairement déterminé : facteur infectieux, phénomènes auto-immuns, facteur génétique. L'étude de liquide de LBA, qui montre une hypercellularité mixte lymphocytaire et macrophagique avec prédominance de MA stimulés, a attiré l'attention sur les MA et leurs produits de sécrétion.

Les travaux de Wallaert et Coll. (45) sur les mineurs de charbon non fumeurs atteints de pneumoconiose à poussières mixtes, se sont attachés à distinguer deux groupes : un groupe de patients présentant une pneumoconiose simple, et un de mineurs au stade de pneumoconiose compliquée. L'analyse du liquide de LBA confirme des différences notables entre ces deux populations : chez les patients atteints de fibrose massive progressive, on note une hypercellularité plus élevée et une capacité bien supérieure de ces cellules inflammatoires à libérer O₂-. Plusieurs arguments plaident pour l'origine macrophagique de cette production accrue d'oxydants. Au vu de cette étude, il semble donc qu'on puisse admettre la responsabilité des oxydants libérés par les MA activés, dans l'évolution d'une pneumoconiose simple vers un stade compliqué. Par ailleurs, il a été démontré in vitro que la silice peut générer des radicaux OH• qui vont provoquer une peroxydation lipidique au niveau membranaire. Ce phénomène pourrait expliquer l'accroissement de perméabilité de la membrane avéolo-capillaire observé au cours de la silicose aiguë.

g. Médicaments

Plusieurs médicaments, en particulier les antimétabolites, sont potentiellement toxiques pour le poumon. Les plus souvent, des lésions initiales réalisent un œdème interstitiel associés à des lésions des cellules endothéliales vasculaires : les mécanismes de toxicité cellulaire

évoqués font appel à l'action des MDO. La survenue secondaire d'une fibrose pulmonaire reste encore mal expliquée.

Le mode d'action toxique de la bléomycine est probablement complexe et régi de plusieurs médiateurs. Cette substance anticancéreuse exerce une toxicité cellulaire directe due pour l'essentiel à des lésions de l'ADN à type de cassures chromosomiques, qui semblent liées à la génération de MDO. Comme arguments, on peut retenir que l'hyperoxie et une radiothérapie antérieure potentialisent la toxicité de la bléomycine, alors que certaines substances antioxydantes diminuent cette toxicité.

La nitrofurantoïne, antiseptique urinaire, est aussi susceptible de provoquer une pneumopathie interstitielle fibrosante. Des éléments indirects font évoquer le rôle des MDO : aggravation des lésions lors de l'administration d'oxygène, action protectrice in vitro de certains antioxydants.

C. Mécanismes Pulmonaires De Défense Antioxydante

- *Prévention de la formation des radicaux libres*

La prévention d'un excès de production de radicaux libres est une première étape essentielle pour la survie cellulaire, car des MDO potentiellement toxiques sont générés continuellement au cours de la respiration cellulaire normale. (46). Au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, la majeure partie de l'oxygène métabolisé est transformée en eau sans libération significative de radicaux libres, grâce à la réduction tétravalente de l'oxygène par la cytochrome oxydase mitochondriale. Des radicaux libres peuvent cependant apparaître au cours de ce processus (en particulier O_2^- à la faveur d'une hyperoxie) ; ils seront alors séquestrés dans des sites actifs de la cytochrome oxydase et resteront séparés des autres compartiments intracellulaires. La cytochrome oxydase mitochondriale se comporte donc comme un "engloutissant" métabolisant plus de 90% de l'oxygène des cellules pulmonaires, de façon à éviter une formation significative de radicaux libres. Des conditions pathologiques telles que l'hypoxie sont susceptibles de réduire la cytochrome oxydase, ce qui aboutit à une augmentation de libération de radicaux libres.

- *Compartimentalisation des métaux transitionnels*

Les ions métalliques transitionnels, tels le fer et le cuivre, jouent un rôle important dans la génération des lésions tissulaires induites par les oxydants. En effet, ils participent aux réactions de Haber-Weiss et de Fenton qui aboutissent au radical $\text{OH}\bullet$; ils facilitent enfin la peroxydation lipidique avec production d'aldéhydes cytotoxiques. La réactivité et la toxicité intense du radical $\text{OH}\bullet$, comparées à celles de O_2^- et H_2O_2 , font que $\text{OH}\bullet$ est considéré comme le métabolite toxique ultime dans de nombreuses réactions à radicaux libres. La prévention de la formation de $\text{OH}\bullet$, par le biais de la limitation de la disponibilité du métal transitionnel, est une défense antioxydante essentielle qui s'exerce dans le secteur extracellulaire. L'espace extracellulaire constitue un lieu important pour le contrôle de la disponibilité du métal transitionnel et la prévention de la formation de $\text{OH}\bullet$: car les phagocytes y libèrent en effet les substrats de la réaction d'Haber Weiss, et il y a un manque relatif de systèmes enzymatiques extracellulaires pour éliminer ces MDO.

La disponibilité du fer libre extracellulaire capable de réagir avec O_2^- et H_2O_2 est limitée par plusieurs mécanismes. L'hémoglobine stockée dans les érythrocytes riches en mécanismes de défense antioxydante libère facilement son fer dans le secteur extracellulaire pour se lier à l'haptoglobine et l'hémopexine. La majorité du fer libre extracellulaire se lie avidement, sous forme d'ion ferrique Fe^{3+} , à la transferrine et à la lactoferrine. Il s'agit de deux glycoprotéines servant de vecteurs de transport pour le fer dans la circulation. Le fer lié est bien sûr indisponible pour participer à la réaction d'Haber-Weiss. La transferrine et la lactoferrine ne sont que partiellement saturées dans des conditions physiologiques, ce qui implique un potentiel antioxydant considérable. La Céruléoplasmine est une autre glycoprotéine plasmatique qui possède un pouvoir antioxydant important dans le milieu extracellulaire, grâce à plusieurs actions : elle prévient la génération non enzymatique de O_2^- ; elle empêche la formation de $\text{OH}\bullet$ par sa liaison au cuivre ; c'est un piègeur de O_2^- et $\text{OH}\bullet$; et surtout la Céruléoplasmine ferroxidase catalyse l'oxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} et accélère sensiblement la vitesse d'interaction transferrine- Fe^{3+} .

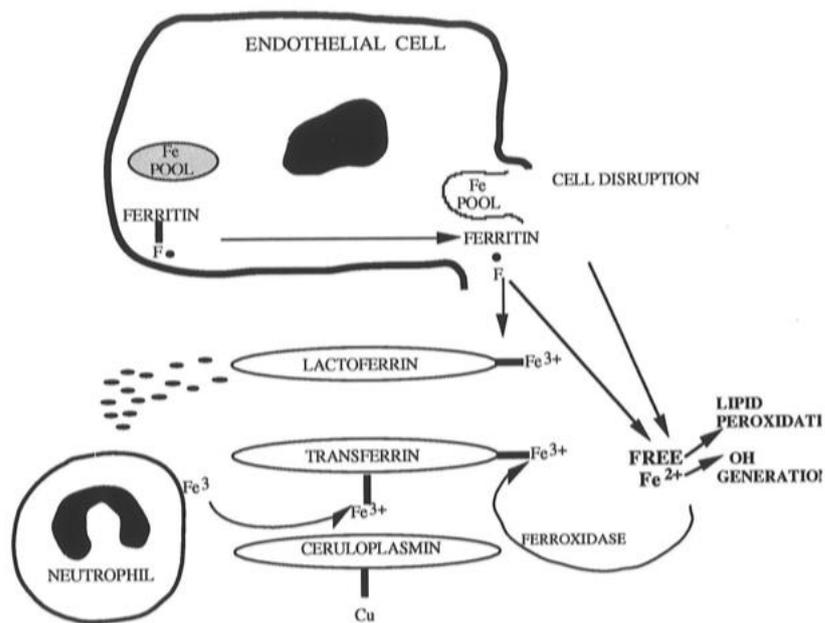


Figure 5: Représentation schématique des mécanismes extracellulaires et intracellulaires prévenant la participation du fer aux réactions oxydantes (18)

Dans la cellule, la plus grande partie du fer est liée à la ferritine mais il existe aussi une réserve du fer intracellulaire non lié à des protéines, qui participe à la synthèse de protéines ferriques et à des réactions à radicaux libres. Il est donc nécessaire que des systèmes enzymatiques intracellulaires (catalase, SOD superoxyde dismutase) détruisent O₂⁻ et H₂O₂ avant qu'ils n'atteignent cette réserve de fer libre et ne réagissent pour donner OH•. À l'intérieur des zones tissulaires inflammatoires, les cellules lésées laissent s'échapper le fer libre et le fer lié à la ferritine, dans le secteur extracellulaire. Le fer lié à la ferritine se mobilise à partir de la protéine et le fer libre qui, après interaction avec des radicaux organiques ou O₂⁻ libérés par les phagocytes, peut promouvoir la peroxydation lipidique et la génération de OH•.

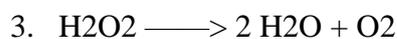
Tous ces éléments permettent d'expliquer que des tissus lésés développent plus facilement que des tissus sains des lésions induites par les oxydants. Cela suggère un rôle du fer dans la pathogénie de l'emphysème : les macrophages alvéolaires des sujets fumeurs contiennent davantage de fer lié à la ferritine que ceux des sujets non fumeurs, et l'abondance d'ascorbate et de O₂⁻ dans les poumons des fumeurs peut entraîner la libération de fer et

favoriser les lésions dues aux oxydants. Les réactions catalysées par le fer peuvent être limitées par la présence de la transferrine et de la lactoferrine : l'excès de transferrine dans le secteur plastique permettrait d'amener une concentration alvéolaires et tissulaire suffisante dans les zones inflammatoires pour lier rapidement le fer dégagé par les MA ; la libération de la lactoferrine par les phagocytes représente un autre moyen de protection contre le fer extracellulaire produit par l'inflammation cellulaire. On peut donc conclure que les métaux transitionnels, et en particulier le fer, tiennent une place importante dans le mécanisme lésionnel des oxydants.

- *Antioxydants endogènes*

• *Antioxydants endogènes enzymatiques*

La superoxyde dismutase SOD, la catalase et les enzymes du cycle "redox" du glutathion sont les premiers mécanismes intracellulaires de défense antioxydante à entrer en jeu lors d'une agression oxydante. (47) Ces enzymes permettent l'élimination de O₂⁻ et des hydroperoxydes susceptibles d'oxyder des substrats cellulaires, et elles préviennent les réactions en chaîne des radicaux libres en diminuant la concentration des radicaux libres disponibles pour engager le processus. On prend l'exemple de la catalase. Cette hémoprotéine dégrade H₂O₂ en eau et O₂ :



Cette enzyme a une activité réductrice appréciable pour les petites molécules comme H₂O₂, les méthyl ou éthyl hydroperoxydes. Elle ne peut néanmoins métaboliser les grosses molécules peroxydes telles les hydroperoxydes lipidiques issus de la peroxydation lipidique.

La catalase possède une grande capacité de réaction, mais agit avec une faible affinité pour ses substrats. Son activité augmente de façon linéaire avec la concentration de H₂O₂ : pour de fortes concentrations de H₂O₂, la catalase exerce la plus grande activité de détoxification que la glutathion peroxydase.

La catalase est principalement localisée dans les peroxysomes qui contiennent la plupart des enzymes générant H₂O₂ dans les cellules aérobies. Il y a une grande variation de distribution de la catalase dans l'organisme humain, selon les lignées cellulaires : les hépatocytes et les érythrocytes sont les cellules les plus riches en catalase ; à l'opposé, les cellules pulmonaires et pancréatiques ont les plus bas niveaux de catalase.

Des arguments indirects confortent l'hypothèse du rôle protecteur de la catalase pulmonaire : elle protège les cellules pulmonaires contre les lésions induites par l'hyperoxie, et son activité s'élève lors du phénomène de tolérance à l'hyperoxie.

- Antioxydants endogènes non enzymatiques

De nombreuses substances non enzymatiques peuvent bloquer la propagation de la réaction en chaîne des radicaux libres. Des substances ont la particularité de céder un électron et donc d'acquérir une structure radicalaire, sans pour autant devenir biologiquement réactives. La plupart sont régénérées sous l'action d'enzymes réducteurs. Certaines de ces substances neutralisent un seul radical libre par molécule : ce sont des piègeurs dits stœchiométriques qui n'agissent généralement qu'à des concentrations élevées et semblent jouer un rôle négligeable par rapport aux enzymes antioxydants.

- Antioxydants intracellulaires

Le glutathion réduit GSH est une petite molécule qui représente le composé thiol (SH) le plus abondant de l'organisme. GSH est essentiellement localisé dans le secteur intracellulaire, mais il en existe aussi dans les alvéoles pulmonaires. Ce GSH libre assure une fonction d'antioxydant hydrosoluble, sans lien avec son rôle dans le cycle redox de glutathion : il interagit directement avec des radicaux libres dans des réactions non enzymatiques. Les radicaux libres cibles de GSH regroupent les MDO tels que I_2^- et OH^\bullet , ainsi que les radicaux libres organiques produisant GS^\bullet et éventuellement GSSG (obtenu par un processus de transfert de radical). Le deuxième chapitre précisera les propriétés du glutathion et son implication dans diverses pathologies pulmonaires.

La taurine est un bêta-acide aminé présent dans l'espace intracellulaire et extracellulaire de la plupart des organes. Il s'accumule de préférence dans les cellules qui libèrent de grandes quantités de radicaux libres. En plus de son rôle indiscutable dans les réactions de conjugaison avec les xénobiotiques, il a aussi la propriété de protéger les cellules contre la toxicité des MDO, en réagissant directement avec des oxydants comme HOCl pour former des produits moins réactifs.

- Antioxydants extracellulaires

On désigne ainsi des substances qui ont une large distribution dans l'organisme, aussi que dans le secteur extracellulaire qu'intracellulaire, mais dont l'activité antioxydante s'exerce dans le milieu intracellulaire.

La céruléoplasmine a entre autres la propriété de réduire O_2^- en H_2O_2 de façon stœchiométrique en présence de cuivre. Elle remplit donc le même rôle que la SOD.

L'acide urique, protéine issue du catabolisme des purines, possède des propriétés antioxydantes puissantes pour des concentrations plasmatiques : prévention de l'oxydation de la vitamine C, liaison aux métaux transitionnels qui ne peuvent ainsi stimuler les réactions à radicaux libres, piégeage direct de divers oxydants (O_2^- , OH^\bullet , radicaux peroxy provenant de la peroxydation lipidique). L'acide urique se comporte comme un antioxydant artificiel car il subit une dégradation irréversible lors de sa participation aux réactions d'oxyde-réduction.

Le glucose, largement répandu dans l'organisme, a la capacité de piéger les radicaux OH^\bullet .

La cystéine et la cystéamine sont des acides aminés susceptibles de réduire divers composés organiques, en donnant un électron à partir des groupes sulfhydryles.

- *Antioxydants exogènes: Vitamine C*

L'acide ascorbique, du fait de son hydrosolubilité, est disponible dans les milieux extracellulaire et intracellulaire de la plupart des systèmes biologiques. Il peut ainsi participer aux réactions d'oxydoréduction.

On lui prête une activité antioxydante qui repose sur plusieurs sur plusieurs mécanismes:

- Réaction avec le radical alpha Tocopheryle qui permet la régénération de la vitamine E, avec formation du radical ascorbylectres stable.
- Piégeage direct O_2^- et OH^\bullet avec production d'un radical libre semi-déhydroascorbate qui est réduit par le glutathion.
- Suppression de l'inactivation des antiprotéase suscitée par les oxydants provenant du système halide-myélopéroxydase neutrophile, et neutralisation dose dépendante des oxydants extracellulaire libérés par les P.N. stimulés.
- Cependant, la vitamine C n'est habituellement pas considérée comme un antioxydant majeur, car elle possède des propriétés pro-oxydants additionnelles: c'est probablement le seul agent réducteur cellulaire qui, additionné à O_2^- , est capable de convertir Fe^{3+} en Fe^{2+} ensuite disponible pour la réaction d'Haber-Weiss. La prévalence de la propriété antioxydante ou pro-oxydante dans un tissu dépend de l'importation des réserves de fer utilisables, dans des conditions favorisant une favorisation une production excessive d'oxydants.

3. Pathologie Cardiovasculaire

A. Épidémiologie

De nombreuses études ont mis en avant le rôle central du dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire dans l'apparition des maladies ischémiques et cardiovasculaires. Plusieurs études ont mis en lumière les effets bénéfiques de la consommation de thé sur la fonction endothéliale, évaluée par la dilatation endothéliale dépendante du flux vasculaire (ou FMD, flow mediated dilation).

B. Recommandations

La consommation de thé (2 à 3 tasses par jour) améliore significativement la FMD selon une méta-analyse d'études d'intervention. Cet effet est indépendant de l'état de santé des patients, de leur FMD avant intervention et de leur âge.

D'autres études ont montré une réduction du risque d'infarctus du myocarde (-11%) et du risque d'AVC (-21%) en lien avec une consommation régulière de 3 tasses de thé par jour.

L'effet bénéfique observé serait dû essentiellement aux flavanols.

De nombreuses études cliniques et méta-analyses se sont intéressées à l'association entre consommation de thé et réduction de la **pression artérielle**, facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. A cela s'ajoute la méta-analyse de 25 études d'interventions confirmant que la consommation quotidienne de thé, qu'il soit noir ou vert, est associée à une réduction significative de la pression systolique (1,8 mm Hg) et de la pression diastolique (1,4 mm Hg), lorsque les interventions durent plus de 12 semaines.

PARTIE III : MÉTHODES D'ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Dans chaque laboratoire, il existe de nombreuses méthodes de mesure de la capacité ou du potentiel antioxydant. Ceux-ci peuvent extrêmement varier d'un laboratoire à l'autre.

1. Les catégories des méthodes de mesure de la capacité antioxydante:

Parmi ces méthodes variées, il est très important de choisir celle qui va permettre de mesurer l'activité antioxydant de la manière la plus précise, et ça est dû à la richesse et l'importance nutritionnelle des antioxydants et leur rôle immense dans la protection des plantes et la prévention de plusieurs maladies qui sont essentiellement dues au stress oxydant, en addition aux effets néfastes des radicaux libres.

Mais considérant les complexités des réactions d'oxydo-réduction et les variations multiples des antioxydants et des Dérivés Réactifs de l'Oxygène (ou DRO), il n'y a pas de méthode commune à utiliser pour mesurer précisément le potentiel antioxydant. Ainsi, de nombreux méthodes sont utilisées pour faire cela avec estimation. Leur fonctionnement est basé sur le processus d'oxydo-réduction, dont le principe est le transfert d'électron ou bien d'un atome d'hydrogène.

Les antioxydants, en faite, utilisent ces réactions de transfert pour bloquer les radicaux libres et leurs dérivés (tels que les DRO). Ce processus réactionnel est contrôlé par deux énergie.

A. Types d'énergies jouant un rôle dans le processus d'oxydoréduction

a. L'énergie de dissociation de liaison (changement d'enthalpie lors d'un clivage homolytique avec des réactifs et des produits de la réaction d'homolyse)

b. Le potentiel d'ionisation (l'énergie qu'il faut fournir à un atome neutre pour arracher un électron (le moins lié) à l'état gazeux et former un ion positif).

Les autres facteurs qui jouent un rôle important au niveau de ce processus réactionnel incluent: la solubilité, la structure des antioxydants, en addition au coefficient de partage (le rapport des activités chimiques d'un soluté entre deux phases).

Ainsi, basé sur ces réactions d'oxydo-réduction, on peut catégoriser les moyens de mesure du potentiel antioxydant en deux parties:

B. Les méthodes basées sur le transfert de l'hydrogène (ou Hydrogen Atom Transfer)

Ces méthodes ont le but de mesurer le pouvoir des antioxydants à transférer un atome d'hydrogène pour neutraliser les radicaux libres et ses dérivés à partir du don d'un hydrogène. La présence d'agents réducteurs, tels que les métaux, pourrait fausser leurs résultats. Ces méthodes incluent :

ORAC (Oxygen radical absorbance capacity)

TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter) Crocin bleaching assay

IOU (Inhibited oxygen uptake)

Inhibition de l'oxydation du LDL

C. Les méthodes basées sur le transfert d'électrons (ou Single Electron Transfer)

Ceux-ci ont le pouvoir de mesurer le pouvoir des antioxydants à transférer un électron afin de réduire le niveau des radicaux libres. Elles mesurent la capacité d'un antioxydant à réduire un oxydant, qui change de couleur quand il est réduit. Ces méthodes sont très sensibles à l'acide ascorbique et l'acide urique, ce qui est dû au fait qu'ils cèdent deux électrons. Cependant, les oligo-éléments et les contaminants (les métaux, précisément) interfèrent avec ces méthodes et peuvent causer une haute variabilité des résultats. Le potentiel antioxydant, après sa mesure, est ainsi exprimée par le pourcentage d'inhibition du radical libre en présence de l'antioxydant. Ces méthodes sont :

DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)

TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity)

FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

Copper (II) reduction capacity

Réactif Folin-Ciocalteu

2. Le test au DPPH (2, 2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

A. Principe

Le radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical azoté organique stable qui est caractérisé par une couleur pourpre. C'est une méthode colorimétrique basée sur la perte de couleur à 515 nm due à la réduction du DDPH. La concentration (calculée en pourcentage) en antioxydants est proportionnelle à la baisse de l'absorbance due à cette diminution d'intensité de la coloration de la solution DPPH :

$$AA\% = (100 - (Abs \text{ échantillon} - Abs \text{ blanc}) \times 100) / (Abs \text{ contrôle})$$

Ce test au DPPH a des avantages et des inconvénients. Les avantages étant qu'elle est simple à utiliser et aussi moins chère. Cependant, l'inconvénient est que les antioxydants peuvent rester inertes face au DPPH relativement stable, et quelques réactions avec le DPPH sont réversibles et peuvent mener à une sous-estimation du potentiel des produits qu'on teste. En addition au fait que plusieurs d'antioxydants peuvent réagir plus lentement avec le DPPH. Il est ainsi important de noter que l'interprétation est compliquée quand d'autres composés ont des absorbances qui se chevauchent avec celles de DPPH à 515 nm, comme les caroténoïdes. (6)

Au niveau de la solubilité de DPPH, ceci n'est soluble que dans les solvants organiques (comme le méthanol et l'éthanol). Cela rend la mesure du potentiel des antioxydants hydrophiles un peu difficile. L'autre inconvénient au niveau de ce radical est que les tests de DPPH doivent toujours se faire dans l'obscurité, ce qui est dû à l'instabilité de ce radical à la lumière. (7)

Les test au DPPH (et aussi ABTS) est connu d'être classé dans la catégorie du "Single Electron Transfer" ou "Transfert d'un Seul Electron". Cependant, ces deux radicaux (DPPH et ABTS) peuvent définitivement en être neutralisés soit par réduction directe à partir des transferts d'électrons ou par des transferts d'hydrogène (8).

B. Évaluation du potentiel antioxydant

En conclusion, le test DPPH permet de mesurer le pouvoir antioxydant de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle, en mesurant le pouvoir d'un antioxydant à réduire le radical chimique DPPH° par transfert d'un hydrogène. Ce radical (initialement violet), se transforme en DPPH-H de couleur jaune pâle. Ainsi, on peut mesurer cette réduction (dont la vitesse est déterminée par la nature de l'antioxydant) du DPPH par spectrophotométrie à 515 nm, et la quantité de DPPH-H formée dépendra de la concentration en antioxydant.



Figure 6 : Réaction de test DPPH (CHIMACTIV)

Les résultats sont exprimés en pourcentages d'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I %) :

$$I \% = [1 - (\text{Abs Échantillon} - \text{Abs Contrôle négatif})] \times 100$$

I %: Pourcentage de l'activité anti-radicalaire (AAR %)

Abs Échantillon : Absorbance de l'échantillon.

Abs Contrôle négatif : Absorbance du contrôle négatif

3. ORAC

A. Principe

Ces méthodes mesurent le pouvoir d'un antioxydant à prévenir les dommages oxydants d'une molécule causés par les radicaux libres qui sont générés par l'AAPH (2,2'- azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride) (9). Elles ont été améliorées en remplaçant la B-PE (la p-phycoerythrine) par le rouge pyrogallol (RP) ou l'acide linoléique (dont l'utilisation peut nous donner une idée sur des réactions puisque c'est un acide gras très dominant dans les graisses (animales et végétales)).

Ces méthodes suivent la dégradation d'une molécule lorsqu'elle est oxydée par les radicaux libres générés à partir du AAPH, et la présence des antioxydants qui vont transférer leur hydrogène à ces radicaux dans l'échantillon diminuera la vitesse de la dégradation de la molécule cible.

Le potentiel antiradicalaire est ainsi déterminé par la diminution de l'absorbance du rouge pyrogallol (ou l'augmentation d'absorbance due à l'accumulation de produits d'oxydation) avec l'intervention d'une mesure cinétique (la dégradation des molécules ciblées par les oxydants en fonction du temps) (10).

Ces tests d'ORAC sont caractérisés par une haute sensibilité et elles sont aussi adaptés pour mesurer le potentiel antioxydant alimentaire (sauf les légumes et les fruits) et le plasma. À côté de cet avantages, la seule difficulté d'utilisation pour ces tests inclue la sensibilité aux niveaux de température. Mais ces tests sont généralement idéales pour l'évaluation du potentiel des antioxydants.

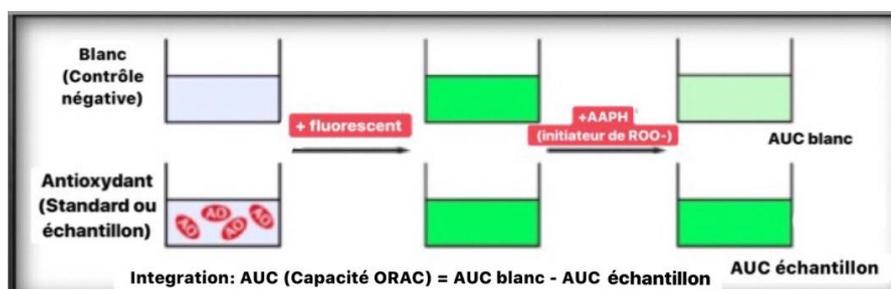
La baisse du pouvoir des cellules à se protéger contre le processus d'oxydation est un facteur essentiel du vieillissement. La nourriture offre des moyens de défenses naturels contre cette oxydation due aux radicaux libres. Ces aliment incluent par exemple les vitamines C et E et les polyphénols. Il y a aussi d'autres aliments (l'acide lipoïque, les flavonoides, etc) qui ont le pouvoir de capter les radicaux libres. Les molécules ayant une activité antioxydante peuvent inclure aussi des enzymes et ceux qui agissent en bloquant l'oxydation causée par les métaux (11).

B. Évaluation du potentiel antioxydant

Le test de la Capacité D'Absorbance Du Radical Oygène est utilisé par le Departement d'Agriculture des États Unis pour déterminer les nutriments qui ont un potentiel antioxydant considérable et ainsi doivent posséder 3000 à 5000 unités ORAC/jour.

Au premier plan, les PA (ou principes actifs) doivent être extraits dans l'acétone. Le test réalisé en spectrofluorimétrie, consiste en une mesure de la protection exercée par une molécule donnée contre l'oxydation de la fluorescéine par un radical libre stable, l'AAPH. Il s'agit donc de la mesure d'un pouvoir antiradicalaire.

Les résultats sont exprimés par rapport à la protection exercée par un antioxydant de référence, le Trolox® qui est l'équivalent hydrosoluble de la vitamine E et ramenés par gramme du produit testé. Ce test d'évaluation du potentiel antioxydant est standardisé et il est considérablement recommandé en comparaison avec les autres tests.



**Figure 7 : Évaluation du potentiel antioxydant par méthode ORAC
(Laboratoires CELL BIOLABS)**

4. FRAP

A. Principe

Ce test colorimétrique est basé sur le pouvoir des molécules (qu'on va tester) à réduire le fer. Cette réduction au produit Fe^{3+} -TPTZ (fer 2,4,6-tripyridyl- s-triazine) à couleur bleu par changement d'absorbance à 593 nm est observée dans quelques minutes (12).

Le test au FRAP qui est moins cher et très facile à utiliser a le seul inconvénient qui inclue le temps de réaction. Ainsi l'activité de certains produits (notamment ceux qui ont besoin d'une longue durée pour réagir et puis être détectés) est un peu plus difficile à mesurer par ce test. Les autres éléments que ce test ne peut pas détecter sont ceux qui possèdent le composé "sulfhydryle" (comme les thiols) dû au fait qu'ils ont le pouvoir de céder un atome d'hydrogène.

B. Evaluation du potentiel antioxydant :

On prépare le réactif FRAP en ajoutant un volume de TPTZ à l'acétate de sodium et à une solution de FeCl₃. Une quantité de 100 µL des extraits à concentrations variant de 31,25 à 0,976 µg.mL⁻¹ est ajoutée avec 2500 µL de réactif FRAP, ce qui est suivi par une incubation à l'obscurité pendant 30 min. L'absorbance du complexe tripyridyltriazine ferreux est mesurée à 593 nm. Une courbe d'étalonnage est tracée avec le produit de référence « trolox » (utilisé comme contrôle positif et préparé dans les mêmes conditions que les échantillons) dont les concentrations varient de 800 à 50 µg.mL⁻¹. Le potentiel antioxydant de ces extraits est exprimé en mg de trolox équivalent/g de matière sèche (mg de ET.g⁻¹MS) suivant la formule suivante (13):

$$\text{Valeur (mgET.g-1MS)} = \left[\frac{(A_0 - A_1)}{(\text{Pente})} \right] \left(\frac{V}{v} \right) \left(\frac{1}{m \times 1000} \right) \times R$$

A₁ = Valeur de l'absorbance de l'échantillon

A₀ = Valeur de l'absorbance du témoin

Pente = Pente de la droite de régression exprimant les valeurs des absorbances en fonction des différentes concentrations de trolox

V = Volume total d'extrait préparé

v = Volume de l'extrait prélevé pour le test

m = Masse de l'échantillon prélevé pour préparer la solution mère

1000 est le facteur de conversion (µg en mg)

R = Rendement de l'extrait

5. Folin Ciocalteu (Détermination de la teneur en composés phénoliques):

A. Principe

La teneur en polyphénols dans les produits testés est déterminée par la méthode de Folin–Ciocalteu. Cette méthode est considérablement utilisée pour doser les polyphénols, mais elle peut être aussi utilisée pour évaluer le potentiel antioxydant car son principe est basé sur la réaction d'oxydoréduction (14).

B. Évaluation du potentiel antioxydant

Le réactif Folin (préparé par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique) est ajouté à une quantité de l'extrait et puis mélangé avec du bicarbonate de sodium, on suit ce mélange avec une courte incubation et puis un refroidissement pour pouvoir appliquer la méthode spectrophotométrique à 760nm contre le blanc. On trace la courbe d'étalonnage avec l'acide gallique dont les concentrations varient de 0 à 50 µg.mL⁻¹. Les résultats sont exprimés en µg équivalent d'acide gallique par gramme de matière sèche (µgEAG.g⁻¹ MS) en utilisant cette formule: (14)

$$\text{Teneur } (\mu\text{gES.g-1MS}) = [((A1-A0)/(Pente)(V/v))/m] \times R$$

(ES étant Equivalent de standard)

Ce test est moins cher et facile à utiliser, mais le réactif n'est pas complètement spécifique pour les polyphénols, et peut donc peut réagir avec d'autres composés comme les sucres, les sulfites, etc. Ce qui provoque une augmentation des valeurs obtenus et ainsi des résultats fausses.

6. ABTS

A. Principe

Cette méthode (développée par Miller et Rice-Evans (1993)) est basée sur la pouvoir des antioxydants à neutraliser le radical ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique). On obtient la solution ABTS en ajoutant l'ABTS au persulfate de potassium (un oxydant) qui donne une solution à couleur bleue foncée. Le potentiel antioxydant est mesuré par la détermination du pouvoir des éléments testés à diminuer l'intensité de cette coloration bleue à partir de l'ABTS, en le comparant avec le Trolox (acide 6- hydroxy-2 ,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique) qui est un

antioxydant de référence. La réduction de l'ABTS va conduire à une décoloration de la solution ABTS mesurée à 645 - 734 nm. Plus l'absorbance est faible, plus l'antioxydant est efficace (15).

Ce test est simple à utiliser et fonctionne de manière rapide. Le composé ABTS est caractérisé par sa solubilité dans l'eau et les solvants organiques et ainsi a le pouvoir de détecter le potentiel antioxydant hydrophile et lipophile. Le seul obstacle est le fait que ce test n'est pas adapté pour toutes les réactions, considérant qu'elles peuvent être lentes alors que les réactions d'oxydo-réduction de ce test fonctionnent rapidement (en environ cinq minutes). Et ça peut provoquer des résultats fausses.

B. Evaluation du potentiel antioxydant :

Selon Van den Berget, on fait une estimation du potentiel antioxydant en utilisant 6,6p mg de l'oxydant "persulfate de potassium" et l'ajoutant à 38,4 mg d'azinobis de sel d'ammonium dans 10 ml d'eau distillée pour former la solution d'ABTS. (16)

Une première estimation du potentiel antioxydant est réalisée en utilisant le radical ABTS comme suit: 6,6p mg de persulfate de potassium est ajoutée comme agent oxydant à 38,4 mg d'azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate) de sel d'ammonium dans 10 ml d'eau distillée pour former la solution aqueuse d'ABTS. Puis, on laisse cette solution dans l'obscurité pendant quelques heures.

Pour l'évaluation du potentiel oxydant, on dilue un volume de 2 ml de la solution de l'ABTS dans de l'eau distillée. Les valeurs initiales d'absorbance varient de $0,700 \pm 0,010$ à 734 nm.

Puis on ajoute l'échantillon à la solution de l'ABTS, ce qui est suivi par une lecture d'absorbance et une courbe d'étalonnage tracée avec les concentrations variées du Trolox. Le potentiel antioxydant est ainsi exprimé en équivalent mM Trolox (Trolox equivalent antioxidant capacity).

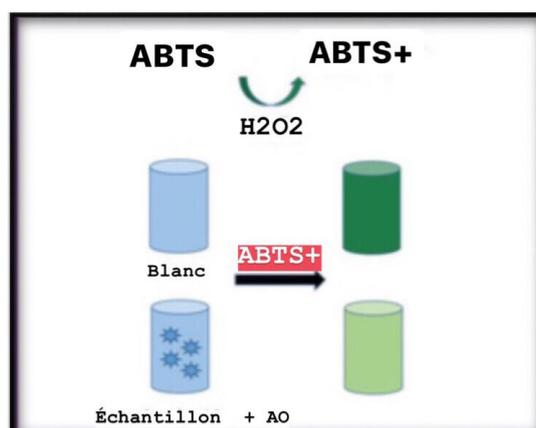


Figure 8 : Oxydo-réduction de l'ABTS au ABTS+ (17)

Bien qu'il existe une grande gamme de méthodes pour déterminer le potentiel antioxydant de différents produits alimentaires et biologiques, les auteurs n'ont pas parvenu à un accord en ce qui concerne le choix des méthodes à utiliser. Cela est dû au fait que les composés antioxydants sont multifonctionnels - ils peuvent être hydrophiles et hydrophobes à la fois - ainsi que la complexité des processus des réactions d'oxydo- réductions impliquées. Donc, à ce jour il n'y a pas une méthode universelle par laquelle le potentiel antioxydant peut être mesuré de façon bien précise .

III. CONCLUSION GÉNÉRALE ET

PERSPECTIVES

En conclusion, les experts scientifiques deviennent de plus en plus d'accord pour dire qu'un apport régulier en antioxydants via l'alimentation ou la complémentation est un des premiers actes que nous devons porter en matière de prévention de notre santé.

Toutes les études actuelles indiquent que l'absorption très régulière de fruits et légumes riches en antioxydants a indéniablement des effets positifs sur la santé, notamment en diminuant significativement l'incidence de cancers de tous types.

A la lumière de toutes ces données, il est donc de plus en plus nécessaire de disposer d'outils permettant d'évaluer l'activité antioxydante des aliments naturellement riches ou enrichis en antioxydants afin de garantir la qualité du produit.

Résumé

Nos cellules ne fonctionnent de manière optimale que dans des conditions bien précises de température, de pH et de concentration en oxygène et en autres substrats. L'oxygène est indispensable pour produire toute l'énergie nécessaire dont la cellule a besoin pour mener à bien ses diverses fonctions. Le prix à payer pour cette énergie est toutefois important puisque ce même oxygène conduit en même temps à la formation de dérivés toxiques de l'oxygène dont font partie les fameux « radicaux libres ».

A concentration physiologique, les radicaux libres ont un rôle physiologique important. Produits en trop grande quantité, ils sont toutefois très réactionnels et ils s'attaquent aux lipides, à l'ADN et aux protéines.

Pour se protéger, l'organisme a développé des défenses antioxydantes:

- enzymes, protéines
- oligo-éléments (sélénium, zinc)
- molécules de petites tailles comme les vitamines A, C, E, les flavonoïdes ou le glutathion.

Le phénomène du vieillissement est immanquablement lié à une augmentation du stress oxydant, c'est-à-dire à la perte progressive de l'organisme à maintenir l'équilibre entre la formation des radicaux libres et le taux d'antioxydants. Lorsque cet équilibre est rompu, des modifications « oxydatives » au niveau des substrats évoqués ci-dessus surviennent. Ces réactions sont impliquées dans la perte des fonctions physiologiques naturelles (ouïe, vue, mémoire) mais aussi dans le développement de pathologies beaucoup plus lourdes comme le cancer, le diabète ou les maladies cardiovasculaires.

Abstract

Our cells only function in an optimal way under precise conditions of temperature, pH and Oxygen concentration and also concentrations of other substances. Oxygen is obligatory for energy production, which is indispensable for our cells to apply numerous functions. The price to pay for this energy is so important since the same Oxygen leads simultaneously to the formation of toxic Oxygen derivatives - free radicals, for instance.

At a physiological concentration, free radicals have an important role. They're very reactive and they attack lipids, DNA and also proteins.

In order to be protected, the body develops antioxidant defenses.:

- * Enzymes, proteins
- * Oligo-elements (selenium, zinc)
- * Small Molecules such as vitamins A, C, E, flavonoids or Glutathione.

The aging phenomenon is strongly connected to the increase in the oxidant stress, meaning the progressive loss of the body's ability to maintain the balance between forming free radicals and antioxidants. When this balance is lost, "antioxidant" alterations across the substances recently mentioned occur. These reactions are implied during the loss of natural, physiological functions (hearing, vision, memory) but also during the development of much heavier pathologies such as Cancer, diabetes and cardiovascular illnesses.

ملخص

تعمل خلايانا بشكل مثالي فقط في ظل ظروف درجة حرارة ودرجة حموضة وتركيز أكسجين محددة، إلخ. الأكسجين ضروري جدا لإنتاج الطاقة اللازمة التي تحتاجها الخلية لأداء وظائفها المختلفة. ومع ذلك، فإن الأكسجين نفسه يؤدي في نفس الوقت إلى تكوين مشتقات الأكسجين السامة التي تشكل "الجذور الحرة" جزءاً منها.

في تركيز فيزيولوجي ، تلعب الجذور الحرة دورًا مهمًا. يتم إنتاجها بكميات كبيرة، فهي شديدة التفاعل وتهاجم الدهون والحمض النووي والبروتينات.

لحماية نفسه ، طور الجسم دفاعات مضادة للأكسدة:

• الإنزيمات والبروتينات

• العناصر النزرة (السيلينيوم والزنك)

• جزيئات صغيرة (فيتامينات A, C, E - الفلافونويد - الجلوتاثيون...)

ترتبط ظاهرة الشيخوخة حتماً بزيادة الإجهاد التأكسدي ، أي الخسارة التدريجية للجسم للحفاظ على التوازن بين تكوين الجذور الحرة ومستوى مضادات الأكسدة. عندما يختل هذا التوازن ، تحدث تعديلات "مؤكسدة" في الركائز المذكورة قبله. تساهم ردود الفعل هذه في فقدان الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية (السمع والبصر والذاكرة) وأيضًا في تطوير أمراض أكثر خطورة مثل السرطان و السكري و أمراض القلب والأوعية الدموية.

ANNEXE

Glossaire

Antioxydant : qui prévient l'oxydation et l'altération des tissus.

Antiradicalaire : molécules ou ensemble de molécules capables de neutraliser des radicaux libres, jouant ainsi un rôle de défense au sein de la membrane ou de la cellule.

Anti-inflammatoire : qui lutte contre les inflammations

Radical libre : espèce chimique (atome ou molécule) qui possède un électron célibataire c'est-à-dire non apparié. Cette caractéristique le rend instable et lui procure une grande réactivité vis-à-vis des molécules environnantes.

stress oxydatif: agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO). Il ne faut pas confondre stress oxydatif, qui s'observe au niveau cellulaire, et stress psychologique, au niveau de l'organisme.

Réactif de l'oxygène: radical oxygéné ($O_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet}) ou une molécule pouvant produire des radicaux libres oxygénés (H_2O_2). A l'opposé, il existe des radicaux libres azotés (RNS).

Catabolisme: l'ensemble des réactions de dégradations moléculaires de l'organisme considéré. Il est le contraire de l'anabolisme, ensemble des réactions de synthèse. Le catabolisme et l'anabolisme sont les deux composantes du métabolisme.

Endogène: Qui prend naissance à l'intérieur, est dû à une cause interne.

Exogène: Qui provient de l'extérieur, se produit à l'extérieur (de l'organisme, d'un système).

Péroxydation lipidique : l'oxydation des lipides insaturés, soit par des espèces radicalaires de l'oxygène, soit catalysée par des enzymes.

Phagocytose: le processus cellulaire par lequel certaines cellules regroupées sous la dénomination générale de phagocytes peuvent ingérer des particules

étrangères solides d'échelle micrométrique. On considère habituellement que la phagocytose est une forme particulière d'endocytose.

Glutathion: un pseudo-tripeptide formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine : γ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine. Le glutathion, qui existe sous forme oxydée et réduite, intervient dans le maintien du potentiel redox du cytoplasme de la cellule.

Précurseur: Molécule organique simple participant à la synthèse des grosses molécules.

Astringence: une propriété de certaines substances à produire une crispation des muqueuses buccales.

Estérification : réaction de chimie organique au cours de laquelle un groupe fonctionnel ester $R_1-COO-R_2$ est obtenu par condensation d'un groupe acide carboxylique R_1-COOH et d'un groupe alcool R_2-OH ainsi que formation d'eau H_2O .

Microbiote: Ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème donné.

Albumine: Protéine naturelle, présente dans le blanc d'œuf, le sérum sanguin, le lait, etc.

Cytosquelette: Squelette filamenteux formé dans le cytoplasme, dont le rôle est de contrôler la forme des cellules.

Emphysème: maladie pulmonaire des voies aériennes distales caractérisée par la destruction de la paroi des alvéoles (septa). Il est souvent associé à la catégorie des BPCO (ou MPOC).

Pneumoconiose: ensemble de maladies pulmonaires caractérisées par des altérations causées par l'inhalation et la fixation dans le poumon de particules solides. Certaines de ces maladies provoquent une fibrose du poumon, et d'autres non. On peut citer : la silicose, causée par l'exposition à la silice.

Fibrose: Augmentation anormale de la quantité de tissu conjonctif fibreux dans un tissu ou un organe.

Cytochrome: coenzymes intermédiaires de la chaîne respiratoire. Ils ont comme caractéristique commune d'être constitués d'une porphyrine complexée avec un atome de fer ou de cuivre. C'est ce dernier qui confère au coenzyme ses propriétés oxydoréductrices en changeant de valence.

Références Bibliographiques

1. Michael M. Gaschler Brent, R. Stockwell. *Lipid peroxidation in cell death. Biochemical and Biophysical Research Communications. Volume 482, Issue 3, 15 January 2017, Pages 419-425*
2. Xavier Leverage. *Stress oxydant et antioxydants. Cahiers de Nutrition et de Diététique. Volume 44, N° 5, pages 219-224 - octobre 2009.*
3. Françoise Marc, André Davin, Laurence Deglène-Benbrahim, Carine Ferrand, Michel Baccaunaud et Pierre Fritsch. *Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. Revue M/S : médecine sciences. Volume 20, Numéro 4, avril 2004, p. 458–463.*
4. Mafuvadze B, et al. *Apigenin prevents development of medroxyprogesterone acetate-accelerated 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in Sprague-Dawley rats. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Aug; 4(8): 1316–1324.*
5. F Michel, D Bonnefont-Rousselot, E Mas, J Draï, P Thérond. *Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. Annales de Biologie Clinique. 2008;66(6):605-620.*
6. Amel Majira Blandine Godon Laurence Foulon Jacinta C. van der Putten Laurent Cézard Marina Thierry Dr. Florian Pion Dr. Anne Bado-Nilles Dr. Pascal Pandard Thangavelu Jayabalan Dr. Véronique Aguié-Béghin Dr. Paul-Henri Ducrot Prof. Catherine Lapierre Dr. Guy Marlair Dr. Richard J. A. Gosselink Prof. Stephanie Baumberger, Dr. Betty Cottyn (2019) *Enhancing the Antioxidant Activity of Technical Lignins by Combining Solvent Fractionation and Ionic-Liquid Treatment. ChemSusChem, Volume 12, Issue 21.*
7. Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G., 2001. *Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. J. Am. Chem. Soc., 123: 117--1183*

8. Huang D., Ou B., Prior RL., 2005. *The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. J. Agric. Food Chem*, 53 : 1841-1856
9. Mensor L.I., Menezes F.S., Leitaog G., Reis A.S., Dos Santos T., Coube C.S., Leittao S.G., 2001. *Screening of Brazilian plants extracts for antioxidants activity by the use ofDPPH free radical method. Phytother. Res.*, 15: 127-130.
10. Huang D., Ou B., Prior RL., 2005. *The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. J. Agric. Food Chem*, 53 : 1841-1856
11. Ozcelik B, Lee JH, Min DB., 2003. *Effects of light, oxygen, and pH on the absorbance of 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl J Food Sci.*, 68(2): 487-490.
12. Prior R.L., Wu X., Schaich K., 2005. *Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolic in foods and dietary supplements. J. Agric. Food Chem.*, 53: 4290-302.
14. Crichton R. R , Wilmet S., Legssyer R., Ward RJ, 2002. *Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. Journal of Inorganic Biochemistry*, 91(1): 9-18.
15. Cao G., Prior R. L., 1999. *Measurement of oxygen radical absorbance capacity in biological samples. Methods Enzymol.*, 299: 50-62.
16. Site de Qualtech Groupe (une filiale de l'Institut Français des Boissons, de la Brasserie et de la Malterie (IFBM), le Centre Technique de la Malterie et de la Brasserie française).
16. Françoise Marc, André Davin, Laurence Deglène-Benbrahim, Carine Ferrand, Michel Baccaunaud and Pierre Fritsch. *Studies of several analytical methods for antioxidant potential evaluation in food. journal M/S : médecine sciences. Volume20, Issue4, avril 2004, p. 458–463*
17. Makoto Oyaizu. *Studies on Products of Browning Reaction : Antioxidative Activities of Products of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*

18. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 (Suppl.) : 343S-8S.
19. Britton J, Pavord I, Richards R et al. Dietary sodium intake and the risk of airway hyperreactivity in a random adult population. *Thorax* 1994 ; 49 : 875-80.
20. Britton J, Pavord I, Richards K et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994 ; 344 : 357-62.
21. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 23-34.
22. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 (Suppl.) : 625-30S.
23. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 (Suppl.) : 625-30S.
24. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST et al. A prospective study of diet and adult-onset of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 (5) : 1401-8.
25. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 23-34.
26. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 23-34.
27. Neuman I, Nahum H. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000 ; 55 : 1184-9.
28. Britton J. Dietary fish oil and airways obstruction. *Thorax* 1995 ; 50 (1) : 511-5.
29. Hodge L, Salome CM, Peat JK et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996 ; 164 : 137-40.
30. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma : is there a connection ? *Eur Respir J* 1997 ; 10 (1) : 6-12.

31. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 67-76.
32. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001 ; 23 (2) : 1-20.
33. Hu G, Cassano P. Antioxidant nutriment and pulmonary function : The Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 (10) : 975-81.
34. Tabak C, Smit HA, Rasanen L et al. Dietary factors and pulmonary function : a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* 1999 ; 54 : 1021-6.
35. Miedema I, Feskens EJM, Heederik D, Kromhout D. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung disease : the Zutphen study. *Am J Epidemiol* 1993 ; 138 : 37-45.
36. Schwartz J, Weiss ST. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the First National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 1821-4.
37. Sharp DS, Rodriguez BL, Shahar E. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 983-7.
38. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001 ; 23 (2) : 1-20.
39. Sharp DS, Rodriguez BL, Shahar E. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 983-7.
40. Romieu I, Trenga C. Role of nutrition in environmental lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1999 ; 20 (6) : 581-90.
41. Potter JD, Finnegan JR, Guinard JX et al. A day for better health program evaluation report, NIH publication no 01-4904. Bethesda, MD : National Cancer Institute, 2000.

42. Cantin A, Crystal R.G. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *European journal of respiratory diseases*. 1985 suppl 139 ; 66 : 7-17
43. Kanazawa H., Kurihara N., Hirata K., Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 1991, 100 : 1319-22
44. Cantin A., Dubois F., Begin R. Lung exposure to mineral dusts enhances the capacity of lung inflammatory cells to release superoxide. *Journal of leukocyte biology* 1988 ;43 : 218-25
45. Wallaert B., Lasalle P., Fortin F., Aerts C., Bart F., Fournier E, Voisin C, Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells is simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of non smoking coal workers. *American Review of Respiratory Diseases*. 1990 ;141,129-33
46. Heffner J. E., Repine J. E. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *American Review of Respiratory Diseases*. 1989 ;140 :531-54
47. Cantin A.M., Begin R. Glutathione and inflammatory disorders of the lung. 1991 ;169 : 123-38

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans
Les préceptes de mon art et de leur

Témoigner ma reconnaissance en
Restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé
Publique, ma profession avec

Conscience et de respecter non
Seulement la législation en

Vigueur, mais aussi les règles de
L'honneur, de la probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité

Et mes devoirs envers le malade

Et sa dignité humaine ; en aucun

Cas, je ne consentirai à utiliser

Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser

Des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur

Estime si je suis fidèle à mes

Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et

Méprisé de mes confrères si j'y

Manque.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 55

سنة : 2020

نشاط مضاد الأكسدة، استقلاب متعددات الفينول و طرق دراسة نشاط مضادات الأكسدة

أطروحة

قدمت و نوقشت يوم: / / 2020

من طرف:

السيد إيهاب مرزوك

المزداد في 28 يوليوز 1994 بطنجة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الأكسدة ، متعددات الفينول، الجذور الحرة، أمراض الرئة ، آليات الدفاع

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد حسين بالوش

عضو

أستاذ في الكيمياء البيولوجية

عضو

°

السيدة سعيدة الطلال

أستاذة في الكيمياء البيولوجية

السيدة سارة عوفي

أستاذة في الكيمياء البيولوجية