

*UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT*

ANNÉE : 2017

THÈSE N° : 20

STRESS OXYDANT ET PATHOLOGIES HUMAINES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Fatima zahra BENNAMARA

Née le 23 Novembre 1991 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène,
antioxydants, radicaux libres, pathologies humaines.

MEMBRES DE JURY

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur de Chimie thérapeutique

Mr. R. ELJAUDI

Professeur de Toxicologie

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Mr. Y. SEKKACH

Professeur de Médecine interne

Mr. D. ELKABBAJ

Professeur de Néphrologie-hémodialyse

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*



Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*
FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie



Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie



Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants



Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation



Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie



Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*

Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie



Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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 Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. ELJAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Chimie Organique
Pharmacologie



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DÉDICACES

A Allah

Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.

﴿وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَفْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

A mes parents

A mon cher père, pour m'avoir appris que le savoir est une richesse
que nul ne peut voler.

A ma chère mère, pour son soutien et ses sacrifices.
Aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance,
le respect et l'amour que je vous porte.

A ma famille

Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve le long
de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

A mes ami(e)s

**A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.**



REMERCIEMENTS

Au rapporteur de thèse
Monsieur Rachid ELJAOUDI
Professeur de toxicologie

Je tiens à vous remercier sincèrement pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir participé à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Au président de thèse

Monsieur Jamal LAMSAOURI

Professeur de chimie thérapeutique

Vous me faites un grand honneur en acceptant
de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression
de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.

Au Membres du jury :
Monsieur Azeddine IBRAHIMI, Professeur de Biotechnologie
Monsieur Youssef SEKKACH, Professeur de Médecine interne
**Monsieur Driss ELKABBAJ, Professeur de Néphrologie-
hémodialyse**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre présence m'apporte une grande fierté.

Veillez trouver dans
ce travail l'expression de mon profond respect
et de ma très grande admiration.

Liste des tableaux :

Tableau I: Principales espèces réactives de l'oxygène	6
Tableau II: Tableau récapitulatif des sources endogènes et exogènes d'espèces réactives de l'oxygène	17
Tableau III: Les grandes familles de polyphénols	42

Liste des figures :

Figure 1: La rupture d'équilibre à l'origine du stress oxydant	5
Figure 2: Production d'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène et de radical hydroxyle	6
Figure 3: Production du radical hydroxyle	7
Figure 4: Production des radicaux peroxydes, alkoxydes et hydroperoxydes	9
Figure 5: Production du monoxyde d'azote	9
Figure 6: Formation du peroxyde nitrite	9
Figure 7: Réduction monoélectronique de l'oxygène par la NAD(P)H oxydase	10
Figure 8: Production de l'anion superoxyde par l'action de la xanthine oxydase	11
Figure 9: Production d'acide urique par l'action de la xanthine déshydrogénase	11
Figure 10: Enzymes de la voie arachidonique	12
Figure 11: Complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale	14
Figure 12: Production des espèces réactives de l'oxygène par l'acide hypochloreux	15
Figure 13: Production des espèces réactives de l'oxygène par l'action des radiations ionisantes et de la lumière	17
Figure 14: Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN	18
Figure 15: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	19
Figure 16: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules ...	21
Figure 17: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	23
Figure 18: Action de la superoxyde dismutase sur l'anion superoxyde	25
Figure 19: Action de la glutathion peroxydase	25
Figure 20: Réduction du peroxyde d'hydrogène par la peroxyredoxine	26
Figure 21: Formation de pont disulfure entre deux peroxyredoxines	26
Figure 22: Régénération du dimère disulfure par la thiorédoxine	26
Figure 23: Réduction de la thiorédoxine par la thiorédoxine réductase	27
Figure 24: Action de la catalase	27
Figure 25: Réduction du glutathion oxydé par la glutathion réductase	28
Figure 26: Schéma récapitulatif des modes d'actions des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques	29
Figure 27: Structure de la vitamine C	30
Figure 28: Recyclage de l' α -tocophérol par la vitamine C	30
Figure 29: Complémentarité entre systèmes de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques (cas de la séquence vitamine E-vitamine C-glutathion).....	31
Figure 30: Structure de la vitamine E	31
Figure 31: Structure chimique des ubiquinones	33

Figure 32: Régénération de l'urate par l'ascorbate	37
Figure 33: Réaction de l'urate avec le radical peroxyde	37
Figure 34: Réaction d'urate avec le dioxyde d'azote	38
Figure 35: Structure chimique de l'acide alpha-lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque	40
Figure 36: Mécanismes de protection des antioxydants endogènes (vitamines C et E, glutathion) par les acides alpha-lipoïque et dihydrolipoïque	40
Figure 37: Marqueurs biologiques du stress oxydant.	44
Figure 38: L'interaction du stress oxydant avec l'athérosclérose.....	54
Figure 39: Implication de la mitochondrie dans l'insuffisance cardiaque	57
Figure 40: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance cardiaque.....	59
Figure 41: L'interaction du stress oxydant avec l'ischémie-reperfusion.	62
Figure 42: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant	64
Figure 43: Voie des polyols et stress oxydant	64
Figure 44: L'interaction du stress oxydant avec le diabète.....	65
Figure 45: Thérapeutiques complémentaires anti-oxydantes et/ou anti-AGE étudiées au cours du diabète	68
Figure 46: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale aigue.....	69
Figure 47: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale chronique.....	72
Figure 48: L'interaction du stress oxydant avec la polyarthrite rhumatoïde.....	75
Figure 49: L'interaction du stress oxydant avec le lupus érythémateux systémique.....	78
Figure 50: L'interaction du stress oxydant avec la sclérose latérale amyotrophique.....	81
Figure 51: L'interaction du stress oxydant avec la maladie de Parkinson.	83
Figure 52: L'interaction du stress oxydant avec la maladie d'Alzheimer.....	86
Figure 53: L'interaction du stress oxydant avec les maladies cancéreuses.	90
Figure 54: L'interaction du stress oxydant avec le VIH.....	94
Figure 55: Effets synergiques potentiels des médicaments contenant des groupements thiols et des antirétroviraux sur l'infection à VIH	96
Figure 56: L'interaction du stress oxydant avec la tuberculose.	97
Figure 57: L'indice de masse corporelle	99
Figure 58: L'interaction du stress oxydant avec l'obésité.....	100
Figure 59: L'interaction du stress oxydant avec le vieillissement.	102

Liste des abréviations :

ADN	: Acide désoxyribonucléotidique
AGE	: Produits de glycation avancée
AGPI	: Acides gras polyinsaturés
AL	: Acide lipoïque
Apo	: Apolipoprotéine
Apo-A1	: Apolipoprotéine HDL
APP	: Protéine précurseur de l'amyloïde
ARA	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
Asc-H⁻	: Anion ascorbate ou vitamine C
CAT	: Catalase
Ca²⁺	: Calcium
Cl⁻	: Ion chlorure
CO	: Monoxyde de carbone
CO₂⁻	: Dioxyde de carbone
coQ10	: Coenzyme Q10
COX	: Cyclo-oxygénase
CRM	: Chaîne respiratoire mitochondriale
Cu/Zn-SOD	: Superoxyde dismutase à cuivre et à zinc
DHAL	: Acide dihydrolipoïque
eNOS	: Oxyde nitrique synthase endothéliale
ERO	: Espèces réactives de l'oxygène
ERN	: Espèces réactives de l'azote
Fe²⁺	: Fer ferreux
Fe³⁺	: Fer ferrique
GPx	: Glutathion peroxydase
GR	: Glutathion réductase

GSH	: Glutathion réduit
GSSG	: Glutathion oxydé ou bisulfure de glutathion
GST	: Glutathion S transférase
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène, dioxyde de dihydrogène ou eau oxygénée
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HNE	: Hydroxynonénal ou 4-Hydroxy 2-nonénal
HO-1	: Hème oxygénase-1
HO₂'	: Hydroperoxyde
HOCl	: Acide hypochlorique ou acide hypochloreux
HOSCN	: Acide hypothiocyanique
IC	: Insuffisance cardiaque
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
iNOS	: Oxyde nitrique synthase inductible
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IRC	: Insuffisance rénale chronique
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDL	: Lipoprotéine de densité légère ou lipoprotéine de basse densité
LES	: Lupus érythémateux systémique
LOX	: Lipo-oxygénase
MA	: Maladie d'Alzheimer
MAO	: Mono-amine oxydase
MCP-1	: Protéine chimiotactique monocytaire-1
M-CSF	: Facteur stimulant les colonies monocytaires
MDA	: Malondialdéhyde
MM-LDL	: LDL minimalement oxydé
Mn-SOD	: Superoxyde dismutase à manganèse

MP	: Maladie de Parkinson
MPO	: Myéloperoxydase
Mtb	: Mycobacterium tuberculosis
NAC	: N-acétylcystéine
NF-kB	: Facteur nucléaire-kB
nNOS	: Oxyde nitrique synthase neuronale
NO[·]	: Monoxyde d'azote
NO₂[·]	: Dioxyde d'azote
NO₂⁻	: Nitrite
NO₃⁻	: Nitrate
NOS	: Monoxyde d'azote synthase
¹O₂	: Oxygène singulet
O₂	: Oxygène moléculaire
O₂^{-·}	: Anion superoxyde
O₃	: Ozone
OH[·]	: Hydroxyle
ONOO⁻	: Peroxinitrite
PGE₂	: Prostaglandine E ₂
PLA₂	: Phospholipase A ₂
Prx	: Peroxyrédoxine
Prx/Trx	: Système peroxyrédoxine / thiorédoxine
RAGE	: Récepteurs des produits de glycation avancée
RL	: Radical libre ou radicaux libres
RO₂[·]	: Peroxyle
RO[·]	: Alkoxyde
ROOH	: Peroxyde organiques ou hydroperoxyde
SCN⁻	: Ions thiocyanates
Se	: Sélénium

Se-GPx	: Glutathion peroxydase sélénium-dépendante
SIDA	: Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SLA	: Sclérose latérale amyotrophique
SN	: Substance noire
SO	: Stress oxydant ou stress oxydatif
SOD	: Superoxyde dismutase
SOD1	: Superoxyde dismutae à cuivre et à zinc cytosolique
SOD2	: Superoxyde dismutae à manganèse mitochondriale
SOD3	: Superoxyde dismutae à cuivre et à zinc extracellulaire
TBARS	: Produits réagissant avec l'acide thiobarbiturique
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
T-O'	: Radical tocophéryle
T-OH	: Tocophérol ou vitamine E
Trx	: Thiorédoxine
TXA2	: Tromboxane A2
UrH₂⁻	: Urate
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
Zn	: Zinc
8-iso-PGF2α	: 8-iso-prostaglandineF2 α
8-OH-dG	: 8-oxo-2 désoxyguanosine

Table des matières :

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I :	3
I. Le stress oxydant :	4
I.1 Définition :	4
I.2 Origine du stress oxydant et production des radicaux libres :	5
I.2.1 Espèces réactives de l'oxygène :	5
I.2.2 Sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène :	9
I.2.2.1 NAD(P)H oxydase :	10
I.2.2.2 Xanthine oxydase :	10
I.2.2.3 Enzymes de la voie arachidonique :	11
I.2.2.3.1 Lipo-oxygénases (LOX):	12
I.2.2.3.2 Cyclo-oxygénases (COX) :	12
I.2.2.4 Enzymes des organites cellulaires :	13
I.2.2.4.1 Mitochondries :	13
I.2.2.4.2 Lysosomes :	15
I.2.2.4.3 Réticulum endoplasmique lisse :	15
I.2.2.4.4 Peroxysomes :	16
I.2.2.4.5 Noyau :	16
I.2.3 Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène :	16
I.3 Effets physiologiques des espèces réactives de l'oxygène :	18
I.3.1 Effets au niveau des lipides :	18
I.3.2 Effets au niveau de l'acide désoxyribonucléique ou ADN :	20
I.3.3 Effets au niveau des glucides :	22
I.3.4 Effets au niveau des acides aminés et protéines :	22
CHAPITRE II :	24
II. Les systèmes de défenses antioxydants :	25
II.1 Systèmes de défenses antioxydants enzymatiques :	25
II.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD):	25

II.1.2	Les glutathion peroxydases (GPx):.....	25
II.1.3	Le système peroxyrédoxine / thiorédoxine (Prx/Trx) :.....	26
II.1.4	Les catalases (CAT) :.....	27
II.1.5	Les glutathion réductases (GR):.....	27
II.2	Système de défenses antioxydants non enzymatiques :.....	29
II.2.1	Le glutathion :.....	29
II.2.2	Les vitamines :.....	30
II.2.2.1	La vitamine C :.....	30
II.2.2.2	La vitamine E :.....	31
II.2.2.3	Les caroténoïdes :.....	32
II.2.2.4	Coenzyme Q10 (coQ10) :.....	33
II.2.3	Les oligoéléments :.....	34
II.2.3.1	Le cuivre (Cu) :.....	34
II.2.3.2	Le zinc (Zn) :.....	34
II.2.3.3	Le sélénium (Se) :.....	35
II.2.4	Bilirubine :.....	36
II.2.5	Hormones sexuelles (Oestrogènes) :.....	36
II.2.6	Acide urique :.....	37
II.2.7	Mélanine :.....	38
II.2.8	Mélatonine :.....	38
II.2.9	Acide lipoïque (AL) :.....	38
II.2.10	Autres :.....	41
II.2.10.1	Polyphénols :.....	41
II.2.10.2	Sulfures d'allyle :.....	42
CHAPITRE III :		43
III.	Les marqueurs biologiques du stress oxydant :.....	44
III.1	Biomarqueurs des dommages oxydatifs :.....	45
III.1.1	Biomarqueurs de la peroxydation lipidique :.....	45
III.1.1.1	Malondialdéhyde (MDA):.....	45
III.1.1.2	F2-isoprostanes :.....	45

III.1.2	Biomarqueurs de l'oxydation des protéines :	45
III.1.2.1	Protéines carbonylées :	45
III.1.2.2	Nitrotyrosine :	46
III.1.3	Biomarqueurs de l'oxydation des acides nucléiques :	46
III.1.3.1	La 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OH-dG) :	46
III.1.3.2	La 8-Nitroguanine :	46
III.1.4	Biomarqueurs de l'oxydation des glucides :	47
III.2	Biomarqueurs du système de défense antioxydant :	47
III.2.1	Biomarqueurs enzymatiques :	47
III.2.2	Biomarqueurs non enzymatiques :	47
III.2.2.1	Les vitamines :	47
III.2.2.2	Les oligoéléments :	47
III.2.2.3	Le ratio redox (GSH/GSSG) :	48
III.3	La capacité antioxydante globale :	48
CHAPITRE IV :		50
IV.	Stress oxydant et pathologies humaines :	51
IV.1	Stress oxydant et maladies cardiovasculaires :	52
IV.1.1	Athérosclérose :	52
IV.1.1.1	Définition :	52
IV.1.1.2	Mécanisme :	52
IV.1.1.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	54
IV.1.1.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	55
IV.1.2	Insuffisance cardiaque (IC):	56
IV.1.2.1	Définition :	56
IV.1.2.2	Mécanisme :	56
IV.1.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	59
IV.1.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	60
IV.1.3	Ischémie-reperfusion :	60
IV.1.3.1	Définition :	60
IV.1.3.2	Mécanisme :	61

IV.1.3.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	62
IV.1.3.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	62
IV.2	Stress oxydant et diabète :	62
IV.2.1	Définition :	62
IV.2.2	Mécanisme :	63
IV.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	65
IV.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	67
IV.3	Stress oxydant et insuffisance rénale :	68
IV.3.1	L'insuffisance rénale aiguë (IRA) :	68
IV.3.1.1	Définition :	68
IV.3.1.2	Mécanisme :	68
IV.3.1.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	70
IV.3.1.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	70
IV.3.2	L'insuffisance rénale chronique (IRC) :	70
IV.3.2.1	Définition :	70
IV.3.2.2	Mécanisme :	70
IV.3.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	72
IV.3.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	73
IV.4	Stress oxydant et maladies auto-immunes :	73
IV.4.1	Polyarthrite rhumatoïde :	73
IV.4.1.1	Définition :	73
IV.4.1.2	Mécanisme :	74
IV.4.1.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	75
IV.4.1.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	76
IV.4.2	Lupus érythémateux :	76
IV.4.2.1	Définition :	76
IV.4.2.2	Mécanisme :	77
IV.4.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	78
IV.4.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	78
IV.5	Stress oxydant et maladies neurodégénératives :	79

IV.5.1	Sclérose latérale amyotrophique (SLA) :	79
IV.5.1.1	Définition :	79
IV.5.1.2	Mécanisme :	79
IV.5.1.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	81
IV.5.1.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	82
IV.5.2	Maladie de Parkinson (MP) :	82
IV.5.2.1	Définition :	82
IV.5.2.2	Mécanisme :	82
IV.5.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	83
IV.5.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	83
IV.5.3	Maladie d'Alzheimer (MA) :	84
IV.5.3.1	Définition :	84
IV.5.3.2	Mécanisme :	84
IV.5.3.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	86
IV.5.3.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	87
IV.6	Stress oxydant et maladies cancéreuses :	88
IV.6.1	Définition :	88
IV.6.2	Mécanisme :	88
IV.6.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	91
IV.6.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	91
IV.7	Stress oxydant et maladies infectieuses :	92
IV.7.1	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :	92
IV.7.1.1	Définition :	92
IV.7.1.2	Mécanisme :	92
IV.7.1.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	94
IV.7.1.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	95
IV.7.2	Stress oxydant et tuberculose :	96
IV.7.2.1	Définition :	96
IV.7.2.2	Mécanisme :	96
IV.7.2.3	Etudes et variations des biomarqueurs :	97

IV.7.2.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	98
IV.8	Stress oxydant et l'obésité :.....	98
IV.8.1	Définition :.....	98
IV.8.2	Mécanisme :	99
IV.8.3	Etudes et variations des biomarqueurs :.....	100
IV.8.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	100
IV.9	Stress oxydant et vieillissement :	101
IV.9.1	Définition :.....	101
IV.9.2	Mécanisme :	101
IV.9.3	Etudes et variations des biomarqueurs :.....	102
IV.9.4	Etudes interventionnelles de correction du SO :	103
CONCLUSION	104

RÉSUMÉS

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



INTRODUCTION

L'oxygène, élément indispensable à la vie de l'homme, peut paradoxalement donner naissance à des dérivés particulièrement toxiques : les espèces réactives de l'oxygène, présents à l'état physiologique dans notre organisme.

Mal régulées, ces espèces oxygénées réactives sont susceptibles d'exercer des effets délétères sur les protéines, les glucides, les acides nucléiques et les lipides membranaires, entraînant de profondes altérations dans le métabolisme cellulaire, et par la suite, la mort de la cellule.

De nombreuses affections humaines incluent donc un stress oxydant, local ou général, dans leur pathogenèse. Dans plusieurs maladies graves, notamment celles liées au vieillissement, le stress oxydant est le facteur déclenchant originel (c'est le cas des cancers, des maladies neurodégénératives...). Dans de nombreuses autres maladies, le stress oxydant est secondaire à l'établissement de la pathologie, mais participe à ses complications immunitaires ou vasculaires (c'est le cas de maladies infectieuses comme le SIDA, le diabète, l'insuffisance rénale...). Il semble donc important de tester l'effet thérapeutique des molécules antioxydantes naturelles ou de synthèse qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives à la condition d'être apportées à doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions et ne doit pas être supprimée.

L'objectif principal de ce travail consiste à :

- Connaître les différentes espèces réactives de l'oxygène, l'origine de leur production, ainsi que leurs effets physiopathologiques sur les substrats biologiques.
- Identifier les différents systèmes de défense antioxydants et comprendre leurs mécanismes d'action.
- Identifier les différents marqueurs biologiques permettant l'évaluation du stress oxydant.
- Déterminer l'impact des espèces réactives de l'oxygène dans les pathologies humaines et le rôle des antioxydants dans la prévention et la thérapeutique.



**CHAPITRE I :
LE STRESS OXYDANT**

I. Le stress oxydant :

I.1 Définition :

Des composés à fort potentiel oxydant, sont produits constamment en situation physiologique au sein de l'organisme. Il se met alors en place un système antioxydant. En situation normale, la balance antioxydant/pro-oxydant est équilibrée. Mais l'organisme peut être confronté à une surexposition à des composés oxydants lorsque la production endogène d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) devient excessive ou suite à l'exposition à un phénomène toxique exogène. Lorsqu'un tel déséquilibre intervient, on parle de stress oxydatif ou stress oxydant (SO) [1].

En 1985, Sies a défini la notion de SO comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ERO, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de ces dernières, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante (Figure 1) [2].

La pollution, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, la prise de pilule contraceptive, l'exposition excessive au soleil ou à des radiations sans protection suffisante, la pratique du sport de haut niveau et l'inflammation chronique sont, par exemple, autant de sources de production d'ERO. Une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols) favorise une baisse de la capacité antioxydante. Si un SO n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses. Un SO «pathologique» est ainsi potentiellement impliqué dans de nombreuses affections ou dans le développement de complications associées à celles-ci. A titre d'exemple, l'oxydation des lipides est un facteur favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires tandis que celle de l'ADN se retrouve dans diverses étapes qui conduisent au développement de cancers. Au cours du temps, la notion de SO a évolué notamment avec l'avènement de la biologie moléculaire qui a montré que les ERO ont aussi un rôle physiologique important [3].

En effet, les ERO produites en permanence dans l'organisme sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie cellulaire (prolifération cellulaire normale, métabolisme normal, état redox normal pour l'expression de gènes). Dans cette perspective, les antioxydants sont alors des régulateurs de la production des ERO, dont ils préviennent les effets délétères potentiels. La vraisemblable nécessité d'un SO «physiologique» régulateur explique sans doute en partie les échecs relatifs d'études interventionnelles basées sur des suppléments en antioxydants [4].

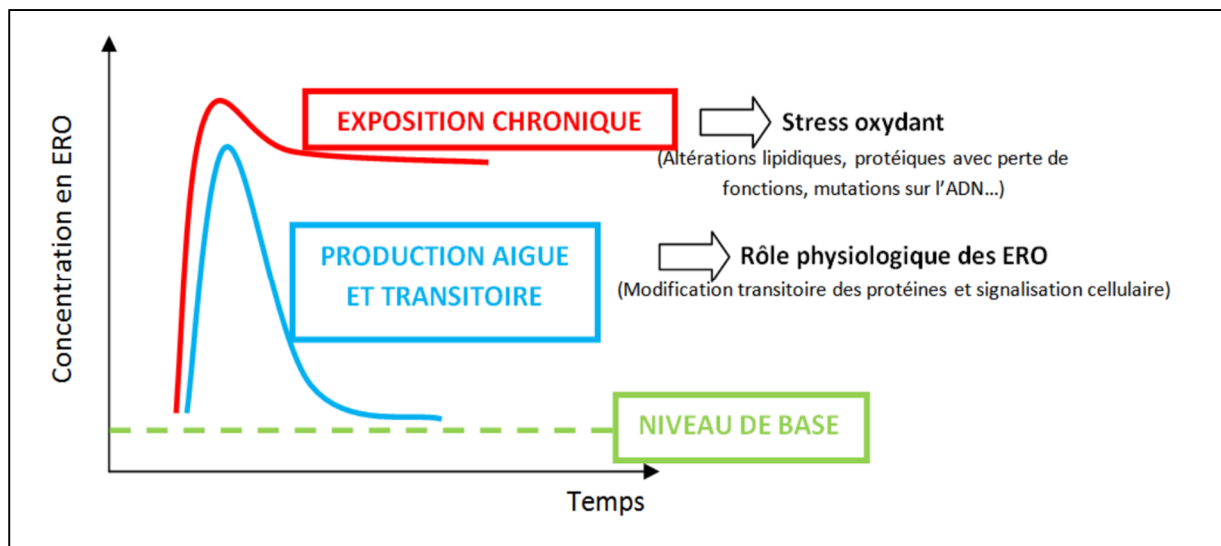


Figure 1: La rupture d'équilibre à l'origine du stress oxydant [5].

I.2 Origine du stress oxydant et production des radicaux libres :

I.2.1 Espèces réactives de l'oxygène :

Les ERO comprennent l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ozone (O_3). Selon les auteurs, ils incluent également le monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$), l'anion peroxynitrite (ONOO^-), également désignés espèces réactives de l'azote (ERN), et les radicaux peroxy ($\text{ROO}\cdot$) et alkoxy ($\text{RO}\cdot$). Les principales ERO sont énumérées dans le [tableau I \[1\]](#):

Tableau I: Principales espèces réactives de l'oxygène [1].

Radicaux libres (RL)	Espèces réactives non radicalaires
Anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
Hydroxyle (OH^{\cdot})	Acide hypochlorique ($HOCl$)
Hydroperoxyde (HO_2^{\cdot})	Ozone (O_3)
Peroxyde (RO_2^{\cdot})	Oxygène singulet (1O_2)
Alkoxyde (RO^{\cdot})	Hydroperoxyde ($ROOH$)
Dioxyde de carbone ($CO_2^{\cdot-}$)	Peroxynitrite ($ONOO^-$)

L' 1O_2 est la forme « excitée » de l'oxygène moléculaire qui est très instable et extrêmement réactif et a une durée de vie très limitée. Au contact des molécules de son environnement, notamment les molécules d'eau, il se désactive en libérant de l'énergie. Il est formé en moindre quantité que les oxy-radicaux et est produit lors de la peroxydation lipidique, la flambée respiratoire et suite à l'action des rayons ultraviolets sur le dioxygène [1].

Les $O_2^{\cdot-}$ sont formés par la capture d'un électron par la molécule d'oxygène (Figure 2) [1].

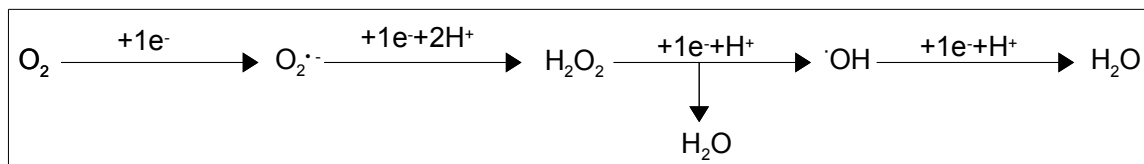


Figure 2: Production d'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène et de radical hydroxyle [1].

Les $O_2^{\cdot-}$ ont une faible réactivité avec les composés biologiques et ne réagissent ni avec les acides nucléiques et leurs constituants, ni avec les protéines et leurs acides aminés, ni avec les lipides et leurs acides gras. Par contre, ils ont une demi-vie relativement longue (supérieure à

quelques dizaines de secondes) ; ils peuvent donc diffuser vers leurs cibles, en particulier les superoxydes dismutases (SOD), les ions Fe^{2+} , ou encore la vitamine C. Toutefois, la présence de la charge électrique négative sur cette molécule bloque leur diffusion au travers des membranes biologiques. En fait, ils sont indirectement toxiques en réagissant avec H_2O_2 et NO^{\cdot} , produisant respectivement $\cdot OH$ et $ONOO^-$. Inversement la dismutation spontanée des anions superoxydes aboutit à la formation du radical hydroxyle selon la réaction de Haber-Weiss (Figure 3) [1].

Les $\cdot OH$ sont les radicaux les plus délétères. Ils présentent une extrême réactivité, une demi-vie limitée (10^{-10} s dans les systèmes biologiques), diffusent donc peu et sont les plus toxiques lors d'un SO. Ils agissent selon trois mécanismes : en arrachant soit un électron ($\cdot OH + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^-$) soit un atome d'hydrogène ($\cdot OH + RH \rightarrow R^{\cdot} + H_2O$) ou encore en s'additionnant sur les doubles liaisons ($\cdot OH + >C=C< \rightarrow >\cdot C(OH)-$). Leurs cibles biologiques sont la plupart des molécules organiques et inorganiques des cellules, en particulier, l'ADN, les protéines, les lipides, les acide-aminés, les sucres et les métaux. Le radical $\cdot OH$ est produit au sein des cellules, suite soit à la réaction de Haber-Weiss, soit à la réaction de Fenton qui nécessite des catalyseurs métalliques (Figure 3) [1].

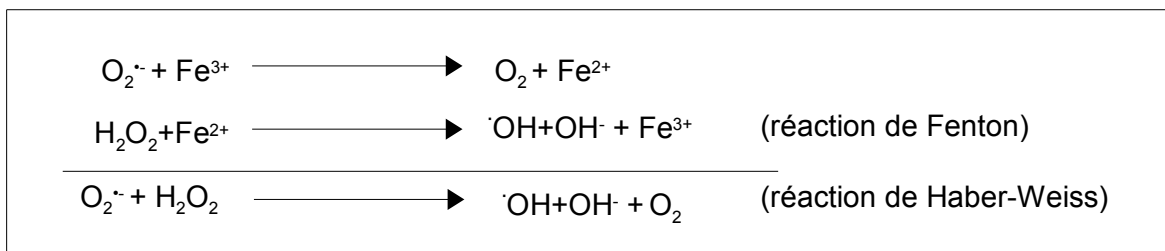


Figure 3: Production du radical hydroxyle [1].

La significativité de la réaction de Fenton dans les conditions physiologiques n'est pas claire car les ions fer sous la forme libre catalyseur sont peu disponibles en raison de leur séquestration par une variété de protéines piègeuses de métaux [1].

Le H_2O_2 , également appelée dioxyde de dihydrogène ou « eau oxygénée » est très soluble dans l'eau, pénètre facilement les membranes biologiques, et peut provoquer la dégradation

des protéines, la libération de Fe^{3+} , l'oxydation de l'ADN, de lipides, ou encore de thiols, mais également l'inactivation d'enzymes. Sa capacité à traverser les membranes biologiques et à diffuser loin de son lieu de synthèse, fait du H_2O_2 une des composantes utilisée par les cellules dans la signalisation intra et/ou intercellulaire. En effet, en faible concentration, il ne présente pas de toxicité pour la cellule. Cependant, en forte concentration, il induit une cytotoxicité par le biais des ERO qu'il génère. En se décomposant en anions hydroxyles et en radicaux hydroxyles par la réaction de Fenton en présence de sels métalliques (Fe^{2+} et Cu^+), il devient toxique [1].

Les radicaux ROO^\bullet sont des radicaux secondaires issus de l'oxydation de substrats organiques, initiée par $^1\text{O}_2$ ou le $^\bullet\text{OH}$. Ils sont dotés d'un pouvoir oxydant important mais inférieur à celui de $^\bullet\text{OH}$, avec le même mécanisme d'action que ce dernier. Ils peuvent également se décomposer pour donner des radicaux O_2^\bullet . Ils sont à l'origine de réactions en chaîne et la peroxydation des lipides est un exemple d'oxydation très dangereux pour les cellules avec des conséquences multiples en induisant une diminution de la fluidité des membranes plasmiques et une augmentation de la charge négative de surface, et en perturbant les membranes des organites cellulaires. On observe ainsi une inactivation des enzymes membranaires, une oxydation des groupements thiols, une augmentation de la perméabilité membranaire, un gonflement des mitochondries avec inhibition de la chaîne respiratoire et la perte du cytochrome C (cyt C) [1].

Les radicaux RO_2^\bullet sont formés par attachement de l'oxygène sur des radicaux centrés sur le carbone (symbolisés R^\bullet). Les RO_2H proviennent de l'oxydation d'un substrat (RH) alors que les radicaux RO^\bullet sont issus de la décomposition des RO_2H par des cations métalliques (Figure 4) [1].

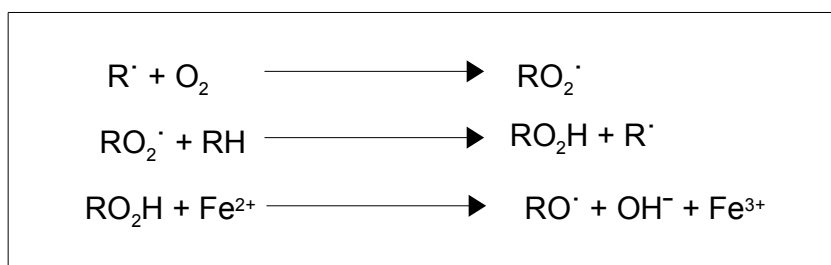


Figure 4: Production des radicaux peroxydes, alkoxydes et hydroperoxydes [1].

Le NO^{\cdot} est le produit de la transformation de la L-arginine en L-citruline grâce à une famille d'enzymes : Les monoxydes d'azote synthases (NOS) (Figure 5) [6].

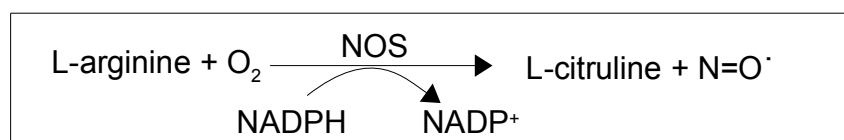


Figure 5: Production du monoxyde d'azote [6].

Le NO^{\cdot} peut réagir avec une grande variété de substances et de RL et conduire, par exemple après réaction avec H_2O_2 , à la formation de nitrite (NO_2^{-}) ou de nitrate (NO_3^{-}) [6].

Le $ONOO^{-}$ est formé suite à la réaction entre $O_2^{\cdot-}$ et NO^{\cdot} avec une constante de vitesse de $6,7 \cdot 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Figure 6). La forme protonée du radical $ONOO^{-}$ ($ONOOH$) est un puissant agent oxydant causant des dommages importants similaires à ceux observés avec $^{\cdot}OH$ [6].

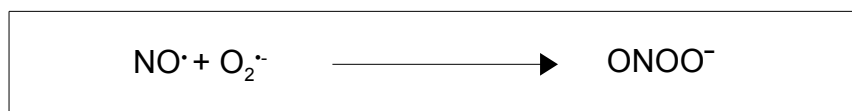


Figure 6: Formation du peroxynitrite [6].

I.2.2 Sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène :

La production des ERO dans les cellules est essentiellement d'origine enzymatique et découle de plusieurs sources possibles (Tableau II). Il s'agit principalement de la NAD(P)H oxydase membranaire et du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, mais d'autres sources, cytosoliques ou présentes au sein de différents organites cellulaires peuvent également jouer un rôle dans la modulation de la signalisation intracellulaire: xanthine

oxydase, enzymes de la voie de l'acide arachidonique (lipo-oxygénases, cyclo-oxygénases), enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P₄₅₀) et peroxyosomes. Les NOS sont à l'origine de la synthèse du radical NO[•] mais qui peuvent aussi dans certaines conditions (faible concentration en L-arginine) produire des O₂^{•-} [5].

I.2.2.1 NAD(P)H oxydase :

La NAD(P)H oxydase est une enzyme localisée au niveau de la membrane cytoplasmique et, chez les phagocytes, également dans la membrane du phagosome (membrane formée pendant la phagocytose à partir de la membrane plasmique) et dans la membrane des granules azurophiles des neutrophiles [1].

La NAD(P)H oxydase utilise le NADH ou le NADPH intracellulaire comme donneur d'électrons pour catalyser la réduction monoélectronique de l'oxygène en O₂^{•-}, selon la réaction (Figure 7):

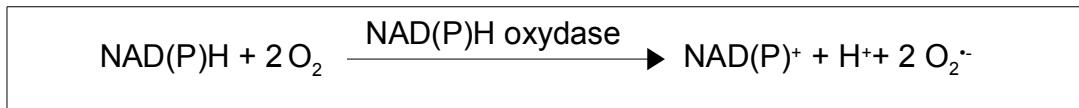


Figure 7: Réduction monoélectronique de l'oxygène par la NAD(P)H oxydase [1].

Les NAD(P)H oxydases des cellules non phagocytaires ont une activité de 10 à 100 fois moins élevée que celle des cellules phagocytaires et les ERO qu'elles produisent jouent un rôle dans la signalisation intracellulaire [1].

I.2.2.2 Xanthine oxydase :

Il existe deux types de xanthine oxydase inter-convertibles également connus sous le nom de xanthine oxydoréductase (XOR) qui diffèrent par leur forme et par leur mode d'action. Elles peuvent être soit de type xanthine oxydase (XO), dépendantes de l'O₂, soit de type xanthine déshydrogénase (XD), dépendantes du NAD⁺ [1].

La XO est une enzyme cytosolique qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et la réduction de O_2 en $O_2^{\cdot-}$ selon la réaction (Figure 8):

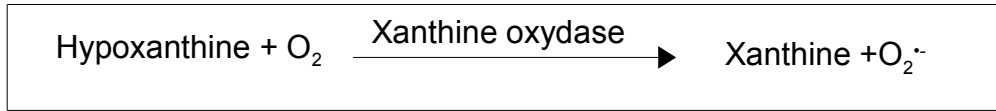


Figure 8: Production de l'anion superoxyde par l'action de la xanthine oxydase [1].

La xanthine est ensuite oxydée par la XD en acide urique selon la réaction (Figure 9):

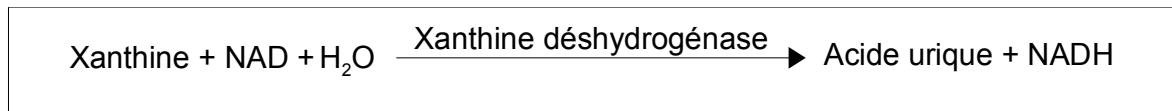


Figure 9: Production d'acide urique par l'action de la xanthine déshydrogénase [1].

L'activité de la XO génère donc de l' $O_2^{\cdot-}$ à l'origine d'autres ERO et ERN et celle de XD est source d'acide urique réputé être un piègeur puissant des RL. L'interconvertibilité XO/XD fait de ce système enzymatique un important régulateur du potentiel redox cellulaire.

Dans le cas de l'ischémie, la grande consommation de l'ATP conduit à une accumulation d'hypoxanthine et de xanthine, des catabolites de la purine ; la XD se convertit en XO qui en utilisant l' O_2 oxyde ces derniers, ce qui entraîne une production accrue de $O_2^{\cdot-}$ et de H_2O_2 [1].

I.2.2.3 Enzymes de la voie arachidonique :

L'action de la phospholipase A2 sur les phospholipides membranaires libère l'acide arachidonique dont la destinée est double : permettre la synthèse des leucotriènes d'une part, et des prostaglandines et thromboxanes d'autre part. Ces deux voies sont régulées par l'action catalytique des lipo-oxygénases (LOX) et des cyclo-oxygénases (COX), respectivement (Figure 10). Ces enzymes ont été impliquées dans la production d'ERO, cependant, les études expérimentales sont fragmentaires et l'importance éventuelle d'une telle production d'ERO ainsi que son impact sur le statut redox cellulaire sont encore mal connus [5].

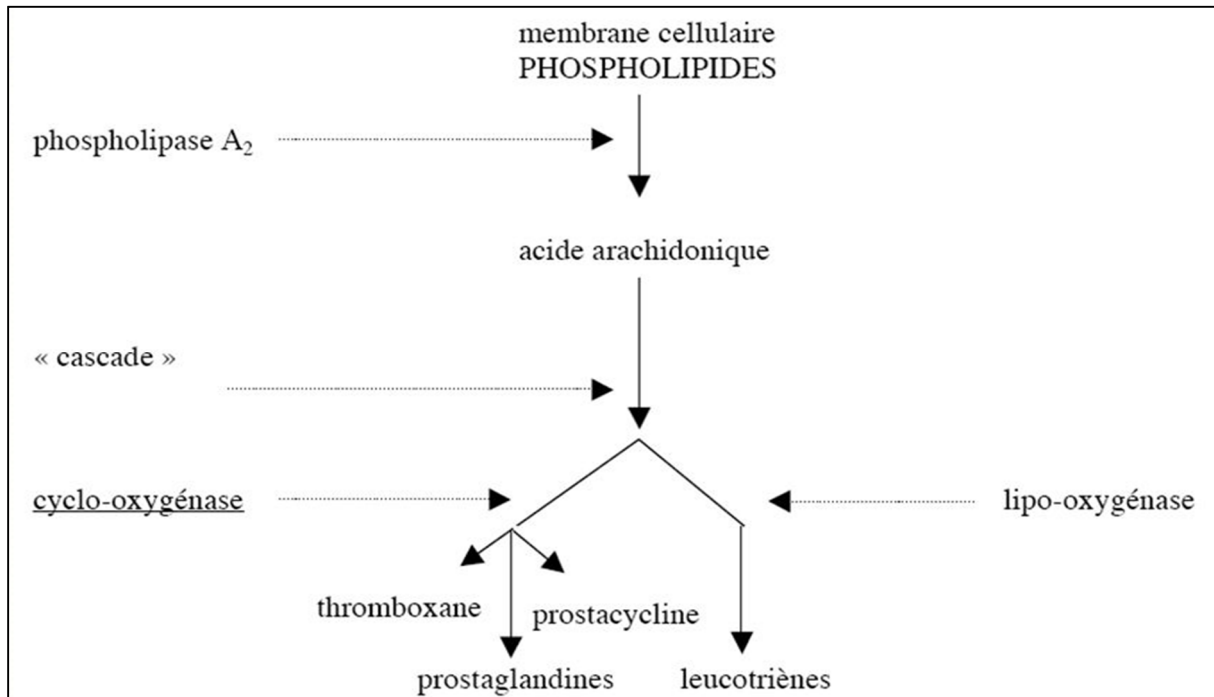


Figure 10: Enzymes de la voie arachidonique [5].

I.2.2.3.1 Lipo-oxygénases (LOX):

Les LOX sont des di-oxygénases ne portant pas de structure hémminique, qui oxydent les acides gras en des sites spécifiques pour donner des hydroperoxydes d'acides gras insaturés. Selon l'emplacement de l'atome de carbone où a lieu préférentiellement l'attaque oxydative (le substrat de référence étant l'acide arachidonique), on distingue 5-LOX, 12-LOX et 15-LOX. La 5-LOX est l'enzyme la mieux connue, pour son rôle dans la biosynthèse des leucotriènes. Elle a été identifiée comme source potentielle d'ERO sur des préparations lymphocytaires: les métabolites qu'elle génère, notamment en réponse à l'interleukine-1 β (IL-1 β), modifient l'homéostasie redox intracellulaire, probablement par la production d'H₂O₂, régulant ainsi certaines voies de signalisation redox sensibles [5].

I.2.2.3.2 Cyclo-oxygénases (COX) :

Les COX ont une activité enzymatique de type prostaglandine synthase. Deux isoenzymes ont été identifiées : COX-1, constitutive et relativement ubiquitaire, et COX-2, inductible dans certains tissus en réponse à des stimuli tels que cytokines et facteurs de croissance. La COX-1

semble impliquée dans la production cellulaire d'ERO en réponse à une stimulation par TNF- α et l'IL-1 [5].

I.2.2.4 Enzymes des organites cellulaires :

I.2.2.4.1 Mitochondries :

L'énergie métabolique résultant de la dégradation oxydative des glucides, lipides et protéines est utilisée pour la formation de coenzymes réduits (NADH, H⁺) et de flavoprotéines réduites (FADH₂). La chaîne mitochondriale de transport des électrons oxyde ces coenzymes réduits et libère de l'énergie qui sert à la synthèse d'ATP. L'oxydation de ces coenzymes s'accompagne d'une perte de protons et d'électrons qui, par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM), sont ensuite transférés à l'oxygène moléculaire (O₂), accepteur terminal de la chaîne. La chaîne de transport des électrons est composée de nombreuses espèces moléculaires ou ioniques [5]:

- Des flavoprotéines, qui contiennent un groupement prosthétique FMN ou FAD, fermement lié à une protéine, et participent à des réactions de transfert d'un ou de deux électrons ;
- Le coenzyme Q10, ou ubiquinone, qui participe à des réactions de transfert d'un ou de deux électrons (UQ /UQH₂) ;
- Plusieurs cytochromes (b, c, a₃), agent de transfert d'un électron, au cours duquel le fer ferreux Fe²⁺ passe à l'état ferrique Fe³⁺ ;
- Plusieurs protéines à centre fer-souffre, qui assurent le transfert d'un électron ;
- Une protéine à cuivre, qui elle aussi participe au transfert d'un électron, passant alternativement de l'état cuivreux Cu⁺ à l'état cuivrique Cu²⁺.

Ces composants sont, à la fois dans l'espace et dans la chronologie des étapes de transfert électronique, regroupés sous la forme de quatre complexes distincts, définissant des activités enzymatiques spécifiques (Figure 11) [5].

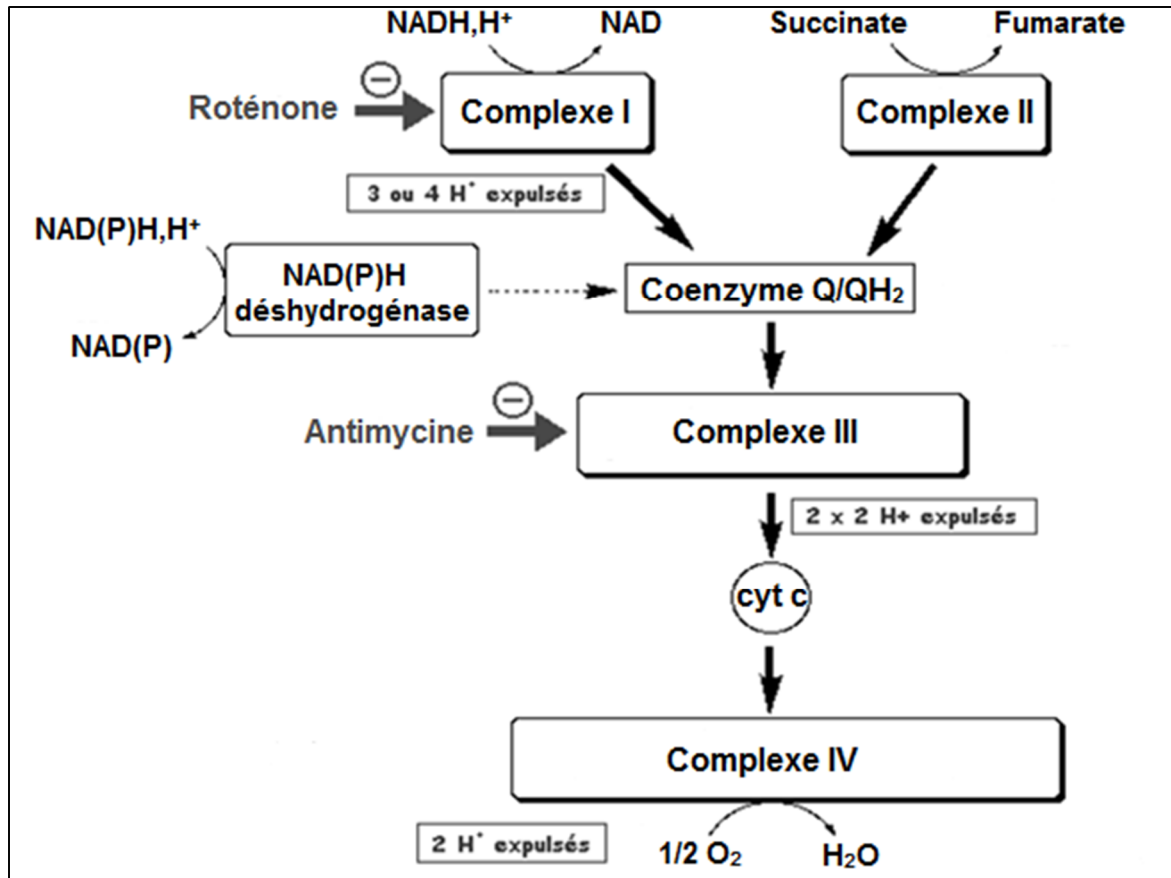


Figure 11: Complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [7].

La fuite des électrons dans cette chaîne de transport peut intervenir aux niveaux des complexes I et III, comme l'a montré la réduction de la production des ERO après inhibition par la roténone (complexe I) et l'antimycine A (complexe III). Cette fuite d'électrons est limitée, représentant 1 à 3% de la production électronique. Cependant, compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire dans les organismes aérobies, la fuite d'électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire d'ERO dans la cellule, devançant les activités de la NAD(P)H oxydase et de la xanthine oxydase. A titre d'exemple, la production mitochondriale d'O₂⁻ après inhibition de la SOD a été estimée à près de 150 mmoles par jour, pour l'organisme humain, en dehors de toute activité physique intense [5].

I.2.2.4.2 Lysosomes :

La myéloperoxydase (MPO) lysosomale est l'enzyme responsable de la formation de l'acide hypochloreux (HOCl), produit par l'oxydation de l'ion Cl^- par H_2O_2 . Cette enzyme, qui représente 2 à 5% des protéines des polynucléaires neutrophiles, est également présente au sein des monocytes, mais pas des macrophages, sauf par un phénomène de recaptage de l'enzyme devenue extracellulaire par dégranulation ou lyse des polynucléaires. Les produits d'oxydation formés, principalement HOCl mais aussi l'acide hypothiocyanique (HOSCN) par action de H_2O_2 sur les ions thiocyanates (SCN^-), peuvent secondairement former d'autres ERO, selon les réactions de la (Figure 12) [5]:

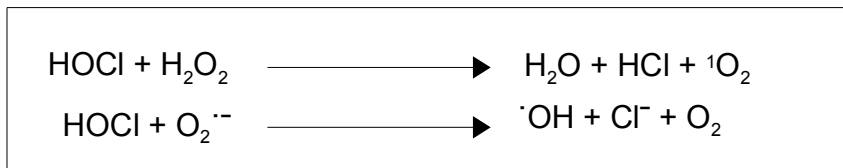


Figure 12: Production d'espèces réactives de l'oxygène par l'acide hypochloreux [5].

En complément, la MPO peut catalyser l'oxydation de l'ion nitrite NO_2^- , formant ainsi des ERN parmi lesquelles $\cdot\text{NO}_2$. Les ERN formés par ce système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MPO}/\text{NO}_2^-$ contribueraient alors à l'attaque oxydative des protéines, notamment en générant des résidus nitrotyrosine [5].

L'intérêt pour la MPO au cours du SO résulte de sa fonction primordiale de transformation du H_2O_2 et du $\text{O}_2^{\cdot -}$ en d'autres espèces hautement réactives de l'oxygène, et à un possible rôle de marqueur du SO, au cours de la pathologie athéroscléreuse par exemple [5].

I.2.2.4.3 Réticulum endoplasmique lisse :

Dans ce compartiment cellulaire sont retrouvées des enzymes du métabolisme des lipides et des protéines, et notamment des complexes enzymatiques de détoxification de métabolites hautement réactifs, mais aussi de molécules pharmacologiques liposolubles. Les plus étudiées de ces enzymes appartiennent à la famille des cytochromes P_{450} , qui assurent l'oxydation des acides gras insaturés (et certains xénobiotiques), et réduisent l'oxygène moléculaire pour former $\text{O}_2^{\cdot -}$ et/ou H_2O_2 . Les ERO ainsi produites semblent intervenir dans la régulation redox

de certaines fonctions essentielles du réticulum endoplasmique telles que la sécrétion des protéines [5].

I.2.2.4.4 Peroxysomes :

Les peroxysomes sont des organites cellulaires délimités par une seule membrane, présents dans toutes les cellules et sont les seuls organites cellulaires avec les mitochondries et les réticulums endoplasmiques à consommer de l'oxygène lors du métabolisme [5].

Dans les conditions physiologiques, les peroxysomes sont connus par le fait qu'en présence d'une large variété d'enzymes peroxysomales regroupées sous le nom d'oxydases, ils synthétisent H_2O_2 , lors de la réduction de l'oxygène moléculaire en eau et ne produisent pas d' $O_2^{\cdot-}$. La respiration peroxysomale n'étant pas couplée à la phosphorylation oxydative, elle ne permet pas la production de l'ATP et l'énergie libre résultante des réactions d'oxydoréduction est libérée sous forme de chaleur. La β -oxydation des acides gras et les réactions enzymatiques des oxydases comptent parmi les principaux processus métaboliques impliqués dans la génération de H_2O_2 dans les peroxysomes. Les peroxysomes génèrent donc H_2O_2 principalement par la β -oxydation des acides gras et l'activité enzymatique des oxydases [5].

I.2.2.4.5 Noyau :

La membrane nucléaire possède également des cytochromes oxydases et une chaîne de transport des électrons, dont la fonction physiologique est inconnue. Son activité est beaucoup plus faible que son homologue mitochondrial, mais une perte d'électrons peut également intervenir, générant ainsi $O_2^{\cdot-}$: les effets de ces ERO produites à proximité de l'ADN nucléaire pourraient être fonctionnellement importants, par leur capacité à générer des lésions oxydatives de l'ADN [5].

I.2.3 Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène :

Les sources exogènes sont majoritairement des pro-oxydants environnementaux tels que les pesticides, les métaux lourds, la fumée de cigarettes, les polluants, la poussière (d'amiante, de

silice), et les composés induits par la prise de certains médicaments, par le rayonnement électromagnétique (radiation ionisante, lumière ultraviolette), ou lors d'un coup de chaleur (Figure 13) [1].

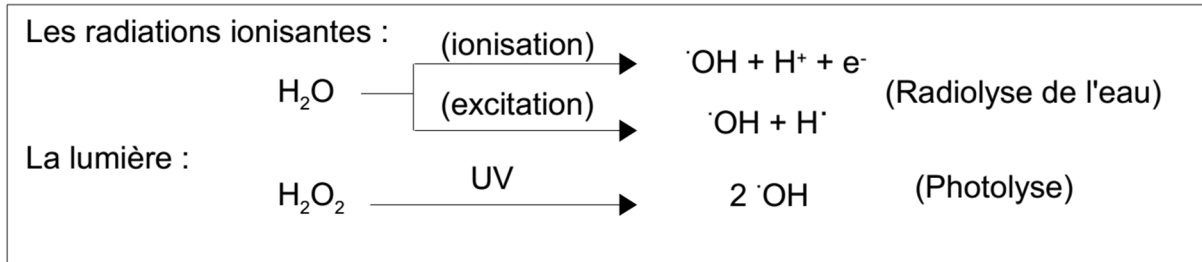


Figure 13: Production des espèces réactives de l'oxygène par l'action des radiations ionisantes et de la lumière [5].

Tableau II: Tableau récapitulatif des sources endogènes et exogènes des espèces réactives de l'oxygène [5].

Sources endogènes d'ERO	Sources exogènes d'ERO
NAD(P)H oxydase	Toxiques environnementaux
Chaîne respiratoire mitochondriale	Radiations ionisantes
Peroxisomes	Radiations UV
Cytochrome P ₄₅₀	Champs électriques
Xanthine oxydase	Xénobiotiques pro-oxydants
Cyclo-oxygénases	Cytokines pro-inflammatoires
Lipo-oxygénases	

I.3 Effets physiologiques des espèces réactives de l'oxygène :

La production excessive des ERO provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Figure 14). L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique [1].

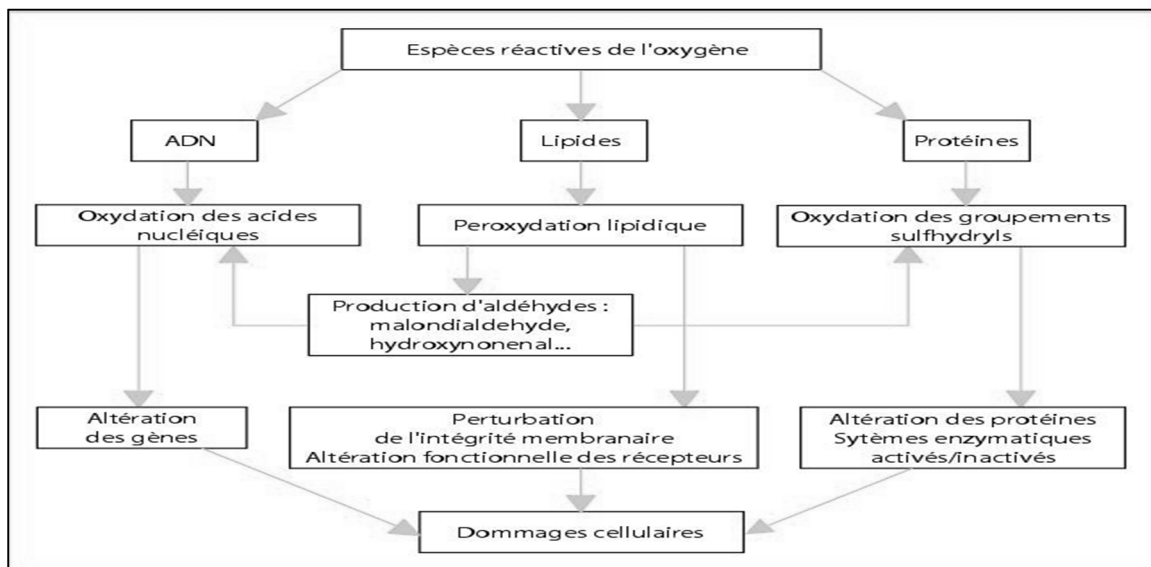


Figure 14: Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN [8].

I.3.1 Effets au niveau des lipides :

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical OH^\cdot capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical RO_2^\cdot . Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical RO_2^\cdot formé se transforme en ROOH au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution: être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et en alcanes (éthane, éthylène, pentane) qui, par leur volatilité, sont

éliminés par voie pulmonaire. Le radical RO_2^{\cdot} , après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différents aldéhydes toxiques dont le malondialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonanal (HNE) (Figure15) [9].

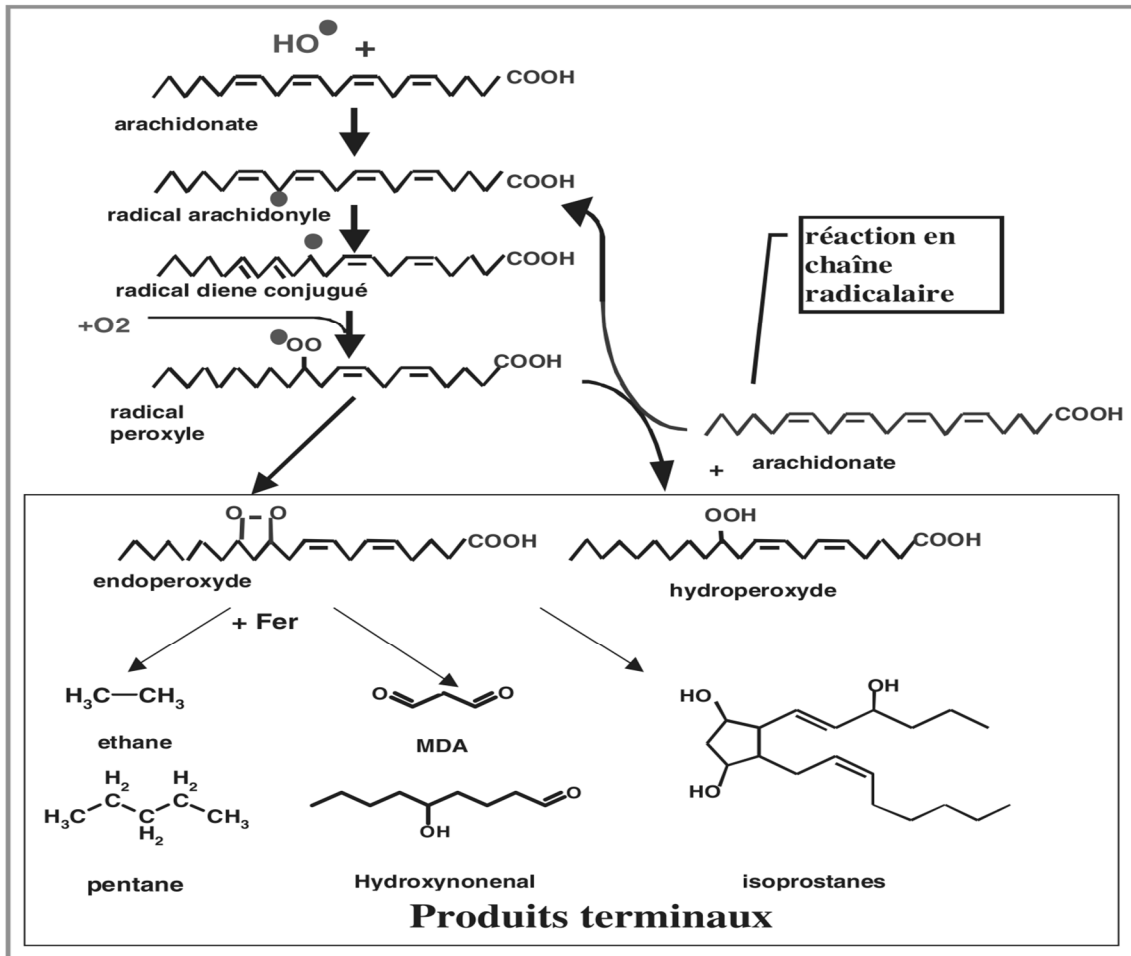


Figure 15: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [1].

La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est stoppée par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires. Les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de lipoprotéines de densité légère (LDL) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires, l'attaque des

phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux [1].

I.3.2 Effets au niveau de l'acide désoxyribonucléique ou ADN :

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^\cdot peuvent être générées : les bases oxydées, les sites abasiques, les adduits intra-caténares, les cassures de brins et les pontages ADN-protéines. Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimidouracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Mais le SO peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine [10].

L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (Figure 16). Le rôle des nombreux métaux fixés à l'ADN, qui est un polyanion (Fe, Mg, Zn, Cu, Ni, Cd...), est crucial pour amplifier ou orienter le profil de ces lésions. Cette attaque de l'ADN est quotidienne. Heureusement, la fidélité de l'ADN cellulaire est maintenue grâce à des systèmes de réparation perfectionnés, dont les principaux sont la réparation par excision de base ou par excision de nucléotide, couplées ou non à la transcription, le système de réparation des mésappariements et la réparation par recombinaison. Malheureusement, ce mécanisme peut se dérégler soit par une surcharge de lésions en cas de stress massif, soit par un mauvais fonctionnement de ces systèmes de réparation chez des sujets déficients en cofacteurs (thioredoxines, zinc) ou atteints d'une

anomalie génétique. Dans ce cas, les lésions non réparées vont perturber les mécanismes de réplication de l'ADN et entraîner soit des erreurs de lecture et de synthèse par des ADN polymérases translésionnelles infidèles aboutissant à une mutation ponctuelle dans le génome, soit une impossibilité de copie de l'ADN qui aboutira à la mise en route du suicide programmé des cellules par un mécanisme appelé apoptose. Cette modification de l'ADN induit des mutations par transversions G/C (guanine/cytosine) vers T/A (thymine/adénine) souvent observées spontanément dans les cellules cancéreuses. Ce sont les premières étapes de la carcinogenèse et ce n'est pas une coïncidence si les agents carcinogènes sont tous des générateurs puissants de RL (radiations ionisantes et UV, fumée, alcool, fibres d'amiante, métaux carcinogènes, hydrocarbures polycycliques) [10].

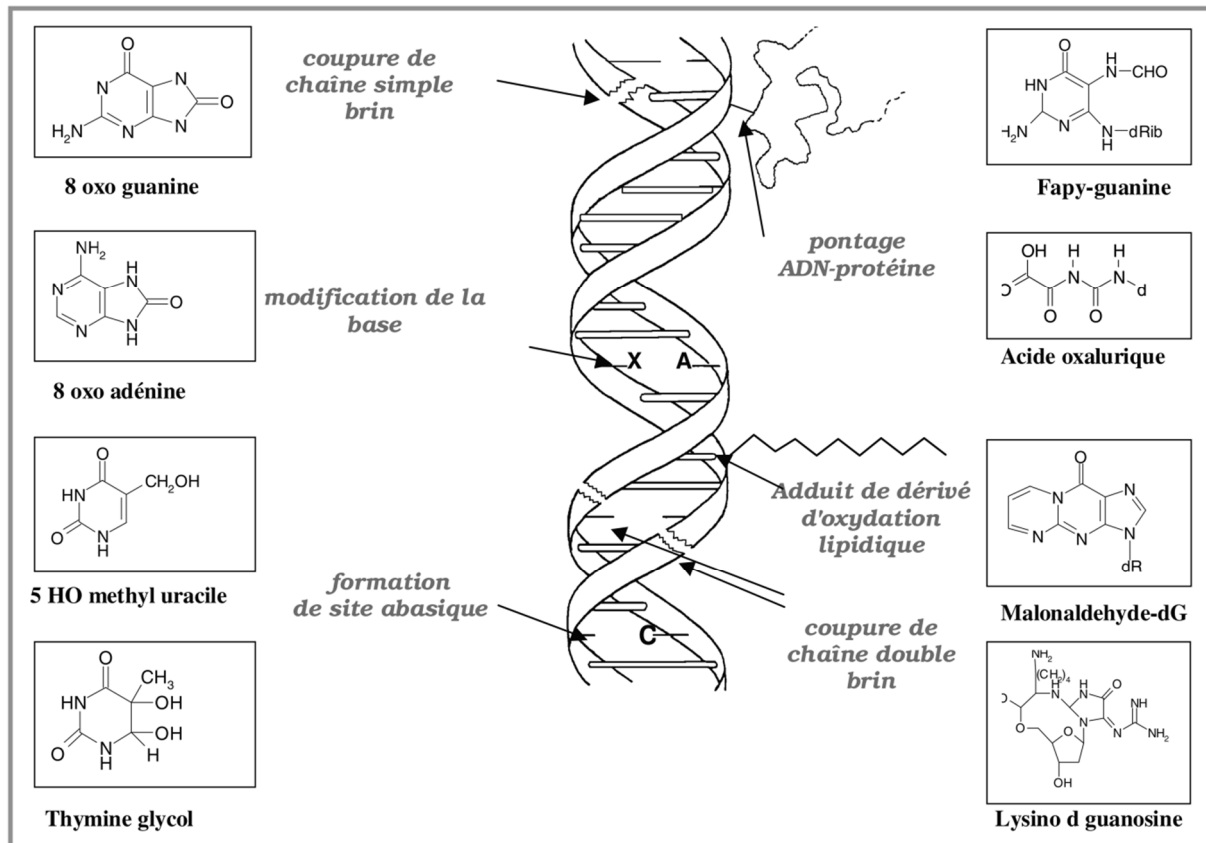


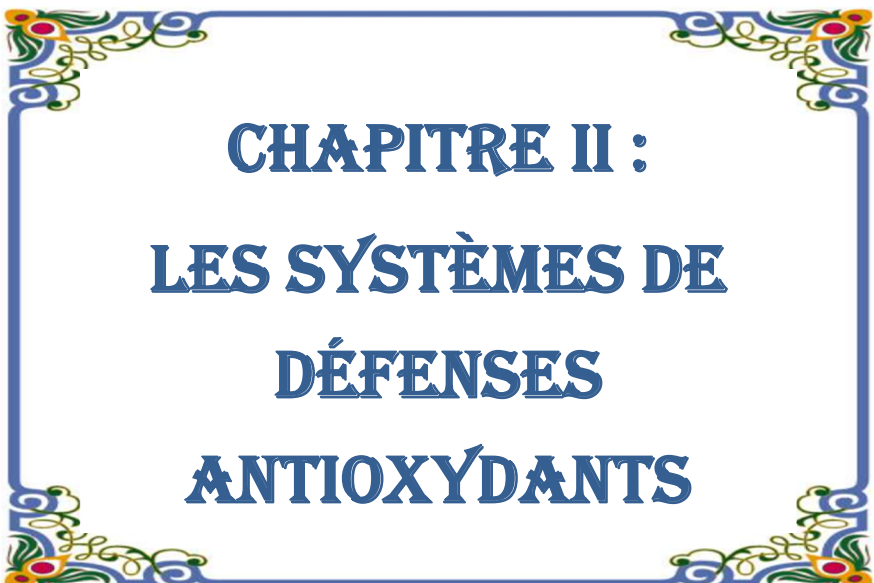
Figure 16: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules [1].

I.3.3 Effets au niveau des glucides :

Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les ERO attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H_2O_2 et OH^\cdot , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant des produits de glycation avancée (ou AGE pour advanced glycation end products). Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine [1].

I.3.4 Effets au niveau des acides aminés et protéines :

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire. Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées (Figure 17). Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, antienzyme, récepteur...) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome. Les protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation de zones hydrophobes centrales. Elles vont alors former des amas anormaux dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés [1].



**CHAPITRE II :
LES SYSTÈMES DE
DÉFENSES
ANTIOXYDANTS**

II. Les systèmes de défenses antioxydants :

II.1 Systèmes de défenses antioxydants enzymatiques :

II.1.1 Les superoxydes dismutases (SOD):

La SOD est l'une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydante. C'est l'enzyme antioxydante « anti-O₂^{•-} » la plus importante dans toutes les cellules vasculaires car elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en eau oxygénée (Figure 26). L'absence de cette enzyme peut être létale. La SOD catalyse la dismutation de l'O₂^{•-} en dioxygène et H₂O₂ selon la formule (Figure 18) [11]:

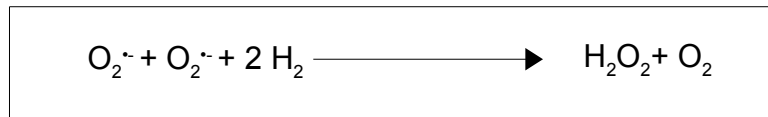


Figure 18: Action de la superoxyde dismutase sur l'anion superoxyde [11].

Chez l'homme, trois isoformes compartimentées de l'enzyme SOD ont été caractérisées de façon biochimique et moléculaire. La SOD1 cytosolique, et la SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre et le zinc comme cofacteurs nécessaires à l'activité enzymatique (Cu/Zn-SOD), alors que la SOD2 mitochondriale utilise le manganèse (Mn-SOD) [11].

II.1.2 Les glutathion peroxydases (GPx):

Les GPx catalysent la décomposition du H₂O₂ en couplant sa réduction en H₂O avec l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en bisulfure de glutathion (GSSG) (Figure 19):

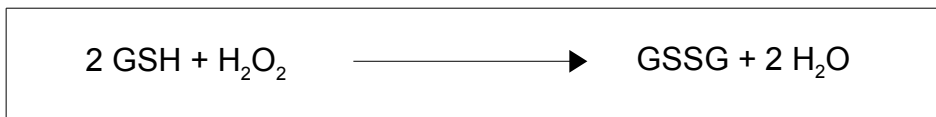


Figure 19: Action de la glutathion peroxydase [12].

Outre le peroxyde d'hydrogène, les GPx peuvent réduire de nombreux peroxydes tels que les hydroperoxydes lipidiques (ROOH) transformés en groupement alcool (ROH). Le GSH reste toujours le donneur d'hydrogène. Les GPx sont composées de quatre sous-unités, chacune contenant un atome de sélénium essentiel à l'activité enzymatique. Chez l'homme quatre iso-

enzymes numérotés de 1 à 4 ont été identifiés. Les GPx sont majoritairement localisées dans le cytoplasme. Une proportion plus faible est présente dans la matrice mitochondriale. Les mitochondries sont dépourvues des enzymes nécessaires à la synthèse du GSH qui doit donc être importé du cytoplasme. La plus grande partie d'H₂O₂ produit au niveau des mitochondries ou du cytoplasme est éliminé par les GPx plutôt que par la catalase [12,13].

II.1.3 Le système peroxyrédoxine / thiorédoxine (Prx/Trx) :

Les peroxyrédoxines (Prx) forment une famille de peroxydases à groupement thiol capables de réduire le H₂O₂ et d'autres peroxydes (Figure 26). Elles ont en commun le fait de posséder un résidu cystéine à leur extrémité N terminale qui va être le site primitif d'oxydation par l'H₂O₂ (Figure 20):

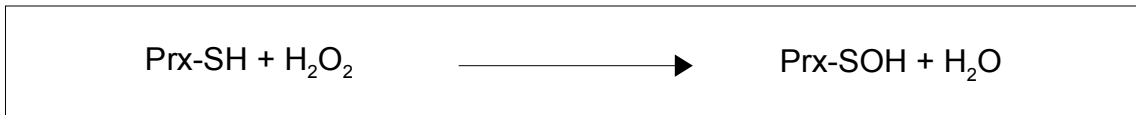


Figure 20: Réduction du peroxyde d'hydrogène par la peroxyredoxine [14].

La Prx oxydée réagit alors avec une autre molécule de Prx-SH pour former un pont disulfure (Figure 21):

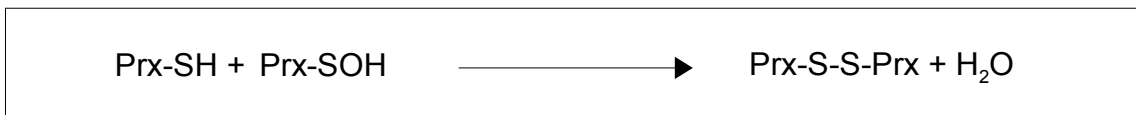


Figure 21: Formation de pont disulfure entre deux peroxyrédoxines [14].

Le dimère disulfure est finalement régénéré en Prx réduite en oxydant une molécule contenant deux groupements thiols adjacents, la thiorédoxine (Trx) (Figure 22):



Figure 22: Régénération du dimère disulfure par la thiorédoxine [14].

Les deux groupements thiols de la Trx forment alors un pont disulfure qui est réduit par la thiorédoxine réductase en utilisant comme donneur d'électrons le NADPH (Figure 23):



Figure 23: Réduction de la thiorédoxine par la thiorédoxine réductase [14].

Il existe six isoformes de Prx localisés principalement dans le cytoplasme et les mitochondries. Leur activité catalytique est plus faible que celle de la catalase ou des GPx mais elles possèdent une forte affinité pour H₂O₂. Les Prx pourraient ainsi être plus efficaces pour éliminer des niveaux faibles d' H₂O₂ [14].

II.1.4 Les catalases (CAT):

La CAT est une enzyme hémunique capable de transformer H₂O₂ en eau et en oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes [15].

La CAT humaine est formée de quatre sous-unités, chaque sous-unité comporte un groupement ferriprotoporphyrine dans son site actif avec un atome de fer à l'état Fe³⁺ [16].

La réaction catalysée par cette enzyme est une dismutation d' H₂O₂ (Figure 24):

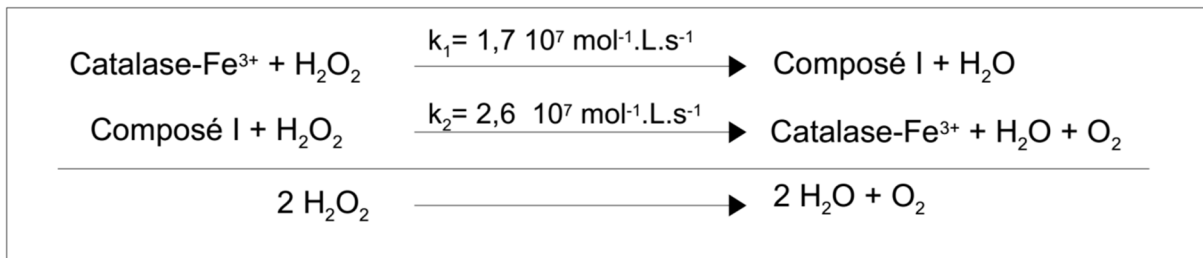


Figure 24: Action de la catalase [15].

La CAT peut être inactivée par H₂O₂ à des concentrations supérieures à 100 μM. Dans ces conditions, le composé I est converti en composé II ou III inactifs.

II.1.5 Les glutathion réductases (GR):

La GR est une enzyme ubiquitaire, qui catalyse la réduction du GSSG en GSH (Figure 25). La GR est essentielle pour le cycle redox du glutathion qui maintient un niveau adéquat de GSH

cellulaire. Le GSH sert d'antioxydant, réagissant avec les RL et les peroxydes organiques, dans le transport d'acides aminés, et en tant que substrat pour les glutathion peroxydases (GPx) et les glutathion S transférases (GST) dans la détoxification des peroxydes organiques et métabolisme des xénobiotiques, respectivement [17].

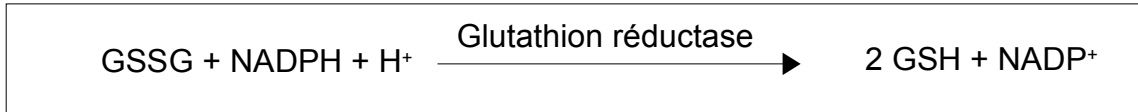


Figure 25: Réduction du glutathion oxydé par la glutathion réductase [17].

Cette enzyme est un homodimère de la famille des flavoprotéines disulfure oxydoréductases. Chaque sous-unité a quatre domaines; en commençant de l'extrémité N-terminale: un domaine de liaison du FAD, un domaine de liaison du NADPH, un domaine central et un domaine d'interface. Le site actif de la GR est à l'interface dimérique. Étant donné que le site de liaison du GSSG est composé de résidus des deux sous-unités, seule la forme dimère est active [18].

Le GSSG est réduit par une réaction en plusieurs étapes, dans laquelle la GR est d'abord réduite par une NADPH formant une semiquinone du FAD, un radical soufre et un thiol. La GR réduite réagit avec une molécule de GSSG, induisant un échange de disulfure, ce qui produit une molécule de GSH et le complexe GR réduite-SG. Un réarrangement d'électrons dans le complexe GR réduite-SG induit un deuxième échange de disulfure, scission de la deuxième molécule de GSH et la restauration de la GR sous sa forme oxydée [19].

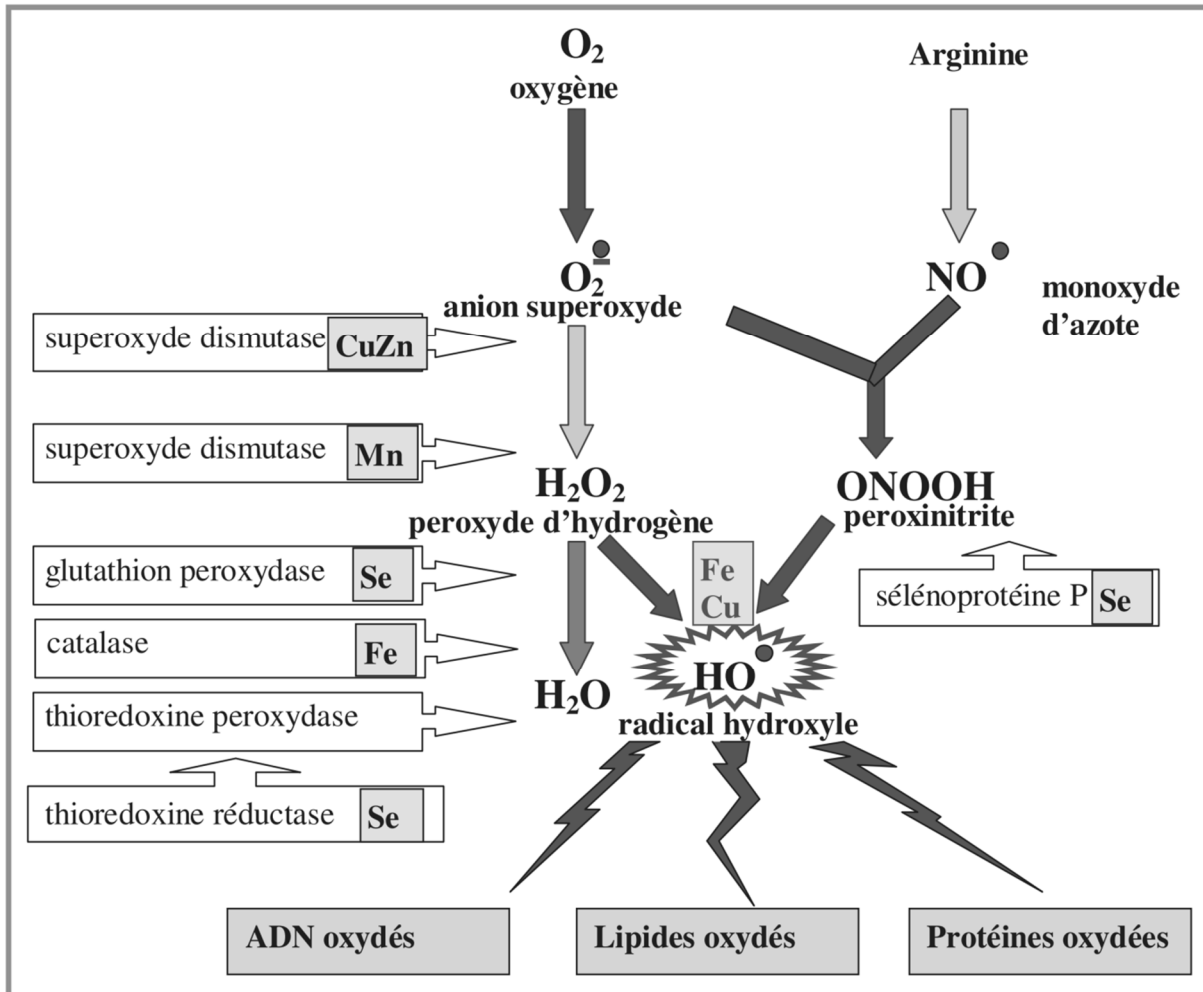


Figure 26: Schéma récapitulatif des modes d'actions des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques [1].

II.2 Système de défenses antioxydants non enzymatiques :

II.2.1 Le glutathion :

Le glutathion est impliqué dans l'inactivation des ERO, ainsi que dans la régénération de certains composés aux propriétés antioxydantes, comme la vitamine E. Le GSH est le substrat indispensable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la GPx, de la GST et de la GR. Au cours de l'oxydation du glutathion, deux molécules de GSH se lient en formant un pont disulfure (S-S) par l'oxydation du groupement -SH de chaque cystéine. De cette réaction résulte la formation de GSSG. Les cellules de mammifères

contiennent des concentrations millimolaires de GSH, alors que la fraction oxydée est deux à trois fois moins importante. Le GSH constitue le plus important groupement thiol, non protéique, des systèmes vivants. Le GSH pourrait agir comme pro-oxydant à cause de son pouvoir réducteur vis-à-vis du fer [20].

II.2.2 Les vitamines :

II.2.2.1 La vitamine C :

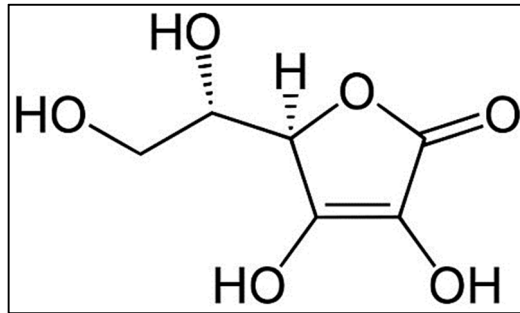


Figure 27: Structure de la vitamine C [21].

L'acide L-ascorbique ou vitamine C (Figure 27) est présent le plus couramment sous forme d'anion ascorbate (Asc-H^- : forme présente dans le milieu physiologique). Il agit principalement en piégeant directement les ERO (majoritairement $\text{O}_2^{\cdot -}$ et le ONOO^-). Il est aussi capable de recycler l' α -tocophérol de façon à agir en synergie avec ce dernier dans la prévention de la peroxydation lipidique (Figure 28):

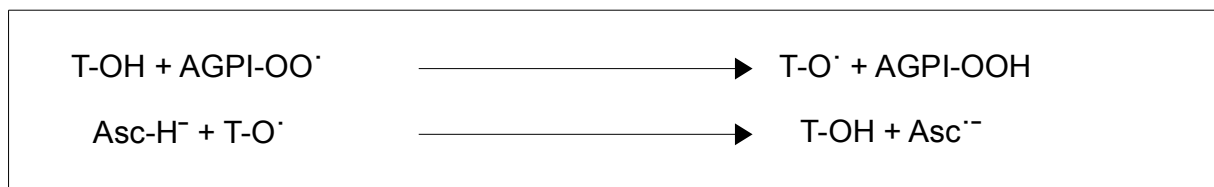


Figure 28: Recyclage de l' α -tocophérol par la vitamine C [21].

La vitamine C est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présents dans les fluides intra et extracellulaires (compartiments hydrophiles) [21]. Ses activités biologiques antioxydantes viennent de son potentiel réducteur puissant ($E^\circ = -0,29 \text{ V}$). Par interaction avec un radical lipidique R^\cdot , la vitamine E (T-OH) se transforme en un radical tocophéryle (T-O $^\cdot$). Ce dernier est régénéré en T-OH sous l'action de la vitamine C (Asc-H^-) qui, à son tour, prend

une forme radicalaire ($\text{Asc}^{\cdot-}$). Le GSH permet de régénérer la vitamine C en se transformant en un radical thyle (GS) qui, par réaction avec lui-même, donne du GSSG. Ce dernier est éliminé définitivement sous l'effet de la GR en consommant un NADPH. Chaque étape est importante mais le niveau des capacités enzymatiques est très contrôlant (Figure 29) [22].

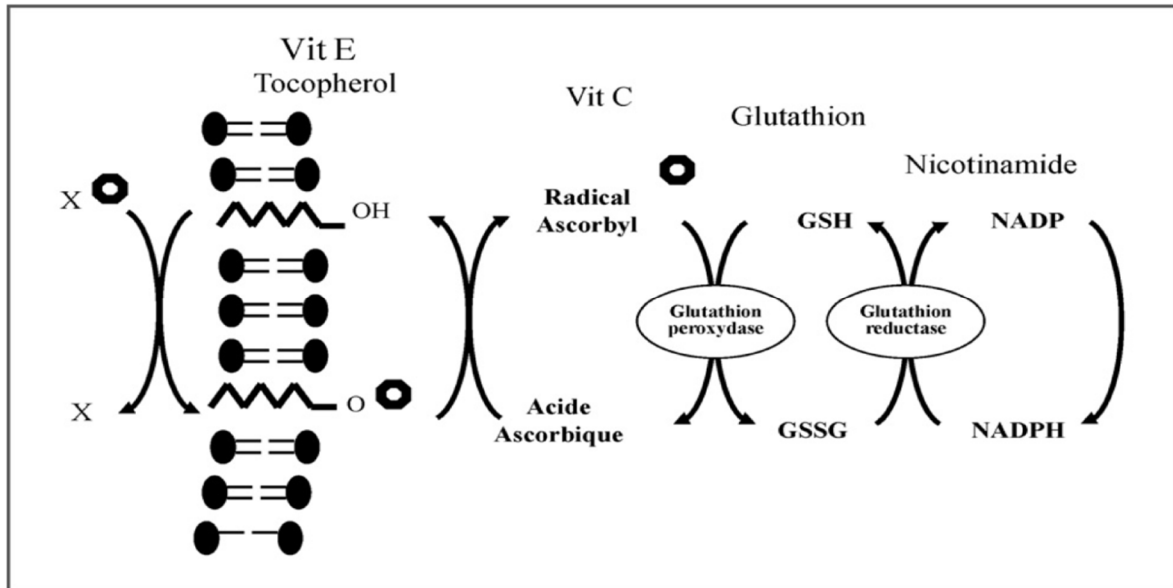


Figure 29: Complémentarité entre systèmes de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques (cas de la séquence vitamine E-vitamine C-glutathion) [22].

II.2.2.2 La vitamine E :

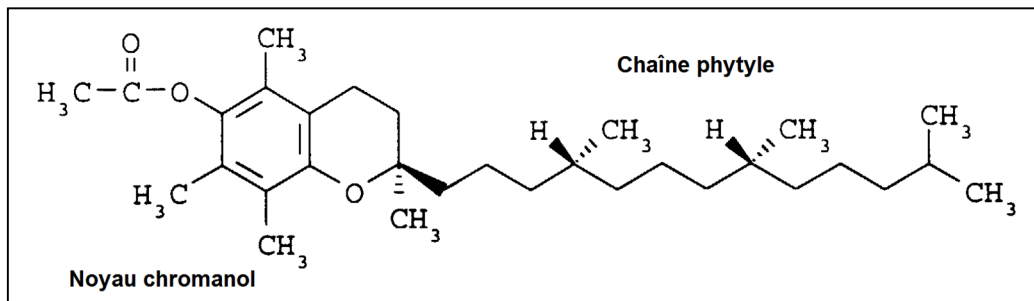


Figure 30: Structure de la vitamine E [23].

La vitamine E ou α -tocophérol (α -TOH) (Figure 30) est le principal antioxydant de la famille des tocophérols. Sa structure moléculaire comporte une extrémité hydrophile, correspondant au noyau chromanol et une extrémité hydrophobe (chaîne phytyle). L' α -TOH est le principal

antioxydant contenu dans les LDL. Chaque particule LDL contient en moyenne de 6 à 12 molécules d' α -TOH. L' α -TOH est incorporé dans les particules de LDL au cours de leur métabolisme, grâce à une protéine appelée protéine de transfert de l' α -TOH (ou α -tocophérol transfer protein) [23].

Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suite à une attaque radicalaire, l' α -TOH, qui est un inhibiteur de la propagation radicalaire, cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical $RO_2\cdot$, et constitue par ce biais le seul antioxydant liposoluble assurant cette protection [23].

L' α -TOH, en cédant son hydrogène, se transforme lui-même en produit radicalaire mais de faible réactivité. L' α -TOH peut réagir directement avec le radical initiateur, tel que le radical $\cdot OH$, inhibant ainsi la formation du radical $RO_2\cdot$. La réaction de la vitamine E avec l'anion $O_2^{\cdot -}$ est très lente et par conséquent peu probable. L' α -TOH peut aussi réguler à la hausse les enzymes antioxydantes, telles que la SOD, la GPx, la CAT du foie, la GSTet la NAD(P)H réductase. L' α -TOH n'est pas biosynthétisée, elle est présente dans les huiles végétales, principalement dans l'huile de germe de blé, de tournesol, de soja, d'arachide ou d'olive. Elle se trouve aussi en moindre quantité dans les céréales, les amandes, les légumes verts, le beurre, la margarine et les poissons gras [23].

II.2.2.3 Les caroténoïdes :

Une des plus anciennes fonctions connues des caroténoïdes, pigments de beaucoup de fruits et de légumes rouges et oranges, est leur action en tant que provitamines A. Pendant longtemps d'ailleurs, la médecine n'a retenu l'intérêt des caroténoïdes, et essentiellement du bêta-carotène, qu'entant que source alimentaire de vitamine A, et les ont fait figurer à ce titre dans le groupe des vitamines. Sur plus de 600 caroténoïdes identifiés, seule une cinquantaine environ sont des précurseurs de la vitamine A. Le bêta-carotène est un précurseur du rétinol (vitamine A), mais beaucoup d'autres comme le lycopène ne sont pas des précurseurs de la vitamine A. Les deux groupes majeurs de caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, cryptoxanthine, porteurs de substitutions oxygénées, et ceux qui sont comme l'alpha, le bêta carotène et le lycopène non oxygénés) sont de très puissants anti-radicalaires. Leur rôle protecteur dans les

systèmes biologiques implique la désactivation d'espèces électroniquement activées telles l' $^1\text{O}_2$ et la désactivation d'espèces chimiques réactives telles les radicaux peroxydes ($\text{ROO}\cdot$) et alkyles ($\text{R}\cdot$), qui peuvent être générés à l'intérieur des cellules et occasionner des dommages oxydatifs. Ils protègent également contre les réactions de photosensibilisation. Ils ont en effet la capacité de neutraliser par un procédé de transfert d'énergie des espèces qui se trouvent dans un état excité [24].

Le bêta-carotène est le plus connu car le plus anciennement étudié, mais les autres caroténoïdes présentent des propriétés similaires. Le lycopène est le plus efficace suivi par l'astaxanthine, la canthaxanthine, l' α -carotène, le β -carotène, la zéaxanthine, la lutéine et la cryptoxanthine (capacité 1/5 de celle du lycopène) [24].

II.2.2.4 Coenzyme Q10 (coQ10) :

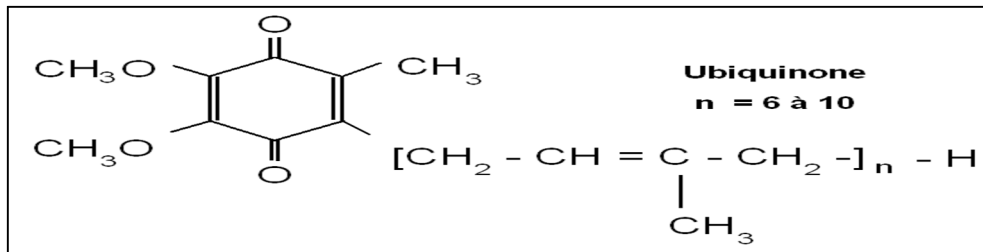


Figure 31: Structure chimique des ubiquinones (n peut varier de 6 à 10) [25].

Le coQ10 (Figure 31), appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E. S'il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour cet antioxydant, il semble toutefois qu'il soit nécessaire d'en ingérer au moins 30 mg par jour. Il est à noter que la synthèse de cet antioxydant est, en tout point, parallèle à celle du cholestérol. La formation de ces deux molécules dépend, en effet, de l'acide mévalonique formé à partir de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG CoA) par la HMGCoA réductase. Or, les agents hypocholestérolémiants comme les statines agissent en inhibant cette

dernière enzyme, ce qui a comme effet secondaire une réduction significative du taux plasmatique d'ubiquinone. Connaissant le rôle de cette dernière au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, on comprend pourquoi les personnes prenant des statines se plaignent régulièrement de douleurs musculaires [26].

II.2.3 Les oligoéléments :

II.2.3.1 Le cuivre (Cu):

Cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Toutefois, au même titre que le fer, il joue, en tant que métal dit de transition, un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées. Une concentration trop élevée en Cu pourra donc refléter la présence d'un SO. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux sérique en Cu au cours du processus de vieillissement [27].

Dans des conditions de carence en Cu, plusieurs composantes du système antioxydant peuvent être affectées. En effet, les activités du Cu/Zn-SOD et la céruloplasmine sont sensibles au déficit en Cu étant donné que ces enzymes ont besoin de Cu en tant que cofacteur catalytique [28].

Une carence en Cu peut aussi diminuer les activités de certaines enzymes (ne contenant pas de Cu) du système de défense anti-oxydante, y compris la CAT et la glutathion peroxydase sélénium-dépendante (Se-GPx). En outre, la carence en Cu peut modifier d'autres piègeurs des ERO y compris la métallothionéine (protéine contenant Cu et Zn) et le thiol non protéique, du glutathion [28].

Le Cu se trouve principalement dans les aliments tels que les légumes (ail, betterave, brocoli...), le germe de blé, les céréales complètes, les fruits (amande, avocat, noix, orange, raisin), les crustacés, les fruits de mer, le saumon, le foie, le curry et les champignons [28].

II.2.3.2 Le zinc (Zn) :

Le Zn joue un rôle antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu/Zn-SOD. Cependant, au-delà de cette fonction, le Zn possède d'autres propriétés antioxydantes [29].

- Le Zn inhibe la production des ERO par les métaux de transition, en entrant en compétition avec eux dans la réaction de fenton. Il entrerait en compétition avec le fer et le cuivre, d'une part en diminuant leur absorption intestinale, d'autre part en diminuant la chélation de ces derniers par la cystéine. Or, le fer lié à celle-ci peut transférer des électrons à l'oxygène, et permettre la production d' $O_2^{\cdot-}$;
- Le Zn protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires ;
- Le Zn inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange $FeSO_4$ /acide ascorbique au niveau de liposomes et de micelles lipidiques ;
- Le Zn joue un rôle important au niveau membranaire en ayant un effet stabilisateur.

Son activité antioxydante pourrait également passer par l'induction de métallothionéines pouvant piéger les ERO. L'attaque des métallothionéines par $\cdot OH$ entraîne la formation de ponts disulfures et le relargage de Zn qui pourrait être alors capté par les membranes [30].

II.2.3.3 Le sélénium (Se) :

Au sein des oligoéléments essentiels, le Se apparait comme un micronutriment primordial dans le maintien des défenses antioxydantes [31]. Le Se joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des GPx sélénodépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines. Le maintien de l'intégrité membranaire réduit la probabilité de propagation des lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. L'activité antiradicalaire est complétée par ses propriétés immunomodulatrices. Le Se permet de maintenir un pool intra lymphocytaire de GSH, ce qui protège la membrane (en particulier les groupements thiols), et permet aux cellules immunocompétentes de maintenir leur réponse [32]. Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) ou son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques. Le Se est présent dans les

aliments riches en protéines animales (viandes, œuf, poissons, lait), dans les céréales et certains fruits secs [24].

II.2.4 Bilirubine :

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules du système réticuloendothéliale (foie, rate et moelle osseuse) chez les mammifères.

La bilirubine est un composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau.

La bilirubine est capable de piéger des radicaux $RO_2\cdot$ et l^1O_2 , elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires [33].

II.2.5 Hormones sexuelles (Oestrogènes) :

Les hormones sexuelles femelles (œstradiol, œstrone et œstriol) sont capables d'inhiber la peroxydation lipidique des LDL in vitro à des concentrations micromolaires [34]. Ce pouvoir antioxydant est lié à la présence d'un hydroxyle phénolique dans leur structure chimique, particularité commune avec la vitamine E et responsable de leur capacité à interrompre des chaînes de peroxydation lipidique. Ceci pourrait être en rapport avec l'effet bénéfique de l'administration d'œstrogènes, dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée, vis-à-vis des maladies cardiovasculaires [35]. En effet, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les œstrogènes possèdent des effets athéroprotecteurs ; cependant les données concernant l'efficacité des traitements substitutifs post-ménopausiques, en prévention secondaire, ne sont pas univoques [36]. En revanche, des études ont clairement montré que les LDL isolées des femmes ménopausées traitées par du 17β -œstradiol étaient plus résistantes à la peroxydation induite par le Cu in vitro que les LDL de femmes non traitées [37].

En fait, l'activité antioxydante des œstrogènes s'accompagne de la formation d'un radical phénoxy dont la toxicité peut ne pas être négligeable puisqu'il est à son tour capable d'attaquer des cibles moléculaires telles que les protéines ou l'ADN [38].

II.2.6 Acide urique :

L'acide urique est produit par oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par la xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase. Il est ensuite oxydé par l'urate oxydase en allantoïne puis finalement en acide allantoïque et urée.

À pH physiologique, l'acide urique est majoritairement ionisé sous forme d'urate, en raison de pKa de 5,4 [39]. L'acide urique sous forme d'urate (UrH_2^-) est capable de réagir avec les radicaux $\cdot\text{OH}$. Cette réaction conduit à la formation d'une espèce radicalaire $\text{UrH}^{\cdot-}$ qui est relativement stable [39]. Ce radical peut être à son tour réduit par l'ascorbate (Figure 32), régénérant ainsi l' UrH_2^- et limitant l'action du radical urate avec d'autres cibles [39, 40].

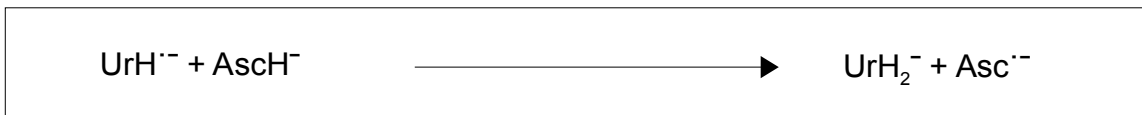


Figure 32: Régénération de l'urate par l'ascorbate [15].

L'urate est également capable de réagir avec les radicaux RO_2^{\cdot} (Figure 33):

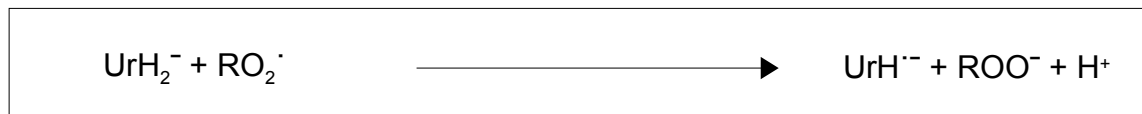


Figure 33: Réaction de l'urate avec le radical peroxyde [15].

L'ion ROO^- donnant rapidement naissance à ROOH . L'urate est un piègeur puissant de radicaux $\cdot\text{OH}$, RO_2^{\cdot} et de $^1\text{O}_2$ in vitro. Il est également un piègeur efficace de NO_2^{\cdot} [41], selon la réaction (Figure 34):

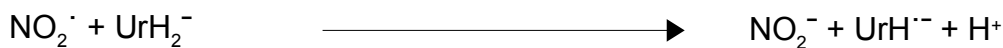


Figure 34: Réaction d'urate avec le dioxyde d'azote [15].

II.2.7 Mélanine:

Les mélanines sont des pigments formés par oxydation et polymérisation de la tyrosine, grâce à l'action d'enzymes (tyrosine hydroxylase et tyrosinase). Les produits terminaux de polymérisation contiennent de forte concentration de o-quinone (espèce oxydante) et o-hydroquinone (espèce réductrice) ainsi que des semiquinones. Les mélanines noires et marron présentent dans la peau protègent des rayonnements ultraviolets. Elles se comportent comme des piègeurs des RL (en particulier d' $\text{O}_2^{\cdot-}$ qui est produit lors d'illumination de la mélanine, et de RO_2^\cdot) [42]. On peut noter que la phéomélanine, pigment jaune ou brun-rouge présents chez les sujets à peau claire, est un bien moins bon piègeur de RL. Les mélanines peuvent aussi lier les ions des métaux de transition, mais ces derniers pourraient rester actifs sur le plan redox. Il a été proposé que le contrôle du statut antioxydant cellulaire lié aux mélanines soit perdu au cours de la genèse des mélanomes, ce qui pourrait conduire à des inactivations inappropriées de facteurs de transcription redox sensibles, aboutissant à un phénotype anti-apoptotique des cellules transformées [43]. Les mélanines joueraient également un rôle antioxydant dans la substantia nigra (zône du cerveau atteinte de la maladie de Parkinson) et dans la rétine [15].

II.2.8 Mélatonine :

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, par méthylation de la sérotonine. Elle régule les rythmes circadiens. La concentration de mélatonine est basse le jour et s'accroît la nuit. In vitro, la mélatonine présente des propriétés antioxydantes, mais à des concentrations nettement supérieures (10^6 fois supérieures) à celles présentes in vivo [44]. La mélatonine est capable de piéger plusieurs espèces radicalaires, mais sa capacité à rompre les chaînes de peroxydation lipidique est limitée [15].

II.2.9 Acide lipoïque (AL) :

L'AL (Figure 35), encore dénommé acide thioctique ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$) est un dithiol endogène qui fonctionne comme cofacteur enzymatique pour l'alpha-cétoglutarate et la pyruvate

déshydrogénase mitochondriale. L'AL est lié de manière covalente à des groupes aminés de la lysine (lipo-amide) situés au niveau des structures enzymatiques mitochondriales. Dans l'organisme humain, l'AL provient de l'apport alimentaire ou de la synthèse mitochondriale de novo à partir de l'acide gras octanoïque et de la cystéine sous l'action de l'acide lipoïque synthétase. Des produits d'origine végétale (épinard, brocoli, tomate) ou animale (rein, foie et cœur) contiennent l'AL sous la forme de lipoillysine, structure qui est très rapidement absorbée et transportée ensuite au niveau intracellulaire. A ce niveau, l'AL de provenance exogène ou endogène subit une réduction pour former l'acide dihydrolipoïque (DHAL ou l'acide 6,8-dithio-octanoïque) (Figure 35). Cette synthèse s'effectue sous l'action [45]:

- D'une lipoamide déshydrogénase mitochondriale avec oxydation de NADH ;
- De réductases (glutathion réductase ou thiorédoxine réductase cytosoliques avec oxydation de NADPH).

Une autre voie du métabolisme de l'AL est la β -oxydation hépatique, processus qui induit la libération, au niveau du plasma et de l'urine, d'acides : bisnorlipoïque, β -hydroxibisnorlipoïque et tétranorlipoïque. Il semblerait que ces métabolites de l'AL manifestent des propriétés antioxydantes. Toutefois le métabolite qui serait le plus actif est le DHAL. Le DHAL a d'ailleurs un pouvoir antioxydant supérieur à l'AL, phénomène qui s'explique par la présence de deux groupes thiol libres après la réduction intracellulaire. Une fois synthétisé, le DHAL quitte les cellules et peut se concentrer dans le milieu extracellulaire; un processus de recyclage $AL \leftrightarrow DHAL$ a été démontré [45].

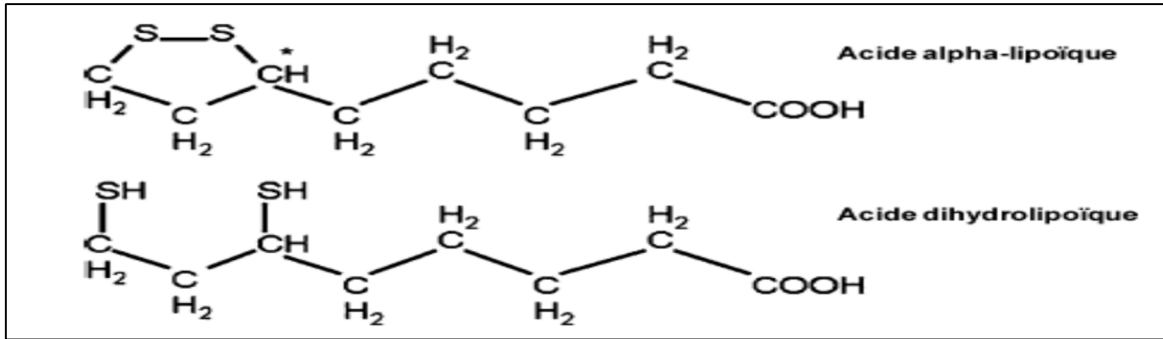


Figure 35: Structure chimique de l'acide alpha-lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, (* présence d'un carbone asymétrique) [45].

L'AL est connu principalement pour ses propriétés antioxydantes. Plusieurs mécanismes sont évoqués [45]:

- Il peut piéger les RL, réagissant essentiellement avec le radical HO^\bullet , le HOCl et l^1O_2 ;
- Il est capable de régénérer la forme réduite de certains antioxydants à partir de leurs formes oxydées : c'est ce qui se passe pour le GSH, la vitamine C et la vitamine E (Figure 36) ;
- Il est capable de complexer des métaux de transition impliqués dans la synthèse du radical hydroxyle, en particulier le cuivre et le fer.

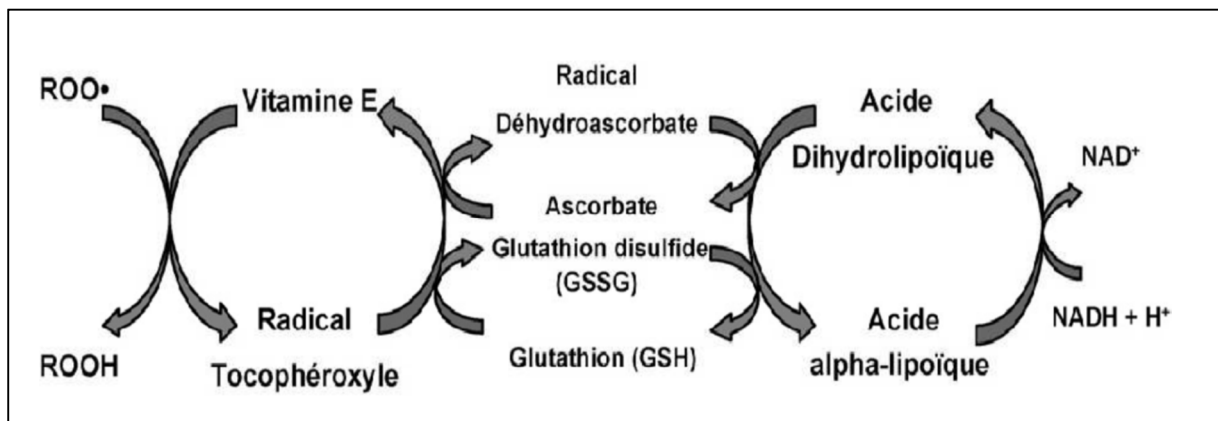


Figure 36: Mécanismes de protection des antioxydants endogènes (vitamines C et E, glutathion) par les acides alpha-lipoïque et dihydrolipoïque [45].

Un mécanisme de neutralisation des RL impliquant l'AL a été mis en évidence. Ce mécanisme passe par son action sur une enzyme: l'hème oxygénase-1 (HO-1). L'effet de l'HO-1 implique la dégradation de l'hème avec la libération de bilirubine et de biliverdine (possédants des propriétés antioxydantes) et la génération de monoxyde de carbone (CO) aux propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques.

II.2.10 Autres :

II.2.10.1 Polyphénols :

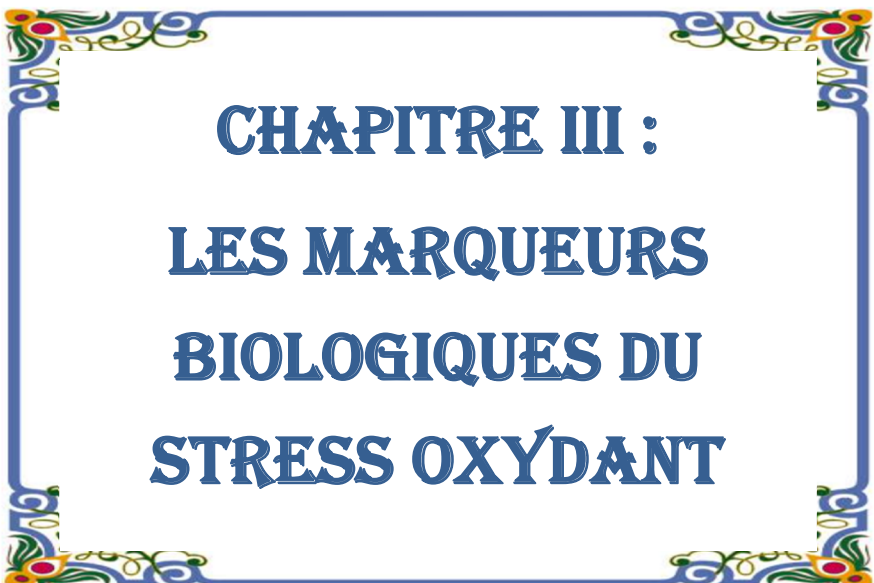
Contenues sous forme de dérivés glucosidiques dans de nombreux fruits et légumes, dans des épices comme la cannelle, dans des plantes aromatiques (thym, romarin), dans des boissons comme le thé, le vin rouge, la bière et dans le chocolat, ces constituants de l'alimentation se répartissent en flavonoïdes, acides phénoliques, lignanes et stilbènes (Tableau III). Leur teneur en polyphénols et leur biodisponibilité varient largement d'une source à l'autre [46]. Les polyphénols ont une activité antioxydante importante, plus élevée par exemple que celle de la vitamine E. Il est bien établi que dans les heures qui suivent l'ingestion de boisson comme le thé, le vin rouge ou la bière, ou l'apport en légumes riches en polyphénols comme les épinards, le pouvoir antioxydant du plasma est augmenté. Ainsi la consommation de polyphénols diminue la peroxydation lipidique et entraîne une baisse significative des taux de bases oxydées de l'ADN (8-hydroxydésoxyguanosine) [24].

Tableau III: Les grandes familles de polyphénols [47].

Famille	Principaux composés	Origine
Acides phénoliques	Acide vallique Acide caféique Acide gallique Acide férulique	Vanille Café Feuille de thé Riz, Blé
Flavonoïdes : Flavonols Flavonones Flavones-3-ols Anthocyanidines	Quercétine Naringénine Catéchine Cyanidine	Oignon, Brocoli Agrumes Raisin, Thé vert, Chocolat Fruits rouges, Raisin
Stilbènes	Resvératrol	Raisin, Vin
Lignanes	Lignine	Bois

II.2.10.2 Sulfures d'ail :

Ces composés soufrés d'ail ont des propriétés antioxydantes. Leur action s'exerce par piégeage des ERO par augmentation des activités de SOD, CAT, GPx et glutathion dans la cellule. Ces propriétés pourraient expliquer le rôle important des composés soufrés de l'ail dans la prévention des dommages de l'ADN, des cancers et des maladies cardiovasculaires [48].



**CHAPITRE III :
LES MARQUEURS
BIOLOGIQUES DU
STRESS OXYDANT**

III. Les marqueurs biologiques du stress oxydant :

Le SO étant impliqué dans de nombreuses pathologies, son évaluation est indiscutablement intéressante.

Bien que l'évaluation du stress oxydant apparaisse comme une nécessité, elle demeure compliquée. En effet, les méthodes utilisées sont peu standardisées et les techniques employées sont très diverses. De plus, les espèces radicalaires sont fugaces et instables ce qui les rend difficiles à isoler et doser. Enfin, leur présence est souvent restreinte à un tissu en particulier voire un petit nombre de cellules dans un tissu sain rendant leur dosage ardu [49].

Il faut donc envisager de doser des molécules biologiquement stables produites par l'action des espèces radicalaires. Le marqueur idéal réunirait les conditions suivantes: il serait détectable même à faibles concentrations, posséderait une structure chimique qui lui est propre, aurait une demi-vie longue et sa production serait augmentée (ou diminuée) exclusivement en cas de SO (Figure 37) [50].

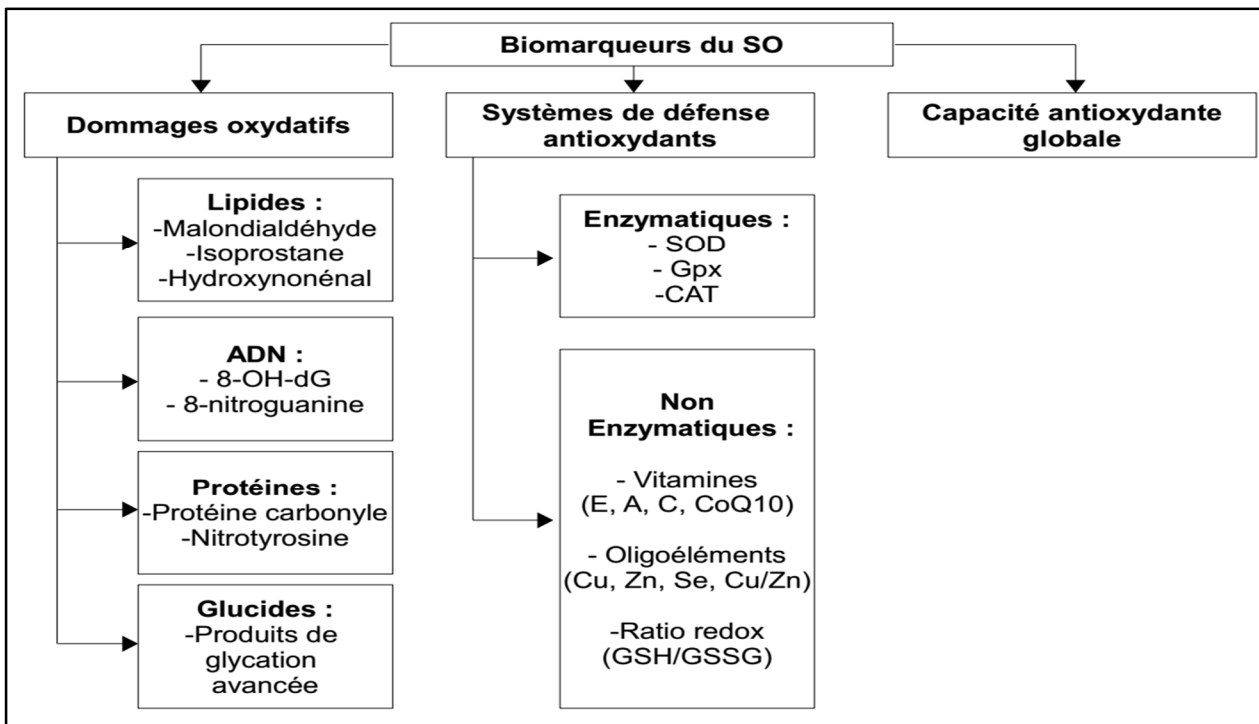


Figure 37: Marqueurs biologiques du stress oxydant.

III.1 Biomarqueurs des dommages oxydatifs :

III.1.1 Biomarqueurs de la peroxydation lipidique :

III.1.1.1 Malondialdéhyde (MDA):

Le MDA est l'un des produits finaux de la peroxydation des lipides dans les membranes cellulaires ou dans les LDL [51]. Les niveaux de MDA sont souvent mesurés par dosage par l'acide thiobarbiturique. Etant donné que certains aldéhydes autres que le MDA peuvent également être générés en peroxydation lipidique et ont la même gamme d'absorption que le MDA, le dosage de ce dernier peut être perturbé par ces chromogènes [51].

III.1.1.2 F2-isoprostanes :

Les isoprostanes sont un groupe de prostaglandines bioactives générées par peroxydation, in vivo, de l'acide arachidonique par des RL. Sur les nombreuses isoprostanes formées, la série F des isoprostanes et les 8-iso-prostaglandine F2 α (8-iso-PGF2 α) en particulier ont été suggérés comme des marqueurs spécifiques, fiables et non invasifs de la peroxydation lipidique [52, 53]. Ces isoprostanes peuvent être facilement mesurées dans la plupart des fluides biologiques tels que plasma, urine, condensats d'air expiré, et expectoration. En outre, la 8-iso-PGF2 α est très stable dans des échantillons isolés [54] et ses niveaux ne sont pas influencés par la teneur en lipides dans l'alimentation contrairement à la MDA [55, 56]. Des niveaux élevés de 8-iso-PGF2 α ont été impliqués dans de nombreuses maladies telles que les maladies cardio-vasculaires, l'asthme allergique et la maladie d'Alzheimer [57, 58].

III.1.2 Biomarqueurs de l'oxydation des protéines :

III.1.2.1 Protéines carbonylées :

Des études suggèrent que les ERO générés pendant l'oxydation peuvent potentiellement réagir avec les groupes latéraux des acides aminés et peuvent cliver les polypeptides [59]. Cette oxydation des protéines entraîne la formation de carbonyle réactif avec des groupes (aldéhydes et cétones), qui peuvent être facilement suivis expérimentalement et qui sont considérés parmi les meilleurs marqueurs du SO. Ces groupes carbonyles sont principalement produits par réaction entre des groupes latéraux d'acides aminés (généralement Lys, Arg, Pro

ou Thr) et des radicaux OH[•], mais qui peuvent aussi résulter de la réaction entre les ERO et les lipides (4-HNE et MDA) ou les glucides (cétoamines et cétoaldéhydes).

Des niveaux élevés de protéines carbonylées ont été détectées chez des patients atteints de maladies neurodégénératives, de diabète, d'hypercholestérolémie et d'arthrite [60].

III.1.2.2 Nitrotyrosine :

Comme indiqué précédemment, le NO[•] produit par l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) réagit avec un radical O₂^{•-} pour former ONOO⁻ [61]. Ce dernier, ou ses métabolites secondaires, peuvent provoquer une nitration de la tyrosine, créant la 3-nitrotyrosine, une empreinte d'oxydation/nitration des protéines. Des concentrations élevées de la 3-nitrotyrosine s'observe dans les maladies associées aux ERO telles que l'athérosclérose, l'ischémie myocardique, l'inflammation, la sclérose latérale amyotrophique, ainsi que dans des modèles toxiques et cancérogènes [62-64].

III.1.3 Biomarqueurs de l'oxydation des acides nucléiques :

III.1.3.1 La 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OH-dG):

La 8-OH-dG est une forme oxydée de la guanine, résultant des dommages de l'ADN provoquant des mutations. Ce composé provoque des transversions de type A/T à C/G ou G/C à T/A en raison de son appariement de base avec l'adénine ainsi que cytosine. Des niveaux élevés de la 8-OH-dG ont été détectés dans des cellules ciblées par les RL qui ont été associés à la tumorigenèse indiquant que le SO peut jouer un rôle dans la progression tumorale [49].

III.1.3.2 La 8-Nitroguanine :

Similaire à la 8-OHdG, la 8-nitroguanine est générée par nitration de la guanine et de ses nucléosides et nucléotides sous ses formes libres ou sous forme d'ADN/ARN par les NO[•] et les ONOO⁻. Contrairement à des tissus normaux, des niveaux élevés de la 8-nitroguanine ont été détectés dans le noyau des cellules inflammatoires et/ou épithéliales dans les tissus enflammés [65].

III.1.4 Biomarqueurs de l'oxydation des glucides :

Les produits de glycation avancée (ou AGE pour Advanced glycation end products) sont le résultat de glycation non enzymatique des protéines par des sucres réducteurs. Ces produits s'accumulent dans le plasma et les tissus en raison du vieillissement, du diabète, de l'insuffisance rénale et d'autres états pathologiques [66-68]. Les produits glyqués sont considérés comme des biomarqueurs pour le contrôle de la glycémie, du risque de complications associées au diabète, de la mortalité par les maladies cardiovasculaires et les maladies cardiaques coronariennes [69] et aussi un index pour mesurer l'effet du traitement des patients diabétiques atteints de rétinopathie, néphropathie, et neuropathie [67].

III.2 Biomarqueurs du système de défense antioxydant :

III.2.1 Biomarqueurs enzymatiques:

La SOD et la GPx sont les deux premières lignes de défense enzymatiques pour contrer les effets délétères des ERO. Ces deux enzymes localisées dans les globules rouges se mesurent aisément dans le sang complet et sont considérés donc comme des marqueurs très fiables du SO [70].

III.2.2 Biomarqueurs non enzymatiques :

III.2.2.1 Les vitamines :

Les vitamines (E, A et C) ainsi que le coQ10 agissent, de façon isolée ou en synergie, pour neutraliser les ERO. Ils sont donc considérés comme des bons marqueurs permettant d'évaluer le statut de SO d'un individu [71, 72].

III.2.2.2 Les oligoéléments :

Dans le cadre du SO, l'attention se porte tout particulièrement sur trois oligo-éléments : le Cu, le Zn et le Se. Evaluer le taux plasmatique de ces derniers permet donc d'évaluer l'état de SO et, par conséquent, de le corriger [73].

L'étude du rapport de concentration entre le cuivre et le zinc (Cu/Zn) est d'un très grand intérêt. En condition physiologique, la valeur du rapport est proche de 1. Toute modification à la hausse devra être interprétée comme étant un signe de la présence d'un SO [74].

III.2.2.3 Le ratio redox (GSH/GSSG) :

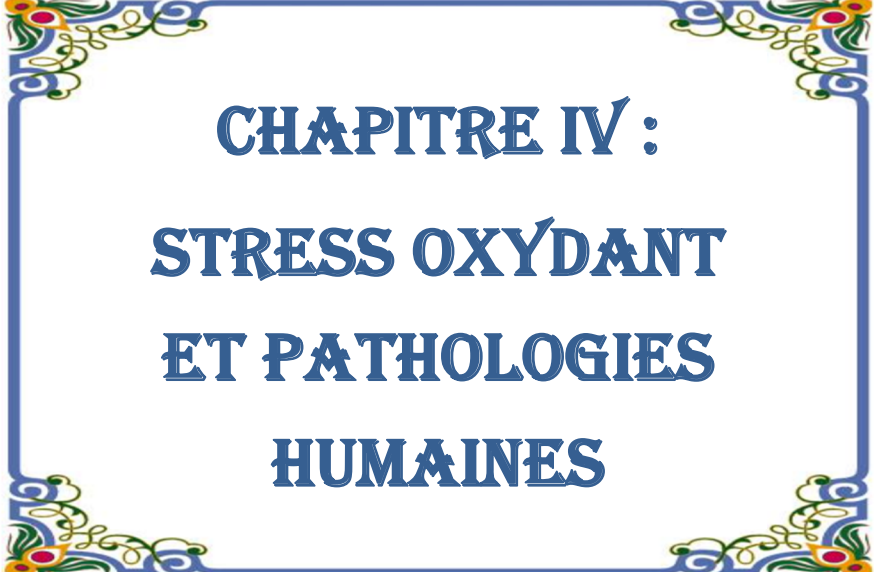
Le glutathion (γ -glutamyl-cystéinyl-glycine) est le plus abondant des thiols de faible poids moléculaire. Le glutathion existe sous deux formes: la forme de tripeptide réduite (GSH) et la forme oxydée connue sous le nom de glutathion disulfure ou glutathion oxydé (GSSG). Le GSH a divers rôles allant de la signalisation redox, la transduction du signal l'expression des gènes, l'apoptose et le métabolisme du NO [75, 76]. Plus important encore, il est le majeur piègeur de RL (par exemple, le radical OH \cdot , le radical RO $_2\cdot$, le ONOO $^-$ et H $_2$ O $_2$) directement et indirectement à travers des réactions enzymatiques [78, 79]. Au cours de ces réactions, GSH est oxydé pour former GSSG, qui à son tour peut être réduit en GSH par la glutathion réductase NADPH-dépendante. Le rapport de GSH/GSSG souvent appelé «le ratio redox» est considéré comme un indicateur sensible du SO. Tout changement dans ce rapport vers l'état d'oxydation (à savoir, plus GSSG) active plusieurs voies de signalisation (y compris les protéines kinase B, protéines phosphatases 1 et 2A, facteur nucléaire kB...), induisant ainsi la prolifération cellulaire et l'augmentation de l'apoptose [80].

III.3 La capacité antioxydante globale :

Lors de SO, les défenses antioxydantes de l'organisme sont diminuées voire extrêmement réduites car dépassées par l'action prooxydante des composés produits.

Le plasma humain est riche en antioxydants de petite taille de types hydrophyle (acide urique, acide ascorbique, glutathion, bilirubine) et lipophyle (α -T-OH, rétinol, β -carotène, ubiquinone). Les globules rouges sont par contre très riches en enzymes antioxydantes comme la SOD, la CAT et la GPx. De très nombreuses études ont montré que les antioxydants de petite taille sont généralement consommés lors d'un SO tandis que le taux d'enzymes antioxydantes est soit augmenté par expression moléculaire en cas de faible SO (adaptation), soit diminué lorsque l'intensité du SO est trop importante.

Dans le cas d'un SO, chaque antioxydant est affecté à des degrés divers. Il est dès lors intéressant de disposer de méthodes permettant d'évaluer de manière plus globale la capacité antioxydante globale d'un échantillon biologique. La technique consiste à mettre en contact un système in vitro générant des ERO avec une cible (acide gras, ADN) dont la destruction oxydative est suivie en fonction du temps. Si cette réaction est réalisée en présence d'un échantillon de plasma, les antioxydants présents dans celui-ci vont interagir avec les ERO, et ce n'est qu'après leur consommation complète, que l'oxydation de la cible pourra démarrer. Le temps de latence (temps avant le démarrage de l'oxydation) sera donc directement proportionnel à la quantité d'antioxydants présents dans l'échantillon plasmatique. Sur des globules rouges, il est aussi possible d'évaluer leur résistance in vitro à un SO en les soumettant à un système produisant des ERO. A intervalles réguliers, le taux d'hémolyse est mesuré comme marqueur in vitro du dommage oxydatif. Le temps de latence avant le démarrage de l'hémolyse sera directement proportionnel à la quantité d'antioxydants présents dans les érythrocytes [81].



**CHAPITRE IV :
STRESS OXYDANT
ET PATHOLOGIES
HUMAINES**

IV. Stress oxydant et pathologies humaines :

Le SO est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu. La plupart des maladies induites par le SO apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux [1].

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le SO sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, sclérose latérale amyotrophique, vieillissement accéléré. Ainsi, les relations entre SO et cancer s'avèrent très étroites, les RL intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur comme p53. Le SO est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses. Le SO joue également un rôle dans l'apparition des autres facteurs athérogènes : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs prooxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, NO), augmentation de la prolifération des fibres lisses. Les causes essentielles de ce SO sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharges en facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène. La responsabilité la plus nette des RL est mise en évidence dans les maladies directement induites par des anomalies d'un gène antioxydant. Plusieurs mutations de la Cu/Zn-SOD ont

été observées dans les formes familiales d'une maladie neurologique de la sclérose latérale amyotrophique [1].

IV.1 Stress oxydant et maladies cardiovasculaires :

IV.1.1 Athérosclérose :

IV.1.1.1 Définition :

L'athérosclérose est une maladie dans laquelle des plaques d'athérome se forment au niveau d'une lésion de l'intima. Cela entraîne le recrutement de cellules, de lipides et d'autres débris qui s'accumulent. L'athérome peut évoluer au point de causer la formation d'un caillot sanguin (thrombus) et d'obstruer de plus en plus le passage de la circulation sanguine. Le caillot peut se détacher et causer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [82].

IV.1.1.2 Mécanisme :

L'augmentation de la concentration du cholestérol LDL dans le plasma constitue un facteur de risque majeur pour l'athérosclérose, comme démontré par divers études cliniques, épidémiologiques et génétiques [83, 84]. Les lipides riches en LDL et VLDL se sont avérés responsables d'une augmentation dose-dépendante de l'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales [85]. Les LDL peuvent être modifiés par oxydation par les cellules de la paroi artérielle et jouer ainsi un rôle significatif dans l'athérosclérose in vivo. Des formes modifiées de LDL tels que l'acétyl-LDL ou les LDL oxydées sont à l'origine de la formation des cellules spumeuses [86].

Les macrophages jouent le rôle d'accepteurs qui ont une grande capacité de stockage des LDL modifiés [87].

Les LDL minimalement oxydé (MM-LDL), initialement formé dans l'espace sous-endothélial, peuvent être pris en charge par les récepteurs classiques du LDL et ne s'associent pas avec les macrophages. Ces MM-LDL stimulent la production de la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1 pour monocyte chemotactic protein-1), entraînant la liaison des monocytes à l'endothélium et leur migration ultérieure vers l'espace sous-endothélial où le

facteur stimulant les colonies monocytaires (M-CSF pour monocyte colony-stimulating factor) est également formé [88]. Le M-CSF favorise la différenciation et prolifération des monocytes en macrophages. Ces macrophages peuvent à leur tour transformer les MM-LDL en des formes plus oxydées et non reconnues par le récepteur des LDL, qui sont alors pris en charge par la voie des récepteurs éboueurs dans les macrophages conduisant à l'accumulation d'esters de cholestérol et la formation de cellules spumeuses [89] (Figure 38).

Les LDL oxydées (Ox-LDL) présentent de nouvelles propriétés, par exemple, ils sont des puissants chimio-attractifs pour les monocytes, des puissants inhibiteurs de la mobilité des macrophages [90], ce qui peut promouvoir le maintien de ces derniers dans la paroi artérielle et favoriser la dysfonction endothéliale et l'athérogenèse [90].

Une autre lipoprotéine, la lipoprotéine de haute densité (HDL), est connue pour son effet protecteur contre le développement de l'athérosclérose. L'apolipoprotéine HDL (Apo-A1) favorise l'efflux du cholestérol des dépôts périphériques vasculaires vers le foie pour son excrétion (transport inverse du cholestérol). L'HDL possède une activité anti-oxydante qui se manifeste essentiellement par l'inhibition de l'oxydation des LDL avec une réduction de la capacité de stockage du système monocyte-macrophage et donc un effet anti-athérogène [91]. En outre, il a été démontré que l'Apo-A1 peut réduire les hydroperoxydes lipidiques en composés redox-inactifs et mettre ainsi fin aux réactions en chaîne de la peroxydation lipidique [92, 93]. La fonction des HDL est due également à leurs protéines enzymatiques associées présentant une activité antioxydante [94, 95]. Elles dégradent les acides gras oxydés au sein des particules de LDL et exercent ainsi un effet inhibiteur sur la liaison des monocytes circulants à l'endothélium.

Plusieurs voies enzymatiques contribuent, au niveau de la paroi artérielle, à la production de différents oxydants tels que la NAD(P)H oxydase, la NOS, la MPO, la xanthine oxydase, la LOX/COX et la CRM. La NAD(P)H oxydase endothéliale est une importante source d'ERO dans les vaisseaux sanguins. L'iNOS se trouve dans les cellules du muscle lisse vasculaire et aussi dans les macrophages activés au niveau des lésions athérosclérotiques [96].

L'enzyme MPO catalyse la conversion de l'ion chlorure (Cl^-) en acide hypochloreux (HOCl). Le système $\text{MPO}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cl}^-$ peut donner lieu à la 3-chlorotyrosine, les chlorhydrines et les radicaux tyrosyles. Ces derniers peuvent participer à des réactions secondaires d'oxydation, y compris l'oxydation des LDL [97].

La LOX est une autre source importante de production des RL dans la paroi vasculaire. Ces dioxygénases oxydent les acides gras poly insaturés en hydroperoxydes d'acides gras. Il a été démontré également que les ERO mitochondriales sont associés à l'augmentation du risque d'athérosclérose [98].

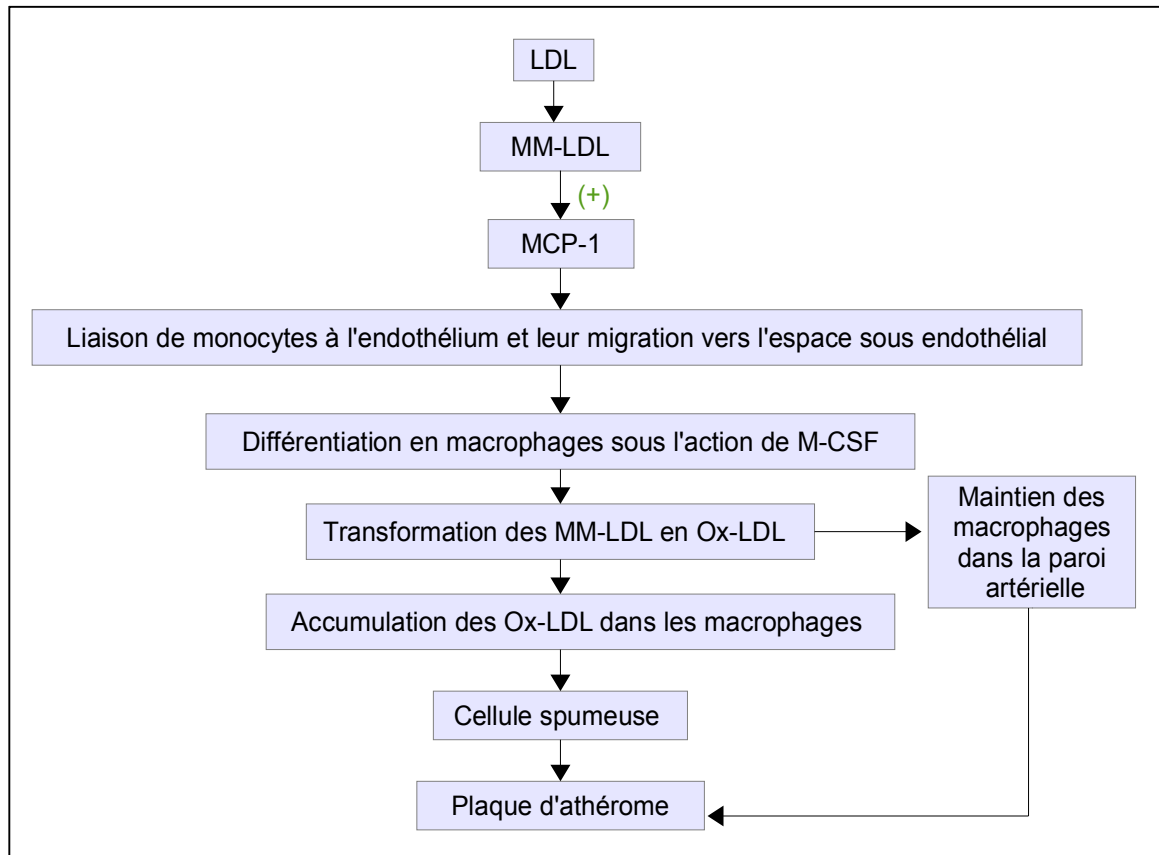


Figure 38: L'interaction du stress oxydant avec l'athérosclérose.

IV.1.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

L'athérosclérose hypercholestérolémique est associée à une augmentation dans le sang et le tissu aortique de la teneur en MDA [99].

Il a été démontré que la MPO se co-localise avec des macrophages au niveau de la paroi artérielle, et ses produits d'oxydation caractéristiques ont été détectés au niveau des lésions athérosclérotiques [100].

IV.1.1.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Plusieurs médicaments en usage clinique ainsi que certains autres composés ont été montrés pour empêcher efficacement le SO chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires [101]:

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) :

Une régulation positive du récepteur angiotensine I a été rapportée dans l'hyperlipidémie [102], potentialisant l'activation de la NADPH oxydase induite par l'angiotensine II. Par conséquent, les IEC réduisent l'activité de la NADPH oxydase et le SO vasculaire [103].

En plus des IEC, les ARA réduisent également le SO vasculaire en augmentant l'activité de la SOD3 [104].

- Les statines (3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase) :

En plus de leurs propriétés hypolipémiantes, les statines possèdent des activités antioxydantes telles que la suppression de l'expression et de l'activité de la NADPH oxydase [105, 106] et l'induction d'enzymes antioxydantes (SOD1, SOD3 et GPx) [107, 108].

- Nébivolol :

Le nébivolol, β -bloquant de troisième génération, inhibe l'activité et l'expression de la NADPH oxydase [109]. En outre, le nébivolol améliore la production du NO endothélial en stimulant l'activité eNOS [110].

- Resvératrol

Le resvératrol (3,5,4-trihydroxy-stilbène) est un polyphénolique trouvée dans les raisins rouges et autres produits végétaux [111]. Le resvératrol inhibe l'expression et l'activité de la NADPH oxydase dans les tissus cardiovasculaires, réduit la production mitochondriale d' $O_2^{\cdot-}$ [112] et accélère son élimination par la SOD2 [113].

IV.1.2 Insuffisance cardiaque (IC):

IV.1.2.1 Définition :

L'IC ou défaillance cardiaque correspond à un état dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme.

Cette défaillance peut être le reflet d'une anomalie de la contraction du muscle cardiaque ventriculaire (dysfonction systolique) ou de remplissage (on parle alors de dysfonction diastolique), voire des deux mécanismes [114].

IV.1.2.2 Mécanisme :

Le SO est apparu comme un facteur impliqué dans la progression de l'IC. Il serait à l'origine de l'induction de l'apoptose myocytaire ou encore de l'hypertrophie cardiaque [115, 116]. Tous les systèmes enzymatiques impliqués dans la production des métabolites de l'oxygène sont présents au niveau de l'appareil cardiovasculaire mais seules trois sources enzymatiques sont prédominantes au cours de l'IC : la CRM, la xanthine oxydase et la NADPH oxydase.

La mitochondrie est le site principal de production des ERO mais également la cible privilégiée de leurs actions délétères et joue, à ce titre, un rôle important dans la pathologie cardiaque. Ceci a été montré expérimentalement par Ide et al. [117] ayant observé une augmentation de la production mitochondriale d' $O_2^{\cdot-}$ associée à un blocage du transport des électrons au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire (Figure 39).

Cette production d'ERO se traduit par une altération des macromolécules mitochondriales. C'est ainsi que la peroxydation lipidique produit des aldéhydes tels que l'HNE dont il a été montré qu'il pouvait inactiver l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale [118]. L'altération de cette enzyme clé du métabolisme énergétique myocytaire intervient précocement au cours du développement de l'hypertrophie cardiaque [118] et suggère fortement l'implication du SO dans les altérations métaboliques observées au cours de l'IC. L'ADN mitochondrial peut également être touché et contribuer au dysfonctionnement myocytaire [119] (Figure 39).

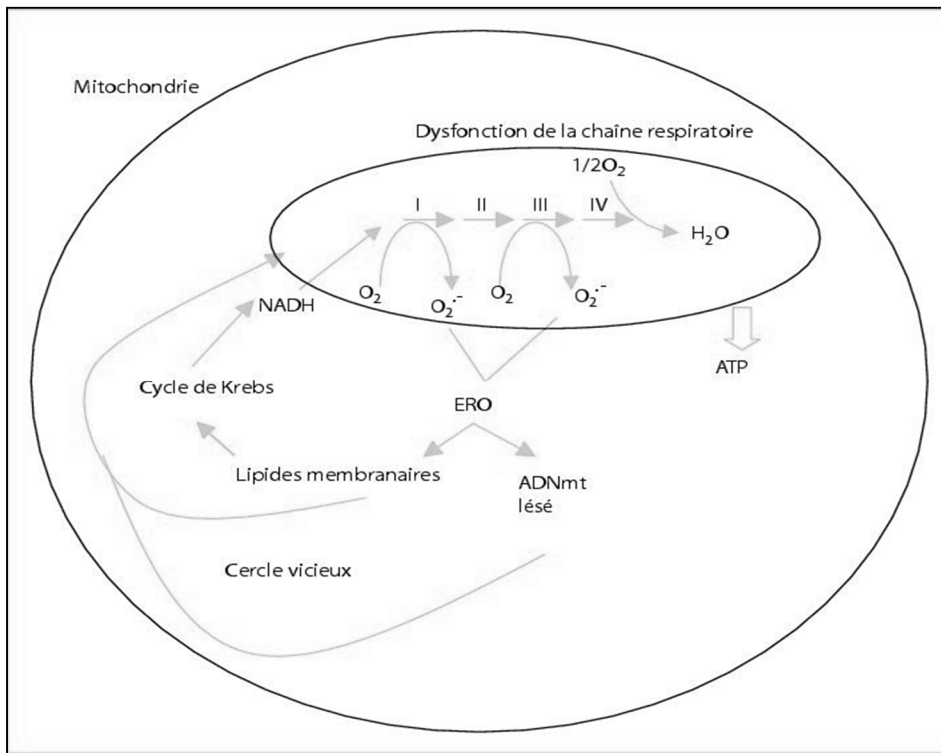


Figure 39: Implication de la mitochondrie dans l'insuffisance cardiaque [115].

La xanthine-oxydase et la NADPH oxydase sont activées au cours de l'IC [120-122]. Elles participeraient ainsi au développement de l'hypertrophie de la cellule musculaire lisse [123]. Leur rôle au niveau du cardiomyocyte paraît être déterminant dans la physiopathologie de la dysfonction cardiaque [124, 125].

Les catécholamines exercent, par leurs effets β -adrénergiques, une action inotrope positive. Elles sont de ce fait considérées comme des acteurs indispensables dans la régulation de la fonction cardiaque. Cependant, en concentration élevée et prolongée, elles produisent des effets délétères sur l'appareil cardio-vasculaire [126]. L'atteinte cardiaque qui en résulte fait intervenir différents mécanismes dont le plus important est une surcharge intracellulaire en calcium responsable d'une altération de la contractilité [127, 128]. Cette surcharge calcique pourrait être imputable au SO qui accompagne un excès de catécholamines [128]. Les catécholamines sont rapidement oxydées en produits radicalaires hautement réactifs, et ce sont surtout ces métabolites plutôt que les molécules mères (adrénaline et noradrénaline) qui sont les initiateurs de la cardiotoxicité via l'instauration d'un SO. En effet, le métabolisme des

catécholamines conduit à la formation de quinones cycliques (aminochromes, dopachrome, adrénochrome et noradrénochrome) et autres molécules très réactives impliquées dans le développement de la pathologie cardiaque [129].

L'existence d'une dysfonction endothéliale est largement reconnue dans l'IC et elle apparaît dans les stades précoces de la maladie, avant même l'apparition des symptômes cliniques. Cette dysfonction semble être impliquée dans la vasoconstriction et la diminution de la perfusion périphérique observée chez les patients insuffisants cardiaques. La réduction généralisée de la capacité vasodilatatrice affecte à la fois les lits vasculaires du myocarde et ceux du muscle squelettique, ce qui conduit à des arythmies, une ischémie myocardique, une dysfonction ventriculaire gauche et une intolérance à l'effort [130].

La fonction endothéliale vasculaire est principalement déterminée par la biodisponibilité du NO, médiateur incontesté de la vasorelaxation. Étant donné que l'IC est associée à un SO qui se traduit par une production accrue de RL dans la paroi vasculaire, l'équilibre entre la production de NO et sa dégradation par les RL en ONOO^- représente probablement un facteur important impliqué dans la dysfonction endothéliale [131, 132]. Par ailleurs, en plus de cette capture, les O_2^- réduisent l'expression et l'activité de la NOS dans les cellules endothéliales [133], ce qui aggrave la diminution de la disponibilité en NO.

Les données, émanant à la fois d'études expérimentales et cliniques, montrent clairement l'implication du SO dans le développement et la progression de l'IC (Figure 40).

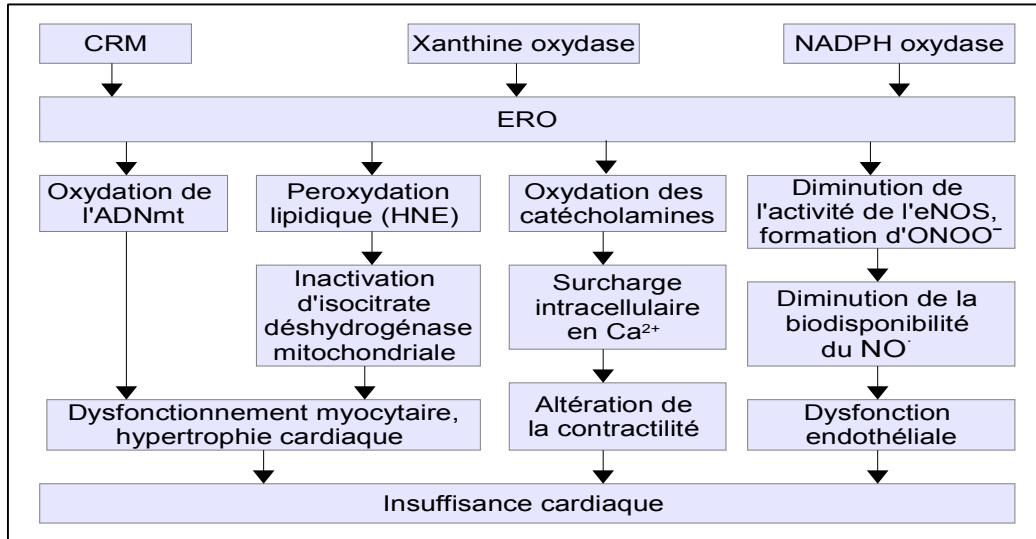


Figure 40: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance cardiaque.

IV.1.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Des études expérimentales ont permis de mettre en évidence une augmentation de la production du radical OH^\cdot au cours de l'IC [134]. À côté de cette augmentation de la production de molécules oxydantes, une diminution des défenses anti-oxydantes est également observée. La diminution de ces réserves est bien connue au cours de la cardiotoxicité induite par l'adriamycine [135] mais elle a également été observée dans l'IC d'origine ischémique et/ou non ischémique. Ainsi, la diminution de l'activité enzymatique de la GPx plasmatique et de vitamine C a été observée dans une étude portant sur des patients souffrant de cardiomyopathie ischémique ou de cardiomyopathie dilatée [136]. Ces diminutions s'accompagnent d'une augmentation de marqueurs du SO tels que les taux plasmatiques de MDA et de peroxydes lipidiques. Ces modifications biologiques ont été corrélées avec le degré de sévérité de l'IC et suggèrent ainsi un rôle de déterminant pronostique du SO [136].

Une autre étude a montré une augmentation du taux des LDL TBARS chez des patients atteints d'IC. Les paramètres du statut antioxydant (GPx, statut antioxydant total) étaient effondrés chez ces patients comparés aux témoins [137].

IV.1.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Chez l'homme, l'effet bénéfique d'un traitement anti-oxydant reste encore controversé. En effet, un régime alimentaire enrichi en vitamines anti-oxydantes est bien toléré mais ne modifie pas la morbi-mortalité dans une population à risque [138], confirmant ainsi d'autres études antérieures [139]. Cette absence de bénéfice pourrait être liée au fait que ces essais n'ont utilisé qu'une mono-supplémentation en vitamines anti-oxydantes, alors que ces molécules agissent surtout de façon synergique avec d'autres anti-oxydants [140].

Une diminution du SO et une amélioration de l'état physiopathologique des patients insuffisants cardiaques sont observées avec les IEC, les ARA, certains bêtabloquants, ainsi que la spironolactone [115].

IV.1.3 Ischémie-reperfusion :

IV.1.3.1 Définition :

Le maintien d'une oxygénation tissulaire adéquate qui permet un métabolisme normal, essentiel au fonctionnement physiologique des différents organes, nécessite une préservation des conditions macro et micro-circulatoire. Un accident ischémique se développe dans un territoire donné lorsque l'apport sanguin, notamment en oxygène, est insuffisant ou stoppé. L'agression tissulaire hypoxique qui en résulte peut avoir des conséquences dramatiques et laisser des séquelles indélébiles. De plus, les organes concernés sont nombreux (coeur, cerveau, reins, tube digestif, muscles...) et les causes à l'origine de l'agression, multiples (thrombose, embolie, phénomène compressif, intoxication voire un geste chirurgical) [141]. Lorsque l'obstacle est levé, la perfusion restaurée et l'oxygénation tissulaire à nouveau possible, on observe alors, immédiatement au décours de la réoxygénation, une aggravation de l'état initial avec développement d'une ischémie micro-circulatoire et d'une nécrose tissulaire [142, 143]. Cet effet paradoxal et indésirable de la restauration de la perfusion, dans laquelle la réoxygénation induit une agression tissulaire, constitue le syndrome de reperfusion. La dénomination "Ischémie-Reperfusion" rappelle que les dégâts tissulaires liés à une interruption ou une réduction du flux sanguin, sont le résultat de deux phénomènes : l'effet direct de l'hypoxie-ischémie et l'effet indirect de la reperfusion-réoxygénation.

IV.1.3.2 Mécanisme :

Lorsqu'une ischémie survient, l'apport d'oxygène aux tissus atteints est fortement diminué voire absent et plus l'ischémie dure longtemps, plus les lésions seront graves et irréversibles [144-147]. Les lésions observées se créent essentiellement lors de la phase de reperfusion [148]. Le processus d'ischémie-reperfusion a beaucoup été étudié dans des cas d'infarctus du myocarde chez l'Homme et les lésions observées ont été attribuées aux ERO (et principalement aux RL) libérés par les neutrophiles activés sur le site lésionnel (Figure 41). Après une ischémie, on détecte des RL en concentration importante dans les tissus reperfusés et ce, dès la première minute de reperfusion [148]. La production d'ERO est essentiellement mitochondriale pendant la première phase de reperfusion [147]. Ensuite, elle provient surtout des neutrophiles activés qui produisent des ERO par l'intermédiaire de la MPO. De plus, lors de la phase d'ischémie, l'ATP ne peut pas être produite par le métabolisme aérobie et l'AMP s'accumule et est dégradée en inosine puis en hypoxanthine. Parallèlement, la xanthine déshydrogénase est convertie en xanthine oxydase. Lorsque la reperfusion a lieu, la xanthine oxydase catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique ce qui forme des anions $O_2^{\cdot-}$ provoquant des lésions oxydatives immédiates ou différées par la conversion de l'anion $O_2^{\cdot-}$ en autres ERO [147]. On assiste notamment à une extension du territoire ischémié et à des arythmies cardiaques lorsque le processus concerne le myocarde [149].

L'ischémie entraîne une faillite énergétique au sein des cellules et le manque d'ATP ne permet plus un transport acceptable des ions ce qui provoque un déséquilibre ionique [149]. De plus, certaines ERO et plus précisément les produits dérivés de la MPO (HOCl) entraîne l'inhibition de la pompe Ca^{2+} ATPase par oxydation des groupements thiols et ainsi empêchent la séquestration du Ca^{2+} dans le réticulum endoplasmique ce qui provoque une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} et l'activation d'enzymes [150]:

- Les endonucélas conduisent à la fragmentation de l'ADN ;
- Les protéases conduisent à la fragmentation des protéines et la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase ;
- Les phospholipases hydrolysent les phospholipides et initient l'agrégation plaquettaire.

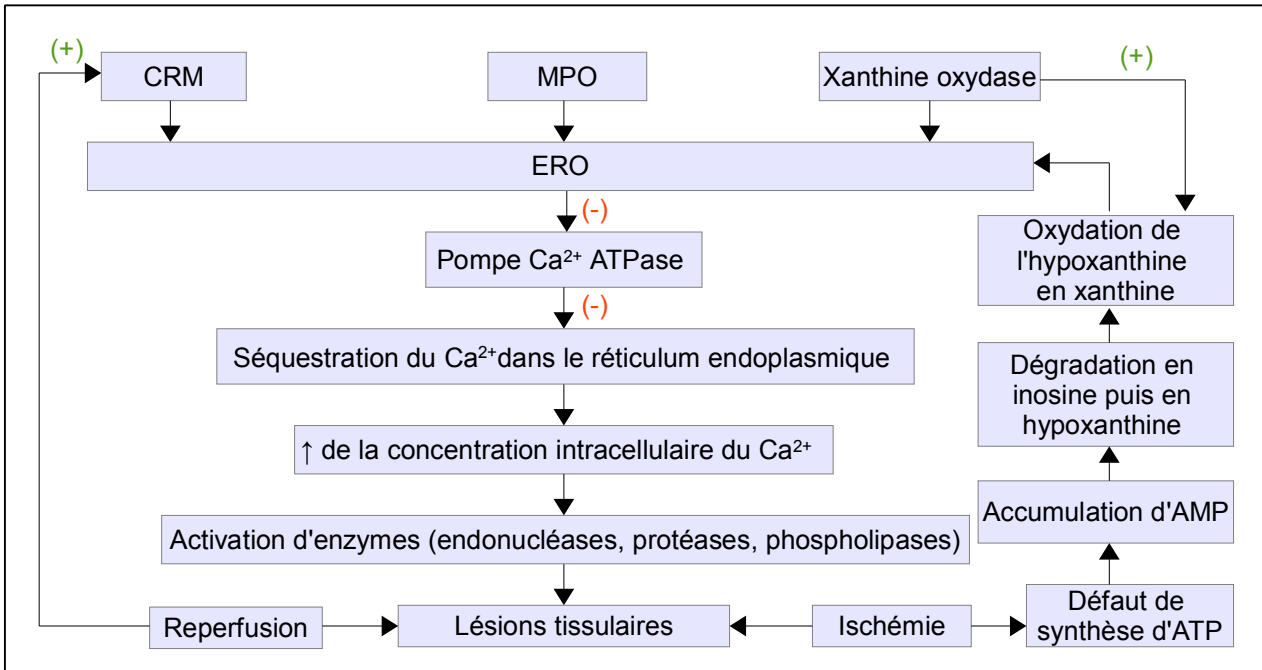


Figure 41: L'interaction du stress oxydant avec l'ischémie-reperfusion.

IV.1.3.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

On note une augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA, HNE) et une diminution des systèmes de défense antioxydants (vitamine E, Mn-SOD, Cu/Zn-SOD) au cours de l'ischémie [151].

IV.1.3.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Une étude sur l'action d'une thérapie avec la trimetazidine et un complexe d'acides aminés (acide glutamique, glycine, cystéine) chez des patients atteints d'ischémie cardiaque témoigne des effets anti-oxydants et anti-ischémiques.

Le taux de MDA est diminué; ceux des systèmes antioxydants (GST, GR, GPx, CAT et Cu/Zn-SOD) sont augmentés [152].

IV.2 Stress oxydant et diabète :

IV.2.1 Définition :

Le diabète sucré est un désordre métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique et une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique. Il résulte d'une

déficience de la sécrétion et/ou de l'activité de l'insuline. La classification, basée sur l'étiologie de la maladie, distingue quatre types de diabète : type 1, type 2, diabète gestationnel et les autres types parmi lesquels des déficiences génétiques conduisant à un déficit en insuline, des altérations génétiques des cellules bêta pancréatiques, des diabètes mitochondriaux et plusieurs endocrinopathies ou maladies du pancréas. La majorité des cas de diabète sont représentés par les diabètes de type 1 et de type 2 (respectivement environ 15% et 80% des cas), le reste étant constitué par des formes plus rares représentant moins de 5% des cas [153].

IV.2.2 Mécanisme :

Un état de SO a été décrit dans le diabète [154, 155]. L'hyperglycémie, en conduisant à un état de SO, peut être impliquée dans de nombreuses complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) [156, 157], en particulier par la production d'AGE et l'oxydation de macromolécules.

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la genèse d'un SO dans des conditions d'hyperglycémie chronique : auto-oxydation du glucose, surproduction de radicaux $O_2^{\cdot-}$ par la CRM et par activation de la NAD(P)H oxydase vasculaire, voie des polyols, et formation des AGE (Figure 42).

La surproduction de $O_2^{\cdot-}$ par la CRM est accrue en présence de fortes concentrations de glucose [158]. Par ailleurs, les cellules vasculaires telles que les cellules endothéliales ou les cellules musculaires lisses sont capables de produire des ERO via l'activation des NAD(P)H oxydases [159]. De fortes concentrations de glucose peuvent stimuler la production d'ERO en activant la NAD(P)H oxydase par une voie dépendante de la protéine kinase C [160].

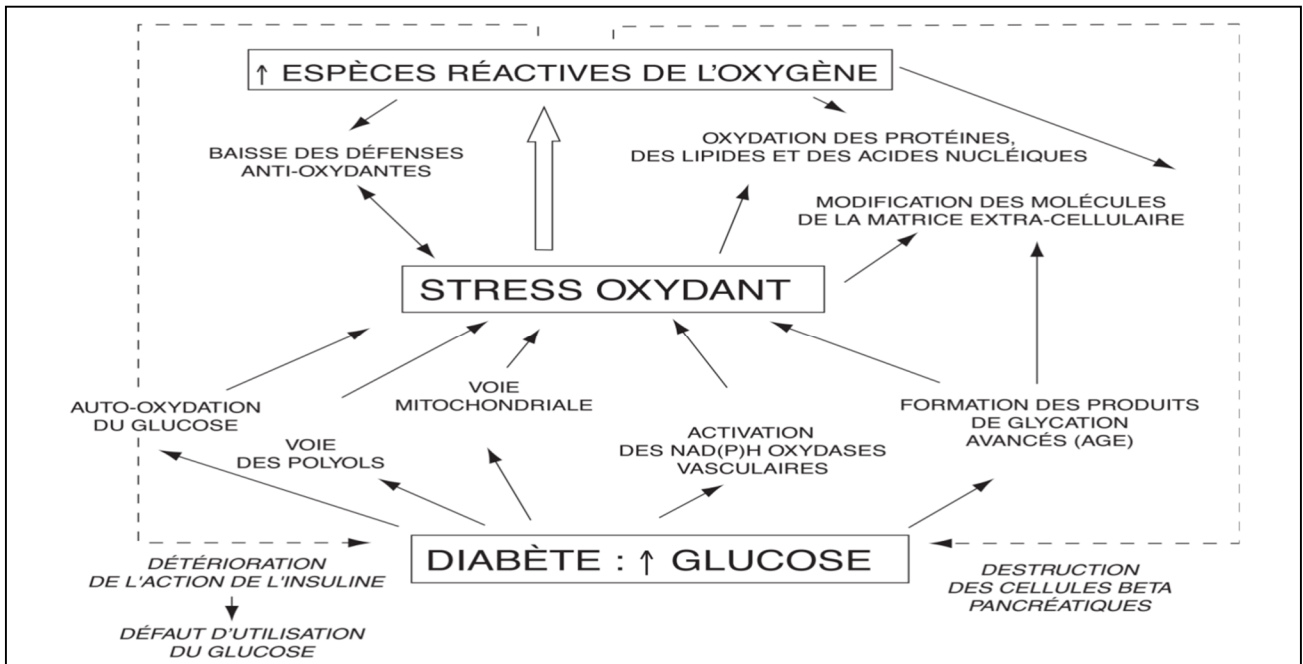


Figure 42: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant [153].

Une production accrue de sorbitol par la voie des polyols a lieu en présence de concentrations élevées de glucose. Cette voie est importante à noter car elle conduit à une déplétion intracellulaire de NADPH puisque ce dernier est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase (Figure 43).

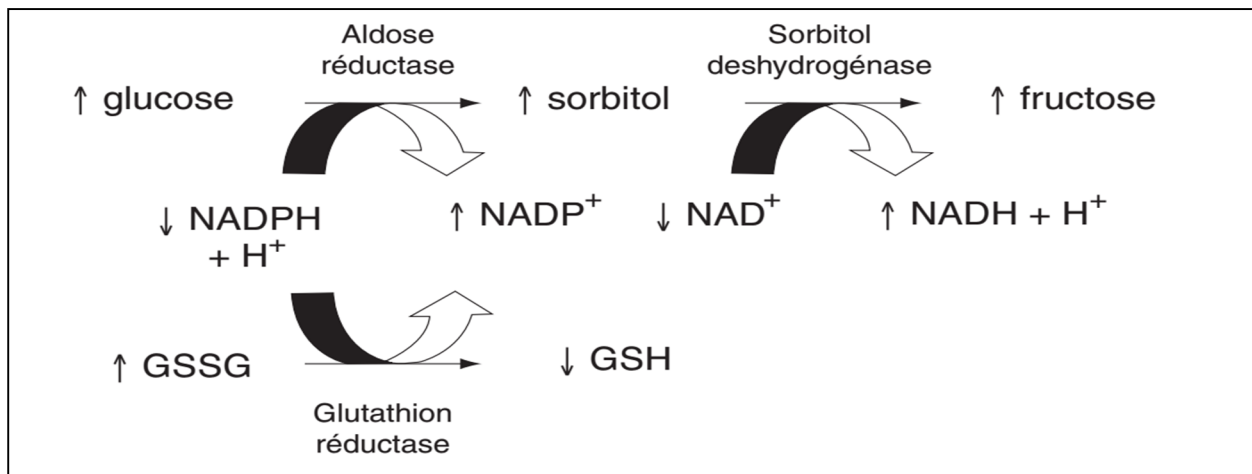


Figure 43: Voie des polyols et stress oxydant [153].

Le déficit intracellulaire de NADPH a pour conséquence une faible régénération du GSH à partir du GSSG. La diminution du rapport NAD^+/NADH conduit par ailleurs à une chute de l'activité glycolytique (Figure 43) [161].

Une autre source d'ERO est la production accrue d'AGE ou produits de Maillard [162]. Les AGE sont capables de produire des RL oxygénés par des mécanismes biochimiques complexes. Ils interagissent avec des récepteurs spécifiques (RAGE) et induisent un SO [163].

Il est intéressant de souligner que, si l'hyperglycémie chronique est bien à l'origine d'un SO, ce dernier pourrait être aussi à l'origine du diabète de type 1 par un phénomène d'apoptose des cellules bêta pancréatiques [164] ou à l'origine de l'insulino-résistance du diabète de type 2 [165] (Figure 44).

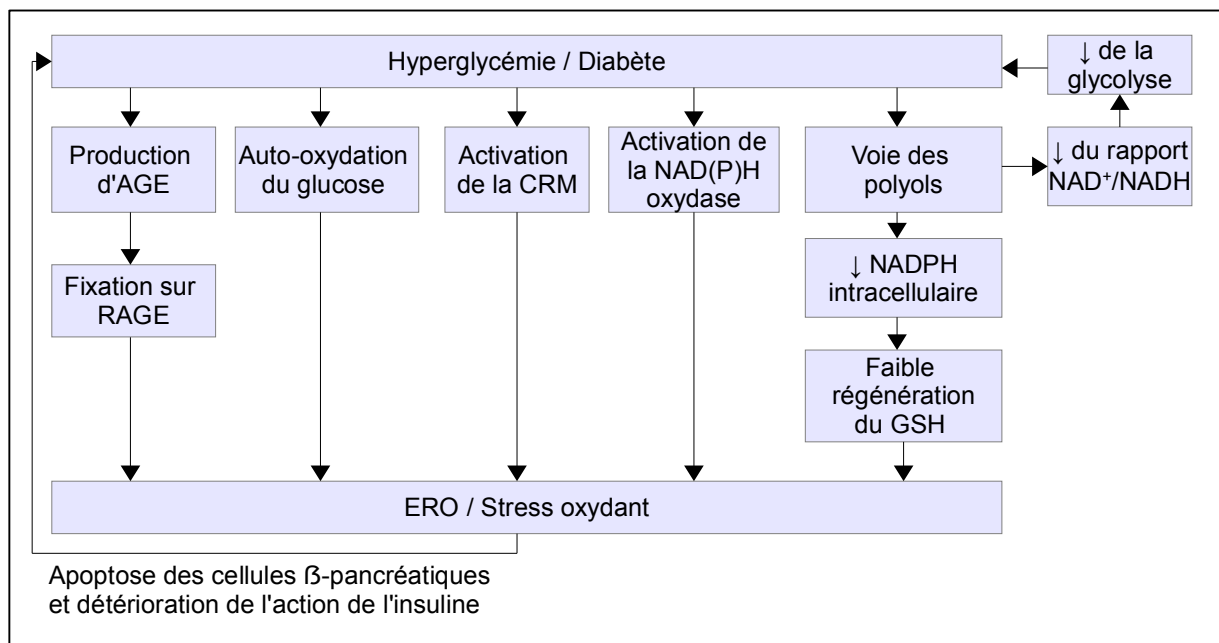


Figure 44: L'interaction du stress oxydant avec le diabète.

IV.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

La concentration des produits réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), en particulier dans le sérum ou le plasma, est toujours élevée chez les diabétiques comparativement à des

sujets témoins normoglycémiques [166, 167]. Il est important de souligner que l'équilibre glycémique joue un rôle important [168] et que les patients bien équilibrés (hémoglobine glyquée < 6,5 %) présentent un moindre degré de peroxydation lipidique, à l'inverse des diabétiques sujets à des épisodes d'acidocétose [166, 169, 170]. La concentration plasmatique de TBARS est également plus élevée chez les sujets présentant des complications diabétiques [166, 171]. À côté des TBARS, la concentration des isoprostanes dans le plasma [172] et les urines [173] est élevée chez les sujets diabétiques.

La concentration des protéines carbonylées est augmentée dans le plasma et les tissus des patients diabétiques, et ceci d'autant plus qu'il existe des complications [174, 175].

Le taux de la 8-OH-dG, notamment au niveau des lymphocytes des patients diabétiques est augmenté [176]. Son élimination dans l'urine se trouve également accrue [177].

La baisse des défenses anti-oxydantes est variable selon les études en ce qui concerne les systèmes enzymatiques représentés par la Cu/Zn-SOD, la Mn-SOD, la CAT et la GPx [178]. Il faut noter qu'un déficit en Zn [179] et en Se [180] est classiquement décrit chez les sujets diabétiques.

Les sujets diabétiques présentent des concentrations variables de vitamine E ou de vitamine C [178], alors que la concentration de GSH semble souvent abaissée [181]. La mesure globale des capacités antioxydantes met en évidence une diminution du pouvoir antioxydant total chez les sujets diabétiques, surtout en cas de complications [168, 182].

Selon une récente étude réalisée par Eljaoudi et al. chez des diabétiques de type 2 marocains ; les auteurs ont rapportés que les concentrations plasmatiques du MDA, du Cu et du rapport Cu/Zn ont été plus élevés chez les diabétiques comparés aux sujets témoins, tandis que les concentrations plasmatiques de la vitamine E, du Zn et du Se ont été plus faibles. Par ailleurs, cette étude a objectivé que les concentrations du MDA ont été positivement corrélés aux pourcentages de l'hémoglobine glyquée ($r=0,751$; $p<0,001$) [183].

IV.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Le SO observé dans le diabète s'accompagne de la formation d'AGE et se trouve impliqué dans la survenue de complications diabétiques. Il peut donc être particulièrement intéressant de proposer chez les patients diabétiques des molécules anti-oxydantes et/ou anti-AGE, en tant que thérapeutique complémentaire [184] (Figure 45).

Les antioxydants peuvent être des molécules classiques telles que vitamine E, acide lipoïque ou N-acétylcystéine (NAC). Une deuxième catégorie de molécules est susceptible de s'opposer aux effets des AGE. Elles peuvent agir :

- Soit en empêchant l'action cellulaire des AGE, par le biais d'un antagonisme au niveau des RAGE ; c'est le cas des RAGE solubles ;
- Soit en inhibant la formation des AGE, par le piégeage d'intermédiaires carbonyles réactifs. Des composés nucléophiles tels que la pyridoxamine, le ténilsétam ou l'aminoguanidine sont capables d'assurer cette action.

Une troisième catégorie de molécules est constituée par des anti-diabétiques oraux présentant des propriétés anti-oxydantes. Il s'agit de thiazolidinediones (troglitazone) et de sulfonylurées (gliclazide).

Enfin, un anti-diabétique oral très utilisé, la metformine ou diméthylbiguanide, permet de prévenir les complications du diabète non seulement en abaissant la glycémie, mais aussi en inhibant la formation des AGE et en stimulant les défenses anti-oxydantes [184].

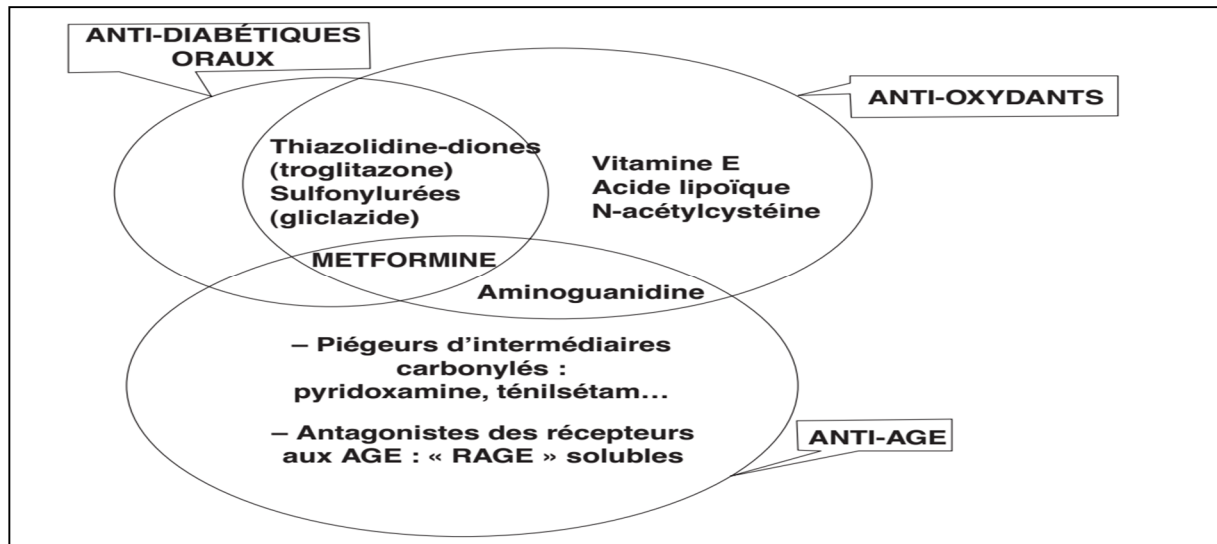


Figure 45: Thérapies complémentaires anti-oxydantes et/ou anti-AGE étudiées au cours du diabète [153].

IV.3 Stress oxydant et insuffisance rénale :

IV.3.1 L'insuffisance rénale aigue (IRA) :

IV.3.1.1 Définition :

L'IRA désigne un syndrome caractérisé par une diminution rapide (en heure ou en jour) des capacités du rein à éliminer les déchets, à réguler le volume extracellulaire et à maintenir l'homéostasie acidobasique et électrolytique. Cette perte des capacités d'épuration rénale se manifeste cliniquement par l'accumulation des produits finaux du catabolisme azoté (urée et créatinine). Les autres manifestations cliniques classiques de l'IRA comprennent une baisse de la diurèse, l'accumulation d'acides non volatils et l'augmentation de la kaliémie [185].

IV.3.1.2 Mécanisme :

L'ischémie/reperfusion est la principale cause de l'IRA. Elle est responsable de lésions structurelles et biochimiques majeures qui surviennent principalement lors de la reperfusion (provoquant la production d'ERO). Les lésions structurelles touchent l'endothélium, mais aussi les cellules épithéliales tubulaires. Les modifications biochimiques sont l'expression

d'une cascade de réactions de type SO. Toutes ces modifications s'associent à une activation des processus non spécifiques de l'inflammation [185].

Le rôle du SO dans le développement de l'IRA est largement admis. Dans ce schéma physiopathologique, le NO représente le messenger de choix [186-190]. Au niveau macroscopique, le SO induit une perméabilité microvasculaire rénale et une inflammation liée à l'accumulation de monocytes-macrophages et de polynucléaires neutrophiles, à une dénaturation des protéines au niveau du rein et à une dysfonction endothéliale [191]. Les conséquences cliniques sont diverses : la nécrose tubulaire aiguë est dominante [191], mais elle peut aussi s'accompagner de glomérulonéphrite [192], de vascularite et d'athérome [193].

Sur un plan microscopique, le SO de l'ischémie/reperfusion entraîne la formation des ERO et de NO, ce qui aboutit à la synthèse d'un métabolite cytotoxique principal : le ONOO^- . Cette molécule induit la cascade de la peroxydation des lipides et ainsi une augmentation de la perméabilité des membranes plasmiques, lysosomales, mitochondriales et des lésions de l'ADN [194]. Ces processus sont caractérisés par une multiplicité de réactions chimiques au centre desquelles l'on retrouve la cytotoxicité du NO et la formation de son métabolite, le ONOO^- [195]. Ainsi, le ONOO^- , via un phénomène de SO, paraît jouer un rôle central dans l'apparition d'une IRA (Figure 46). La physiopathologie de l'IRA est étroitement liée aux lésions des cellules de l'épithélium tubulaire.

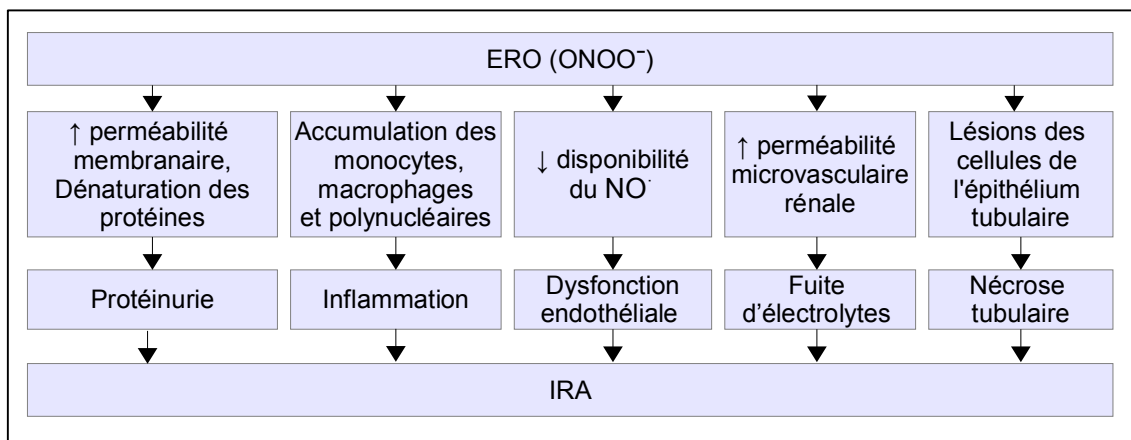


Figure 46: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale aiguë.

IV.3.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Les patients atteints d'IRA présentent un niveau plus élevé des marqueurs d'oxydation protéique (thiols protéiques plasmatiques oxydés, protéines carbonylées plasmatiques) ainsi qu'une teneur élevée de cytokines pro-inflammatoires par rapport aux sujets sains ($p < 0,001$ dans tous les cas) [196].

IV.3.1.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Parmi les nombreuses thérapeutiques antioxydantes visant à corriger le SO observé au cours de l'IRA, la NAC est la seule molécule ayant fait preuve d'une certaine efficacité dans la prévention des néphropathies induites par les produits de contraste iodés. D'autres traitements visent à moduler la balance vasoconstriction/vasodilatation rénale. Parmi ceux-ci, les molécules qui agissent sur la voie du NO directement ou par l'intermédiaire de la NOS ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales avec des données qui restent très divergentes [185].

IV.3.2 L'insuffisance rénale chronique (IRC) :

IV.3.2.1 Définition :

L'IRC se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales endocrines et exocrines. Elle s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire avec augmentation de la créatininémie et de l'urémie et la diminution de la clairance de la créatinine. Quelque soit le mécanisme initial de la néphropathie, l'insuffisance rénale aboutit au stade d'insuffisance rénale terminale qui nécessite une épuration extra rénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale ou par transplantation rénale [197, 198].

IV.3.2.2 Mécanisme :

Un ensemble de travaux suggèrent que les patients atteints d'IRC subissent des modifications délétères de la structure des protéines et des lipides secondaires à la perte des défenses antioxydantes, à l'augmentation du SO ou à d'autres modifications postsynthétiques de la structure des protéines médiées par la glycation [199].

L'urémie comporte entre autres troubles métaboliques une altération complexe et majeure de la production des ERO. Les polynucléaires neutrophiles de sujets insuffisants rénaux chroniques sont, à l'état basal, dans un état de pré-activation constante pour la production d'anion $O_2^{\cdot -}$ par la poussée respiratoire. De plus, certaines toxines urémiques ont une activité prooxydante [200].

La présence élevée d'homocystéine dans le plasma de patients urémiques contribue à majorer le statut prooxydant de cette population. Son action prooxydante délétère est due à la libération d' H_2O_2 au cours de son métabolisme [201].

Un autre mécanisme potentiel est l'altération de la structure des protéines et des lipides par glycation. Les AGE habituellement associés au diabète sont élevés dans le plasma des IRC indépendamment du niveau de la glycémie. Le rein joue normalement un rôle important dans le métabolisme des AGE, qui y subissent une filtration glomérulaire suivie d'une captation par les cellules tubulaires où ils sont métabolisés. Les AGE peuvent jouer un rôle en activant les cellules mononuclées, déclenchant ainsi directement une réponse inflammatoire. Toutefois l'inflammation elle-même peut réciproquement jouer un rôle dans la production des AGE [202].

Le SO observé chez les patients dialysés relève, d'une part, des troubles métaboliques associés à l'urémie et, d'autre part, de la dialyse elle-même. En effet, les conditions de survenue d'un tel phénomène se trouvent réunies chez les patients urémiques dialysés de façon chronique. Chaque séance de dialyse majore la production d'oxydants chez des sujets ayant un déficit chronique en antioxydants. Le bicarbonate de sodium utilisé au quotidien comme liquide de dialyse est étroitement lié aux réactions pyrogéniques survenant lors des séances de dialyse en favorisant la prolifération des bactéries. D'autre part les solutions de dialyse péritonéale contiennent des produits de glycosylation, résultants de la dégradation du glucose liée au mode de stérilisation par la chaleur [203].

Ces observations ne permettent pas de distinguer clairement si l'altération oxydative est la conséquence ou la cause de l'insuffisance rénale, mais elles suggèrent certainement qu'il existe une relation entre cette dernière et le SO (Figure 47).

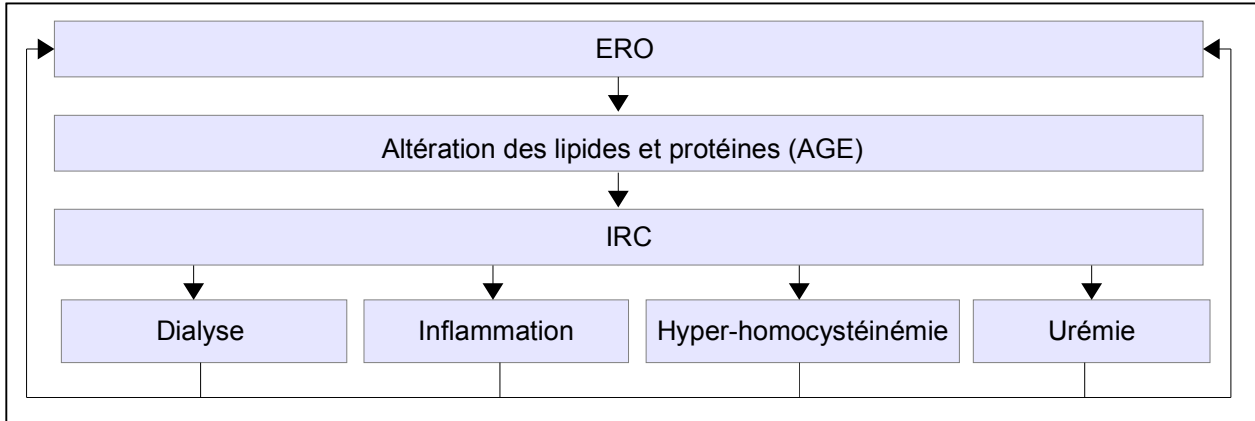


Figure 47: L'interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale chronique.

IV.3.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

L'analyse du statut redox chez des patients de différents stades d'IRC a révélé un déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant. En effet, les marqueurs de la peroxydation lipidique, dont les TBARS et les hydroperoxydes, sont significativement augmentés en particulier au stade sévère et terminal de l'IRC. De même, on note une augmentation significative de la production des dérivés de l'oxydation des protéines ; les carbonyles sont augmentés dès le stade sévère de l'IRC. Les résultats sont en accord avec les résultats antérieurs qui ont associé les niveaux d'augmentation de la peroxydation lipidique avec la sévérité de la néphropathie chronique [204, 205].

On note également une diminution remarquable des niveaux des enzymes antioxydantes (SOD, GPx, GR et CAT), cette diminution est plus importante chez les patients au stade sévère et terminal [204].

Au Maroc, une étude a montré que les concentrations du Zn et Se sont plus faibles chez les hémodialysés comparés aux contrôles alors que le Cu, le MDA et le rapport Cu/Zn sont plus

élevés. Les rapports Cu/Zn ont été positivement corrélés aux concentrations du MDA. Par ailleurs, les séances d'hémodialyse augmentent la concentration du MDA [206].

IV.3.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Une étude marocaine portant sur l'impact d'amélioration de la qualité du fluide de dialyse sur le SO et le statut lipidique chez des patients hémodialysés a montré que l'utilisation d'un fluide de dialyse ultra pure (ayant subi une désinfection thermique, osmose inverse, désionisation et filtration sur carbone), au lieu d'un fluide de dialyse conventionnel (double osmose, désionisation et filtration sur carbone) a réduit les paramètres lipidiques (triglycérides, cholestérol total...), alors que le MDA a augmenté après les séances d'hémodialyses classiques et ultra pures, sauf que l'augmentation est plus importante avec le dialysat classique que le dialysat ultra pure [207].

D'autre part, l'huile d'Argan vierge est d'un grand intérêt dans le SO et le profil lipidique grâce aux matières grasses et composés antioxydants entrant dans sa composition.

Une étude randomisée réalisée au Maroc, portant sur l'effet de la consommation de l'huile d'Argan vierge sur le profil lipidique et le statut antioxydant chez des patients hémodialysés, atteints d'une maladie rénale en phase terminale, montre que la consommation de cette huile permet de diminuer les niveaux de triglycérides, du cholestérol total et des LDL et d'augmenter les niveaux des HDL. La vitamine E plasmatique a augmenté significativement avec le traitement, alors que le MDA a baissé.

La consommation de l'huile d'Argan vierge a permis donc d'améliorer l'état du SO chez les patients hémodialysés [208].

IV.4 Stress oxydant et maladies auto-immunes :

IV.4.1 Polyarthrite rhumatoïde :

IV.4.1.1 Définition :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale et la destruction des structures adjacentes (capsule, cartilage et os

sous-chondral). Son évolution se caractérise par des poussées successives entrecoupées de périodes de rémission [209].

IV.4.1.2 Mécanisme :

De nombreux arguments sont en faveur de l'implication des ERO dans l'entretien de l'inflammation chronique observée dans cette pathologie (Figure 48). Dans le liquide synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les polynucléaires constituent plus de 90% des cellules retrouvées. Ces cellules sont capables de produire des quantités importantes d'anions $O_2^{\cdot-}$ après stimulation par les cytokines pro-inflammatoires produites en quantité importante par les monocytes, macrophages et les synoviocytes [210]. Après activation, ces cellules libèrent l'anion $O_2^{\cdot-}$ produit par la NAD(P)H oxydase parallèlement à leur dégranulation [211]. D'autres molécules telles que les complexes immuns, les agrégats d'immunoglobulines, certaines fractions du complément, des cristaux sont aussi capables d'activer les polynucléaires [212-214].

L'implication des RL dans la physiopathologie de la maladie s'explique également par les modifications moléculaires induites. Les conséquences en sont une dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage et une altération des immunoglobulines à l'origine de la formation de complexes immuns dans le liquide articulaire [209].

L'acide hyaluronique est la principale macromolécule retrouvée dans le liquide synovial. De par sa masse moléculaire importante (de l'ordre de $7 \cdot 10^6$ Da), il a pour rôle d'assurer la viscosité du liquide articulaire. C'est, de plus, un important constituant des agrégats de protéoglycannes du cartilage. Lors de la polyarthrite rhumatoïde, il est observé une diminution de la viscosité du liquide synovial. La dégradation de l'acide hyaluronique peut se faire selon deux voies : l'une implique des enzymes spécifiques, les hyaluronidases, l'autre des espèces chimiques hautement réactives telles les espèces radicalaires. Cette deuxième voie semble être la plus probable. L'implication des RL dans la dégradation de l'acide hyaluronique a été largement démontrée [215, 216]. Au final, les produits de dégradation de l'acide hyaluronique ont une masse moléculaire d'environ 10^4 Da.

De nombreuses protéines présentes au niveau articulaire sont sensibles à l'attaque radicalaire. Ainsi la partie protéique des protéoglycannes du cartilage peut être dégradée par l'action de l'anion $O_2^{\cdot-}$ ou de radicaux OH^{\cdot} [217]. De même le collagène est altéré par les RL [218].

Les espèces radicalaire oxygénées sont capables de modifier les liaisons intra et inter moléculaires des immunoglobulines [219]. Ces immunoglobulines modifiées sont alors capables de se lier aux facteurs rhumatoïdes, de se fixer à la fraction C1q du complément et d'activer cette voie [220].

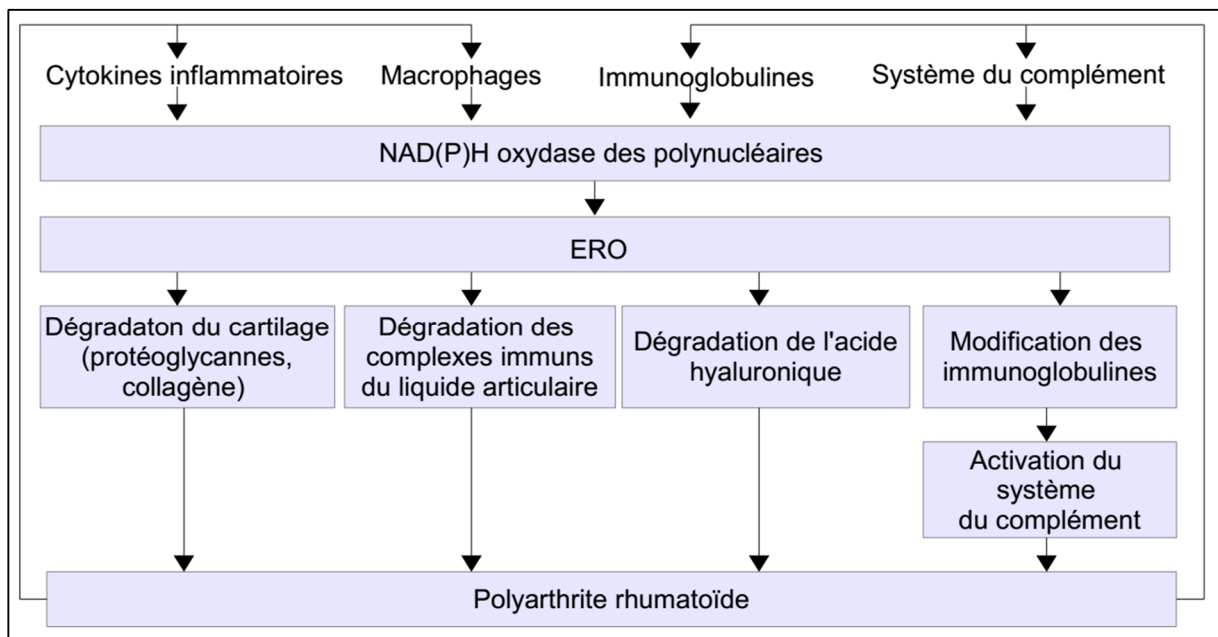


Figure 48: L'interaction du stress oxydant avec la polyarthrite rhumatoïde.

IV.4.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Au niveau du sang périphérique, il a été rapporté une hyperproduction d'espèces radicalaires oxygénées par les polynucléaires et les monocytes prélevés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [221].

Dans le tissu synovial, la présence de macrophages activés joue aussi un rôle important dans la production d'ERO [222].

On note également une diminution des capacités antioxydantes, notamment l'activité antioxydante des SOD, CAT et des systèmes GSH et Trx lors de la polyarthrite rhumatoïde [223, 224].

IV.4.1.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Les corticostéroïdes ont un effet puissant sur les polynucléaires in vitro, l'hydrocortisone et la méthylprednisolone bloquent la synthèse des enzymes lysosomiales ainsi que la production d'anions $O_2^{\bullet-}$ par la NAD(P)H oxydase [209].

La méthotrexate à faible dose diminue la production d'anions $O_2^{\bullet-}$ des polynucléaires circulants prélevés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [225]. Toutefois le mécanisme d'action n'est pas connu.

L'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la production d'anions $O_2^{\bullet-}$ est variable selon les molécules utilisées, les doses et les conditions d'administration. Abramson et al (1984) ont montré que l'ibuprofène et l'indométacine n'ont pas d'effet sur la production d'anions $O_2^{\bullet-}$. Le piroxicam diminue modérément la production d'anions $O_2^{\bullet-}$ par les polynucléaires du liquide synovial 24 heures après son administration [226].

Les agents mimétiques de la SOD tel que l'orgotéine (Cu/Zn-SOD bovine) a été utilisée dans des essais cliniques préliminaires chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [227]. Elle atténue la production de RL dans le liquide synovial de ces patients. L'injection intra-articulaire de la préparation a permis de diminuer l'index d'activité de la maladie mais aussi la concentration en facteurs rhumatoïdes [228].

IV.4.2 Lupus érythémateux :

IV.4.2.1 Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES) ou lupus érythémateux disséminé est une maladie inflammatoire auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps, en particulier contre les composants nucléaires [229].

IV.4.2.2 Mécanisme :

Bien que l'on pense que l'étiologie du LES est multifactorielle, y compris le dysfonctionnement immunitaire, génétique, hormonal et environnemental, les mécanismes moléculaires à l'origine de cette réponse auto-immune systémique reste largement inconnue. Une question clé dans la pathogenèse du lupus est de savoir comment les antigènes intracellulaires deviennent exposés et ciblés par le système immunitaire [230, 231]. À cet égard, la production excessive d'ERO et l'altération de l'état redox responsables d'activation anormale de l'apoptose [232,233], sont considérés comme des facteurs impliqués dans la production et l'expansion des anticorps et diverses caractéristiques cliniques dans le LES [231]. Plusieurs études ont montré le rôle des ERO dans la dérégulation de l'apoptose et la clairance des corps apoptotiques (Figure 49). Le retard d'élimination des cellules apoptotiques peuvent prolonger l'interaction entre les ERO et les débris nucléaires et générer des néo-épitopes qui stimulent ensuite la formation d'auto-anticorps conduisant à une inflammation et des lésions aux organes dans le LES [234].

Des études génétiques sur des modèles humains et animaux impliquent le rôle du SO dans la pathogenèse du LES. De nombreux polymorphismes des gènes codant pour la SOD, CAT, GPx et NADPH oxydase ont été identifiés en association avec le risque de LES [235].

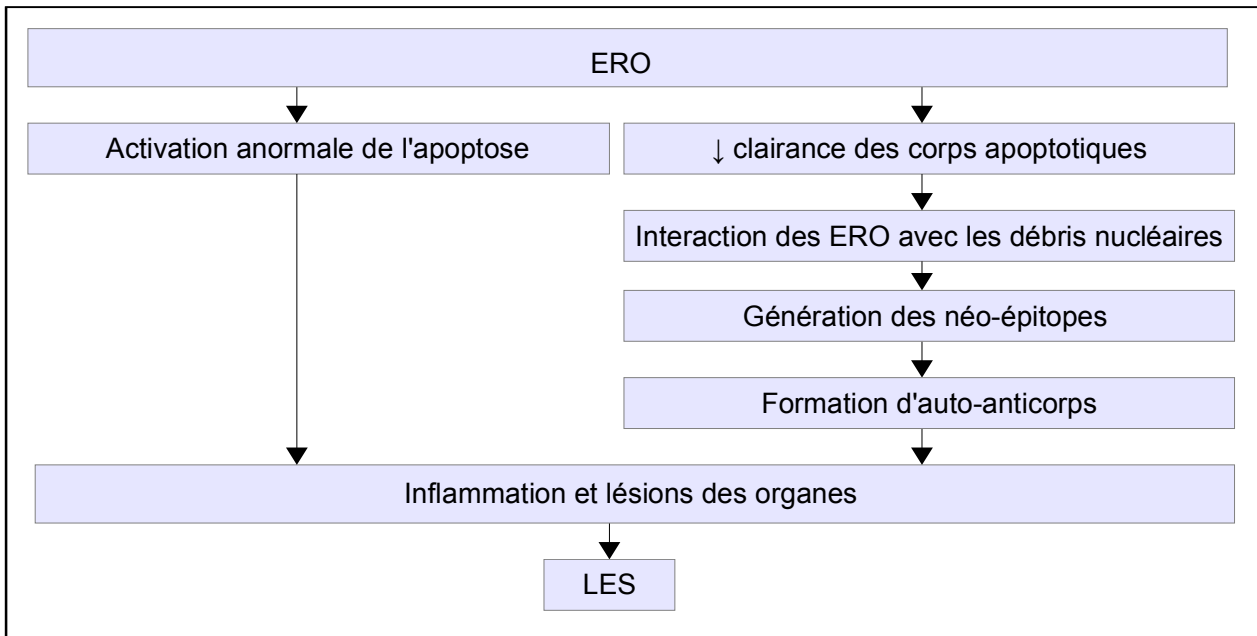


Figure 49: L'interaction du stress oxydant avec le lupus érythémateux systémique.

IV.4.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Des produits d'oxydation des biomolécules (lipides, protéines et ADN) peuvent être détectés dans les fluides biologiques et leur abondance est en corrélation avec la gravité de la maladie et l'état des organes chez les patients atteints de LES. L'augmentation des protéines modifiées, MDA, anticorps anti-SOD et anti-CAT, la modification de l'albumine par HNE dans le sérum de patients atteints de LES sont associés à l'activité de la maladie [236,237]. On note également une augmentation des niveaux de 8-iso-PGF2 α dans l'urine des patients atteints de LES [238]. De nombreuses études indépendantes montrent des niveaux élevés de MDA, F2-Isoprostane, NO et des niveaux réduits de GSH chez les patients atteints de néphrite lupique [239,240].

IV.4.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Les biomarqueurs du SO jouent donc un rôle important pour évaluer la progression de la maladie et concevoir des interventions appropriées pour prévenir ou atténuer les conséquences de cette dernière. Divers chercheurs (Perl A, Mohan IK) suggèrent que la restauration de l'équilibre redox en utilisant des agents antioxydants (NAC) ou par l'apport d'éléments

nutritifs antioxydants, les vitamines A, C et E, le carotène, le lycopène, peut atténuer le SO dans le LES [241, 242]. Parmi tous les traitements antioxydants pour rétablir l'équilibre redox, le NAC a montré un traitement alternatif prometteur chez les patients atteints de LES. Le traitement par la NAC réduit la formation d'auto-anticorps, réduit la néphrite et prolonge la survie [243]. L'administration de la NAC s'est révélée bénéfique chez les patients atteints de LES léger en termes de diminution de la peroxydation lipidique et d'amélioration de la fonction endothéliale. De plus, il a été démontré que le traitement par la NAC contrôle la fonction des lymphocytes T [244,245].

Les interventions thérapeutiques qui rétablissent l'équilibre redox ou diminuent l'exposition aux ERO et/ou augmentent les défenses antioxydantes pourrait être une thérapie adjuvante bénéfique dans le traitement des dommages oxydatifs dans le LES et ouvrir une nouvelle porte pour la gestion de la maladie [229].

IV.5 Stress oxydant et maladies neurodégénératives :

IV.5.1 Sclérose latérale amyotrophique (SLA) :

IV.5.1.1 Définition :

La SLA, est une maladie neurodégénérative, et c'est aussi la plus fréquente des maladies neuromusculaires [246, 247]. Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurons avec destruction des unités motrices associées. Elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature squelettique des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) [248]. Son évolution est rapidement défavorable, avec une médiane de survie comprise entre 23 et 52 mois [247]. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont une forme sporadique de la maladie, les autres une forme familiale [246].

IV.5.1.2 Mécanisme :

Des altérations des processus de défense contre les RL par mutations du gène codant pour la SOD1, situé sur le chromosome 21, ont été mises en évidence dans 10 à 20 % des formes familiales [249, 250]. Cette découverte est à l'origine de l'une des deux principales hypothèses physiopathologiques de la maladie: l'hypothèse «oxydative» (Figure 50). La

seconde hypothèse, ou hypothèse excitotoxique, associe une dysrégulation d'échange du glutamate entre cellules gliales et neurones à une augmentation de l'entrée du calcium dans les neurones [251]. L'enzyme SOD1 est une métallo-enzyme cytosolique ubiquitaire qui catalyse la conversion du radical $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 , qui lui-même peut-être transformé en eau par action de la GPx ou de la CAT. Il y a donc là un effet antiradicalaire. Plus de 60 mutations de la SOD1 ont été décrites lors de la SLA familiale au niveau de diverses lignées cellulaires, qui se traduisent en général par une baisse de 30 à 70% de l'activité SOD1 [252, 253]. Par comparaison aux autres types de neurones, les motoneurones humains normaux ont une expression élevée de la SOD1, peut-être en relation avec leur intense activité métabolique et leur grande taille. Ceci explique en partie leur sensibilité à une baisse d'activité de l'enzyme et au SO [253]. Les autres raisons invoquées sont leur faible contenu en glutathion, à effet anti-oxydant, la concentration de leurs membranes cellulaires en AGPI et enfin les fortes quantités d'oxygène utilisées à l'état normal par le métabolisme neuronal, d'où une forte production de RL liée au fonctionnement mitochondrial [254].

D'autres mécanismes de toxicité peuvent être présents en cas de baisse d'activité SOD1 : il peut y avoir une activation de la production de radicaux OH^{\cdot} , toxiques pour la SOD1 elle-même et pour diverses structures cytoplasmiques [253] ; on peut mettre en évidence une augmentation de la formation de $ONOO^-$, qui est un dérivé oxygéné toxique non radicalaire inducteur de la nitration des récepteurs tyrosine [253- 255]. L'augmentation de la production de $ONOO^-$ est repérée par le dosage de la 3-nitrotyrosine. La nitration des radicaux tyrosine génère des lésions des récepteurs des facteurs de croissance neuronaux ou des neurofilaments [256]. Après mutation de SOD1, mais aussi dans la forme sporadique de la maladie, des altérations du contenu en neurofilaments sont visibles dans les corps neuronaux et les dendrites, pouvant altérer les transports intracellulaires et modifier la forme des cellules. Cependant, la baisse d'activité SOD1 n'est pas le seul mécanisme en cause [253], car plusieurs mutations humaines avec baisse d'activité SOD1 n'entraînent pas un développement de la maladie [256], certaines formes mutées ont une activité SOD normale [257] et, chez la souris transgénique, certaines souches qui hyperexpriment la SOD1 développent pourtant la maladie [257, 256].

Les mitochondries lésées par le SO peuvent également intervenir dans le déclenchement de l'apoptose par une ouverture du pore de transition mitochondrial et un transfert de calcium vers le cytoplasme [253]. L'augmentation du calcium intra neuronal, peut induire une nécrose ou une apoptose cellulaire. Des anomalies du potentiel de membrane mitochondrial, le plus souvent dans le sens de la baisse, ont été décrites, pouvant induire une réduction de la production d'énergie et/ou favoriser l'apoptose. Lors des formes sporadiques de la maladie, le rôle du SO est probable [253]. En effet, l'interaction entre les RL oxygénés ou le ONOO^- et les protéines peut former des résidus protéines-carbonyles. Une majoration de l'immunoréactivité à la nitrotyrosine et à l'iNOS est retrouvée au niveau des motoneurones.

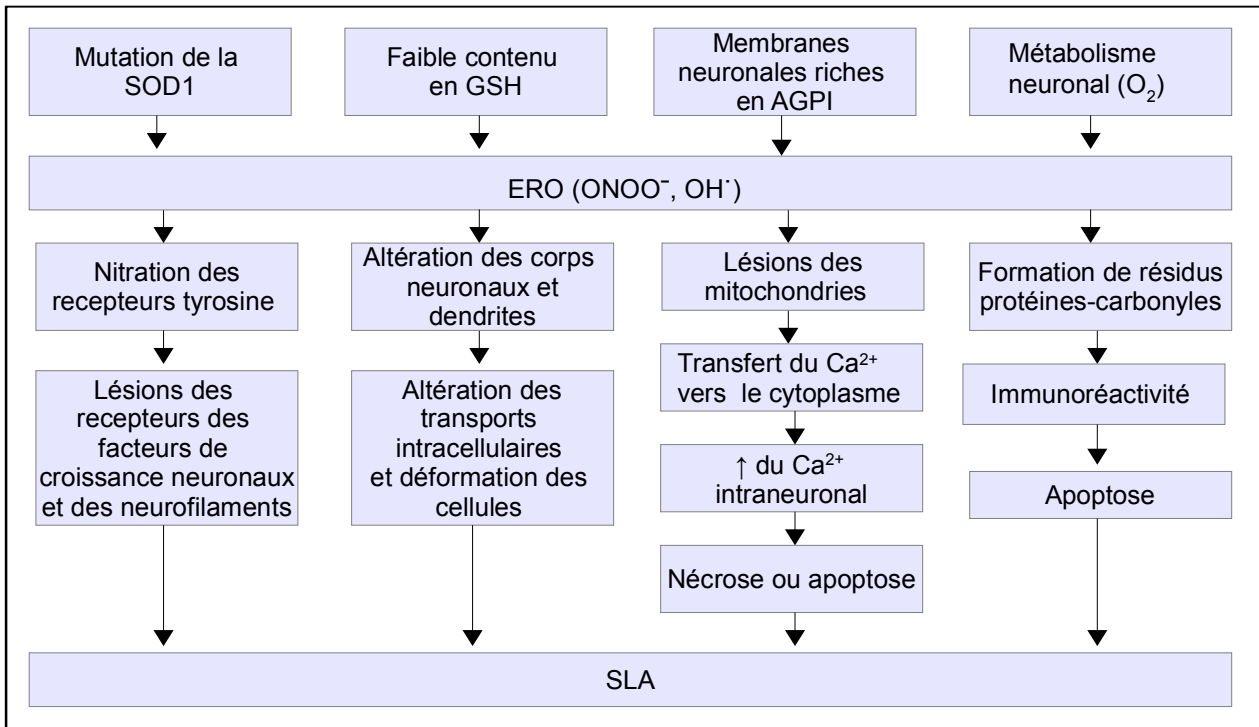


Figure 50: L'interaction du stress oxydant avec la sclérose latérale amyotrophique.

IV.5.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Les protéines-carbonyles sont détectés en quantité anormalement élevée dans le cortex moteur et la moelle épinière des patients atteints de SLA. Une augmentation de la 8-OH-dG est mise en évidence au niveau du plasma, des urines et du LCR [258]. Le MDA est élevé au niveau du sang périphérique et de la moelle épinière [259]. L'activité SOD du LCR est abaissée, et des

anomalies des sites de fixation du glutathion au niveau de la moelle épinière sont décrites [252]. Plusieurs auteurs retrouvent une augmentation dans la moelle épinière des patients d'autres marqueurs indirects du SO, tels que l'activité GPx, la concentration en Se ou l'expression des métallothionéines, qui sont des protéines «scavengers» des RL. Ces anomalies, présentes également au niveau des cellules gliales, sont interprétées comme des réponses compensatrices aux lésions d'oxydation [253]. Des lésions de l'ADN nucléaire sont observées au niveau des motoneurones et des anomalies de diverses protéines de réparation de l'ADN au niveau à la fois des motoneurones et des cellules gliales [253].

IV.5.1.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Chez l'homme, le seul composé efficace est le riluzole, qui augmente la survie de plusieurs mois [260]. La gabapentine, la NAC n'ont donné des résultats positifs qu'en termes de tendance. Une association de riluzole et de vitamine E a permis d'obtenir une évolution moins sévère après un an de traitement, par rapport à des patients non traités [261].

IV.5.2 Maladie de Parkinson (MP):

IV.5.2.1 Définition :

La MP est une maladie neurodégénérative caractérisée par une détérioration des cellules qui produisent la dopamine. Les principaux symptômes de la maladie sont les tremblements, la lenteur et la rigidité musculaire [262].

IV.5.2.2 Mécanisme :

Le SO est potentiellement impliqué dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) [263].

Ces neurones sont exposés à de grandes quantités de RL oxygénés, dont l'origine peut être diverse. Une partie de la production de RL peut provenir du catabolisme de la dopamine. Celui-ci s'effectue selon deux voies principales : une dégradation non enzymatique, dite d'auto-oxydation et une dégradation par oxydation. La dégradation par auto-oxydation produit des semiquinones puis, par polymérisation, de la neuromélanine qui génère des RL [264]. La

neuromélanine a une forte affinité pour le fer [265] et possède des propriétés oxydoréductrices propres (transformation de l'oxygène en H_2O_2) et une activité qui augmente la dismutation de l'anion $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 [266]. La dégradation par oxydation utilise la mono-amine oxydase (MAO) et produit également de l' H_2O_2 [267]. Une autre source de RL est constituée par la CRM des neurones dopaminergiques. Enfin, la SN est une des régions cérébrales les plus riches en fer, qui peut favoriser la formation de RL à partir du H_2O_2 par la réaction de Fenton [268]. Il est donc théoriquement possible qu'un dysfonctionnement d'un de ces systèmes producteurs de RL puisse conduire à un SO et favorise la destruction des neurones dopaminergiques au cours de la MP (Figure 51).

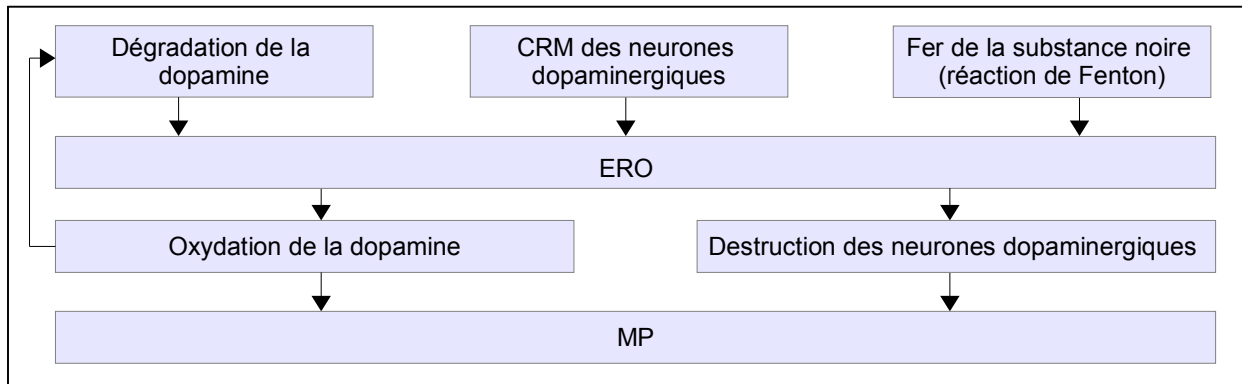


Figure 51: L'interaction du stress oxydant avec la maladie de Parkinson.

IV.5.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Il existe des indices de SO dans la SN des patients atteints de MP. Le niveau de peroxydation lipidique est augmenté dans la SN, mis en évidence par une augmentation de la concentration de MDA dans le LCR et au niveau de la pars compacta de la SN [269]. La quantité de GSH est diminuée, ce qui suggère un excès de consommation [270]. Fait important, il existe une corrélation entre le degré de sévérité de la maladie et l'importance de la réduction du contenu en GSH [271]. Enfin, il existe une augmentation des quantités de fer dans la SN [272], potentiellement toxique pour les neurones dopaminergiques [273].

IV.5.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

L'implication du SO au cours de la MP a conduit à évaluer des traitements anti-oxydants [274]. Une étude a démontré que la sélégiline, à action antioxydante et inhibitrice de la MAO-

B, retardait l'instauration d'un traitement par L-Dopa. Dans la même étude, la vitamine E n'avait en revanche aucun effet [275]. Il a été démontré que certaines molécules de structure similaire à la sélégiline, ont une efficacité. Ces molécules, bien que dépourvues d'activité anti-MAO, possèdent un effet anti-apoptotique [276].

IV.5.3 Maladie d'Alzheimer (MA) :

IV.5.3.1 Définition :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire [277].

IV.5.3.2 Mécanisme :

La théorie du SO englobe de près ou de loin toutes les hypothèses communément admises pour expliquer la perte neuronale dans la MA [278, 279]. Elle implique des dysfonctionnements mitochondriaux [280], les catalyseurs métalliques [281] et la protéine β -amyloïde, elle aussi capable de générer des RL [282]. Le cerveau est riche en métaux de transition et AGPI potentiellement peroxydables. Sa relativement faible concentration en enzymes anti-oxydantes en comparaison à d'autres tissus le rend particulièrement exposé au SO. De nombreuses études convergent pour faire du SO un mécanisme précoce voire inaugural de la MA, ce qui ouvre le champ pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques [283, 284].

L'expression de l'allèle H4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) est considérée comme un risque majeur de la MA. Elle est associée à un risque accru de développer la maladie, alors que l'allèle H2 serait plutôt protecteur [285]. L'ApoE pourrait jouer un rôle d'anti-oxydant naturel pour le neurone, dont l'efficacité dépendrait de la structure protéique, et en particulier du nombre de résidus cystéine (plus faible pour l'allèle H4) [286]. Les propriétés anti-oxydantes de l'ApoE ont pu être confirmées in vitro, l'ApoE H2 se montrant la plus performante, et l'ApoE H4 la moins efficace [287].

Les mutations génétiques mises en lumière dans les formes familiales et précoces de MA sont aussi génératrices de SO [288]. Une vulnérabilité plus élevée au SO a pu être mise en évidence in vitro et in vivo pour les mutations du gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP pour amyloid precursor protein) et des présénilines 1 et 2 [288-290].

Les ERO ont des propriétés toxiques importantes et diversifiées. Toutes les macromolécules cellulaires sont des cibles potentielles des ERO. La peroxydation lipidique semble jouer un rôle clé dans les déplétions de la membrane phospholipidique neuronale constatées dans la MA, responsables de modifications de sa fluidité et d'une inactivation de récepteurs ou d'enzymes membranaires [284]. La glycation et oxydation protéique est impliquée dans la formation des plaques amyloïdes en favorisant l'agrégation des protéines β -amyloïde et Tau. Les bases nucléiques sont susceptibles d'être oxydées, ce qui serait à l'origine de mutations génétiques ou de défauts de transcription. L'altération de l'ADN pourrait atteindre la formation des protéines et contribuer à la dysfonction et à la mort cellulaire [291].

Les anomalies de morphologie et de fonction des mitochondries sont bien documentées dans la MA [292, 293]. La présence de mitochondries défectueuses et l'augmentation de RL qui s'ensuit ont été mises en cause dans le déclenchement de la mort programmée des cellules [294].

Les métaux jouent un rôle de catalyseur essentiel dans la formation de RL [281]. Le fer, dont la concentration est élevée dans le cerveau de sujets atteints de MA [295], contribue par la réaction de Fenton à la formation du radical OH^\cdot . L'aluminium a été suspecté de faire partie des agents causaux de la maladie d'Alzheimer, sur la base d'un faisceau d'arguments : la toxicité de l'aluminium sur les cellules, l'élévation du taux d'aluminium dans le cerveau de sujets atteints et les études épidémiologiques ayant pu mettre en évidence une relation entre la prévalence de la maladie dans certaines zones géographiques et la concentration en aluminium de l'eau [296]. L'influence du Cu est évoquée au même titre que le fer, par son rôle essentiel de catalyseur dans la production d'ERO, avec une attention particulière liée au fait que la protéine APP semble comporter un site de liaison au Cu [297]. L'accumulation de Zn pourrait aussi avoir un rôle délétère dans le développement de la maladie, également par sa

capacité à se lier à la protéine APP [281]. Par ailleurs, il faut noter que certains métaux influencent au contraire le fonctionnement d'enzymes de détoxification cellulaire. Ainsi, le Cu et le Zn sont essentiels au fonctionnement de plusieurs enzymes dont la cytochrome c oxydase et la Cu/Zn-SOD.

La relation entre protéine β -amyloïde et SO est double (Figure 52). Le SO induit l'agrégation de la protéine β -amyloïde in vitro, et la protéine β -amyloïde elle-même représenterait une source de formation de RL en présence d'ions métalliques [282, 298]. Il a pu être montré de façon expérimentale que les protéines β -amyloïdes, et plus particulièrement le peptide A β 1-42, étaient capables d'induire la formation d'ERO [299, 298]. La β -amyloïde interagit avec les cellules de l'endothélium vasculaire, produisant des radicaux $O_2^{\cdot-}$ et pouvant aboutir notamment à des phénomènes de peroxydation lipidique [300]. Ce phénomène peut sans doute être extrapolé aux neurones. En effet, plusieurs laboratoires ont pu mettre en évidence une peroxydation lipidique induite par l'adjonction de protéine β -amyloïde à des cultures de neurones in vitro [282].

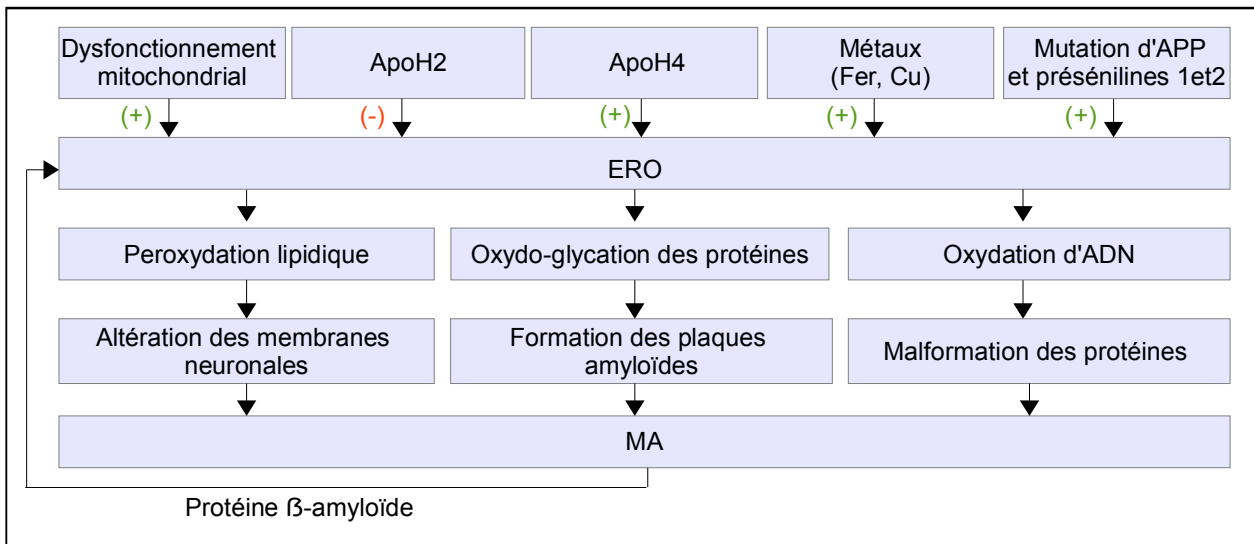


Figure 52: L'interaction du stress oxydant avec la maladie d'Alzheimer.

IV.5.3.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

L'HNE est trouvé en grandes quantités chez les patients atteints de MA [301]. Le taux d'isoprostanes serait élevé dans le LCR de patients atteints de MA [302, 303], et il a pu être

retrouvé une corrélation entre la concentration d'isoprostanes dans le LCR et la progression d'un trouble cognitif léger vers la MA [304]. Les modifications lipidiques liées au SO seraient donc un élément central et de survenue précoce dans la pathogenèse de la MA [305]. Cependant, si le taux des marqueurs de peroxydation lipidique est initialement élevé au stade trouble cognitif léger, celui-ci ne semble pas significativement augmenter avec la progression de la maladie [306, 307].

L'oxydation protéique est augmentée dans les zones cérébrales riches en peptide A β 1-42 [308]. Une augmentation de groupements carbonyles et une diminution de la survie neuronale ont pu être constatées in vitro sur des cultures de cellules hippocampiques après adjonction d'A β 1-42 [309]. La présence d'AGE a été montrée en association avec les deux accumulations protéiques dans la MA que sont les protéines β -amyloïde et Tau [310, 311].

Plusieurs études ont permis de retrouver des taux de 8-OH-dG et autres bases modifiées d'ADN nucléaire et mitochondrial au sein des régions vulnérables du cerveau de patients atteints de MA avancée [312]. Les mesures quantitatives de bases modifiées (8-OH-dG, 8-hydroxyadénine, fapyguanine) ont pu confirmer que ces taux au sein des régions frontale, temporale et pariétale étaient significativement plus élevés que chez les sujets témoins [313]. Il est également intéressant de noter que les niveaux de SO sur les acides nucléiques chez les patients présentant un trouble cognitif léger sont comparables à ceux retrouvés en fin d'évolution de la MA, ce qui suggère un processus précoce dans la pathogenèse de la MA [307]. Enfin, des mutations sur l'ADN mitochondrial ont été observées au cours de la MA [307, 312].

Le fer, la transferrine et la ferritine ont été mis en évidence au sein des plaques séniles [314] et Smith et al. ont pu montrer que la distribution des dépôts de fer dans le cerveau de patients atteints de MA était corrélée à celle des plaques amyloïdes [315].

IV.5.3.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

L'implication du SO maintenant bien démontrée dans la physiopathologie de la MA doit donc conduire à développer des stratégies thérapeutiques pour prévenir la toxicité des ERO au

cours de l'évolution la MA. L'ubiquinone a montré des effets neuroprotecteurs et anti-oxydants in vitro et in vivo [316]. Une autre molécule, la latrépirdine a aussi montré in vitro son intérêt pour prévenir les dégâts liés aux ERO au cours des maladies neurodégénératives [317]. La vitamine E a aussi été envisagée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'administration de vitamine E chez les patients présentant un trouble cognitif léger n'a cependant pas permis de prévenir la survenue d'une maladie d'Alzheimer [318] malgré des résultats encourageants à l'issue d'une première étude montrant un ralentissement d'évolution de la maladie [319]. Un agoniste dopaminergique, le pramipexole, a montré in vitro sa capacité à réduire la production d'ERO par la mitochondrie et à exercer une action neuroprotectrice [283]. Le clioquinol, utilisé comme antifongique, est un chélateur potentiel du Cu, du Zn et du fer et donc susceptible d'interférer sur la production de RL à partir des plaques amyloïdes en présence d'ions métalliques [320].

IV.6 Stress oxydant et maladies cancéreuses :

IV.6.1 Définition :

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase) [321].

IV.6.2 Mécanisme :

Le cancer est une maladie multifactorielle causée par des facteurs internes (comme les mutations héréditaires, les hormones et les conditions immunitaires) et des facteurs environnementaux / acquis (comme le tabac, l'alimentation, les rayonnements et les agents infectieux). Ces facteurs modulent certains éléments cellulaires importants incluant des gènes tels que proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN à travers des intermédiaires cellulaires [322-325]. Les intermédiaires cellulaires influencent les voies de signalisation cellulaire, qui sont principalement médiées par les facteurs de transcription suivants: NF- κ B, les kinases, divers facteurs de croissance, les

cytokines et d'autres protéines. Les un des principaux intermédiaires cellulaires sont les ERO, qui sont produits dans les organismes aérobies. À des niveaux faibles, les ERO présentent des effets bénéfiques (signalisation intracellulaire et homéostasie), tandis que l'accumulation excessive des ERO, peut provoquer plusieurs troubles, y compris la carcinogenèse [326]. Les ERO ont également été impliqués dans la médiation de l'apoptose dans les cellules cancéreuses [327, 328].

Un niveau élevé des ERO dans n'importe quelle cellule normale peut la convertir en une cellule maligne et joue ainsi un rôle important dans les différentes étapes du cancer. Le développement du cancer par les ERO implique diverses molécules de signalisation.

Plusieurs rapports ont décrit le rôle des ERO dans la transformation des cellules non malignes en cellules malignes (Figure 53). Les ERO, générés de façon exogène ou endogène, vont d'abord contrecarrer les mécanismes de défenses antioxydantes et induisent des lésions de l'ADN. L'accumulation des dommages d'ADN causés par un mauvais entretien ou une réparation incomplète peuvent entraîner une mutagenèse et par conséquent une transformation, en particulier si elle est combinée avec une déficience de la voie apoptotique [329]. Si les cellules hébergeant de telles modifications de l'ADN échappent à la mort cellulaire programmée, ils peuvent continuer à proliférer, augmentant la probabilité d'une croissance cancéreuse.

L'oxydation des protéines peut altérer leur fonction, y compris l'inactivation ou l'activation constitutive, ce qui peut contribuer à la croissance oncogène [330, 331]. Enfin, la peroxydation lipidique génère plusieurs molécules génotoxiques telles que des aldéhydes réactifs qui peuvent modifier les protéines et l'ADN [322].

Les ERO ciblent plusieurs molécules majeures de signalisation, y compris les kinases et les facteurs de transcription, qui sont connus pour être impliqués dans la migration et l'invasion des cellules cancéreuses. La modulation des facteurs de transcription est un autre mécanisme par lequel les ERO induisent une transformation [332].

Le SO peut conduire à l'activation du facteur de transcription NF-κB [333-335]. Les gènes cibles du NF-κB codent pour des protéines anti-apoptotiques, ainsi que des protéines antioxydantes [333]. Outre la médiation de la survie des cellules tumorales, le NF-κB est impliqué dans la prolifération tumorale, la motilité accrue des cellules cancéreuses et le développement d'une résistance aux médicaments pendant la thérapie (chimiorésistance) [336].

Une étude a montré que les ERO ont été à l'origine de l'effet antiapoptotique des facteurs de croissance. Le niveau accru des ERO a été montré à promouvoir la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et la migration cellulaire [337]. L'augmentation de la motilité cellulaire, induite par les ERO, est impliquée dans l'expansion tumorale et la métastase [338].

Toutefois, selon la source, le site de production, l'espèce spécifique, la concentration et le temps, les ERO peuvent également induire la mort cellulaire dans certains types cellulaires [339]. En fait, la plupart des thérapies anticancéreuses sont basées sur leur capacité à induire la production des ERO [328].

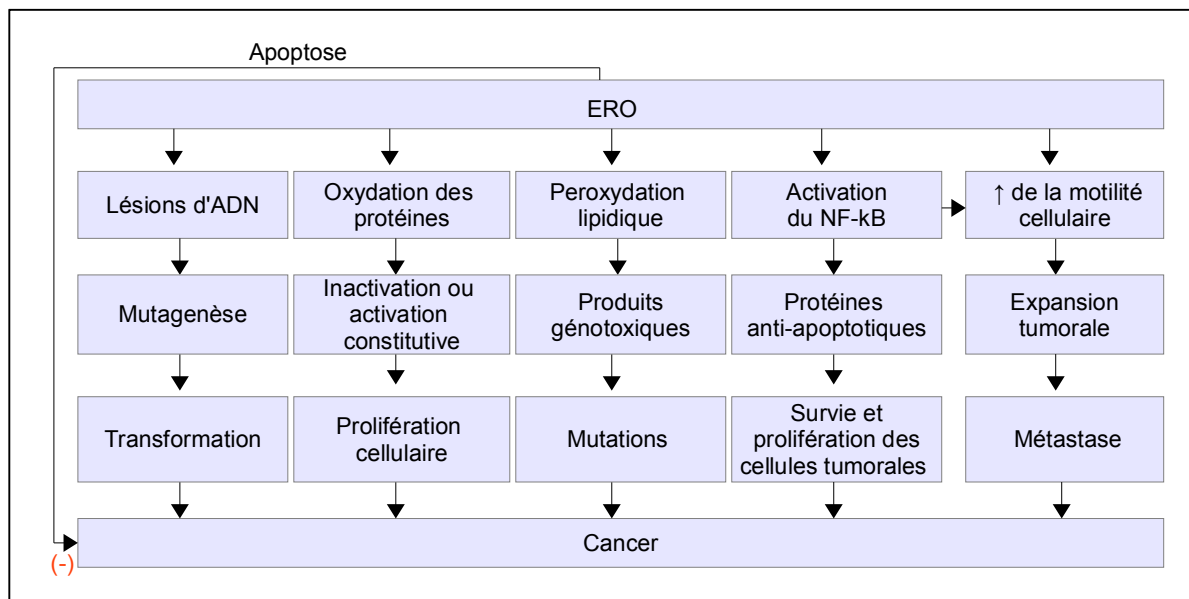


Figure 53: L'interaction du stress oxydant avec les maladies cancéreuses.

IV.6.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Une étude a montré que l'inhibition des ERO avec des antioxydants empêchait l'invasion induite par les irradiations [340]. La CAT, un antioxydant, a inhibé la capacité de migration et d'invasion des cellules cancéreuses du poumon en contrôlant la production des ERO [341].

On note également une surexpression des défenses antioxydantes (GPx, SOD, GST) dans une variété de tumeurs [342, 343].

IV.6.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

De nombreuses études, des modèles précliniques aux modèles cliniques, ont indiqué que les antioxydants sont utiles pour réduire le risque de cancer. Les données épidémiologiques suggèrent que les personnes ayant des régimes antioxydants riches en fruits et légumes ont un risque plus faible de développer plusieurs maladies chroniques et la mortalité est plus faible que chez ceux qui en mangent moins [322-324].

Dans une étude, Agudo et al. [344] ont montré que l'ajout d'antioxydants dans le régime alimentaire quotidien pourrait être utile dans la prévention du risque de cancer et la réduction de la mortalité. Une autre étude sur les fumeurs masculins a révélé qu'une combinaison d'antioxydants diététiques dans leur mode de vie réduit le risque de cancer du poumon [345].

Les antioxydants peuvent supprimer les ERO pour empêcher l'activation des voies de signalisation protumorigène ce qui pourrait être une approche prometteuse pour la thérapeutique du cancer [323].

Compte tenu du rôle des antioxydants dans la prévention et le traitement du cancer, il semble en quelque sorte contradictoire qu'une thérapie pro-oxydante, qui est basée sur la génération d'ERO, pourrait être utilisée pour l'annihilation du cancer. Bien que le SO, causé par l'accumulation des ERO, favorise la croissance tumorale, elle peut également augmenter la sensibilité au traitement. C'est peut-être la raison du succès limité des traitements antioxydants dans les essais cliniques [346, 347]. Cependant, il reste difficile de classer les types de tumeurs susceptibles de bénéficier d'un traitement pro-oxydant en fonction de leurs

propriétés intrinsèques. Nathan et Cohn étaient les premiers à utiliser un agent pro-oxydant comme thérapie anticancéreuse et ont obtenu une diminution significative de la croissance tumorale [348].

Des études, in vitro et in vivo, ont suggéré que la cytotoxicité induite par les médicaments de chimiothérapie (5-Fluoro-uracile et oxaliplatine) est liée à l'augmentation de la formation des ERO [349].

IV.7 Stress oxydant et maladies infectieuses :

IV.7.1 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

IV.7.1.1 Définition :

Le sigle VIH désigne le virus de l'immunodéficience humaine. L'infection par le VIH est causée par le virus qui s'attaque au système immunitaire.

Le système immunitaire a comme fonction de défendre l'organisme contre les infections, et sa destruction graduelle fait que le corps devient plus vulnérable aux infections. Des maladies graves peuvent alors se développer. On appelle ces maladies «maladies opportunistes», parce qu'elles profitent de la disparition de l'immunité pour se développer.

Lorsqu'une personne a une ou plusieurs maladies de ce type, on dit alors qu'elle a le Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) [350].

IV.7.1.2 Mécanisme :

La stimulation accrue de certaines sous-populations cellulaires (lymphocytes circulants, phagocytes), l'action d'agents infectieux (mycoplasmes, *Toxoplasma gondii*...) entraînent la production des ERO [351, 352]. Ainsi, au sein d'un foyer inflammatoire, les cellules phagocytaires stimulées sont une source importante des ERO et peuvent altérer le fonctionnement d'autres cellules immunitaires présentes localement. L'existence d'une hyperproduction d' H_2O_2 par les polynucléaires neutrophiles de sujets infectés par le VIH est détectée dès le début de l'infection et est indépendante du nombre de lymphocytes $CD4^+$. Elle

est observée aux différents stades de l'infection à VIH et n'est pas corrélée à la progression de la maladie [353].

Les RL pourraient favoriser la multiplication du VIH [354] en agissant sur le facteur de transcription NF-kB. Ce facteur est présent dans les cellules de la lignée T et les macrophages et a pour effet d'augmenter la transcription du VIH par transactivation des séquences terminales de son génome. L'H₂O₂ agit directement sur le facteur de transcription NF-kB des lymphocytes T et des macrophages qui favorise la réplication du VIH, alors que l'ensemble des formes réactives de l'oxygène favorise la sécrétion du TNF α , d'IL1 et IL6 par les monocytes, qui agissent secondairement sur le NF-kB [355] (Figure 55).

Ce dernier mécanisme se rapprocherait de ce qui est décrit au cours de différentes infections opportunistes (pneumocystose, infections à mycoplasmes) qui activent les polynucléaires neutrophiles et les monocytes-macrophages par stimulation antigénique et induisent une production des ERO qui stimulera la production de cytokines telles que le TNF α . L'inhibition de l'activation du facteur NF-kB par les anti-oxydants conforte ces hypothèses [356].

Au cours de l'infection par le VIH, l'agression oxydante altère les lymphocytes circulants au niveau fonctionnel et au niveau structural. Les lymphocytes CD4⁺ sont particulièrement affectés. La concentration intracellulaire en GSH, normalement élevée dans ces cellules, apparaît abaissée chez les patients infectés par le VIH [357]. Une baisse de l'activité métabolique liée à une diminution du potentiel anti-oxydant intracellulaire pourrait expliquer la déplétion sélective en lymphocytes CD4⁺ et la paralysie du système immunitaire. L'hypothèse d'un SO intracellulaire à l'origine de la peroxydation lipidique pourrait expliquer la fragilisation des membranes plasmiques (désorganisation lipidique et protéique de leurs structures) et la perte de réactivité et de viabilité des lymphocytes (Figure 54). La participation de l'agression oxydante dans la déplétion lymphocytaire peut donc relever de différents mécanismes et notamment de mécanismes apoptotiques [358]. En effet, les réactions métaboliques afférentes au SO sont impliquées dans l'initiation du phénomène d'apoptose qui met en jeu différents événements métaboliques.

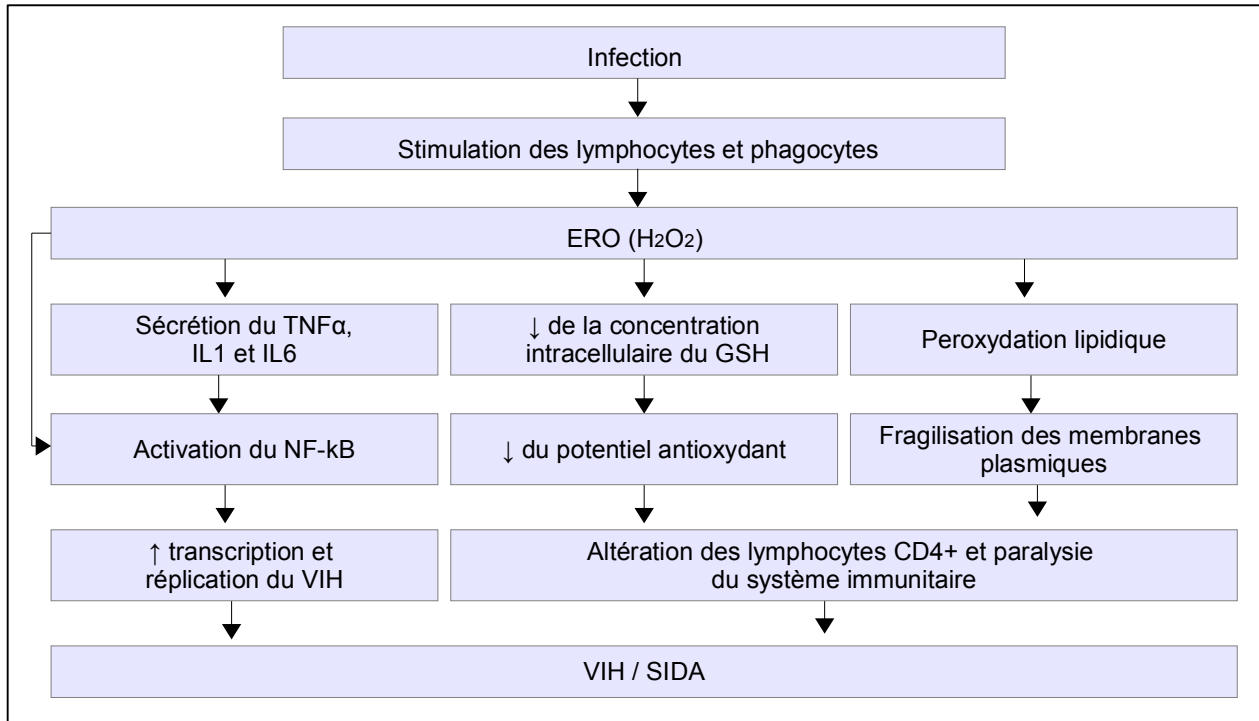


Figure 54: L'interaction du stress oxydant avec le VIH.

IV.7.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Chez des patients infectés par le VIH, de nombreux travaux ont montré un déficit des systèmes protecteurs antiradicalaires intracellulaires et plasmatiques qui altère les fonctions immunitaires [359-361] :

- déficits en SOD et en CAT ;
- déficit des formes réduites de glutathion ;
- carences en oligo-éléments (Se, Zn), en vitamines (C, E et A) et en acides aminés soufrés (méthionine, cystéine, cystine).

Une concentration plasmatique élevée de MDA est observée au cours de l'infection par le VIH: le MDA plasmatique augmente précocement après la contamination par le VIH, et son taux s'élève progressivement avec l'évolution de la maladie [362]. Cette corrélation entre concentration plasmatique du MDA et évolution de la maladie n'est, toutefois, pas reconnue par tous les auteurs [363].

IV.7.1.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Le SO semble donc jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de l'infection par le VIH et à côté des travaux poursuivis pour découvrir des molécules permettant de lutter activement contre la réplication virale, certaines équipes ont tenté de corriger les déséquilibres observés entre production de molécules à potentialité oxydante et systèmes anti-oxydants [351].

La diminution de la concentration plasmatique de cystéine dans les lymphocytes T et par conséquent la chute de la synthèse de GSH affaiblissent le système anti-oxydant des lymphocytes T. Ces cellules ont alors une sensibilité accrue à l'apoptose induite par les formes réactives de l'oxygène. L'incubation de cellules infectées par le VIH, en présence de glutathion, ou de NAC, modulent l'expression du VIH (Figure 55). Cela a amené plusieurs équipes à étudier l'intérêt d'une supplémentation en cystéine chez les patients infectés par le VIH. Un dérivé de la cystéine, la NAC, qui est connu pour être un précurseur du glutathion, a été utilisé. La NAC permet, in vivo, la restauration du stock de GSH dans les lymphocytes T de patients VIH-positifs. Par ailleurs, la NAC administrée pendant plusieurs mois à des patients ayant entre 50 et 350 LT CD4/mm³ entraîne une augmentation de la viabilité lymphocytaire des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺. La procystéine, administrée par voie intraveineuse, est apparue plus intéressante encore [364].

L'oltipraz (antibilharzien) présente d'une part un effet inducteur sur la synthèse de GSH et d'autre part un effet antitranscriptase inverse, majoré en cas d'association à la zidovudine [365] (Figure 55).

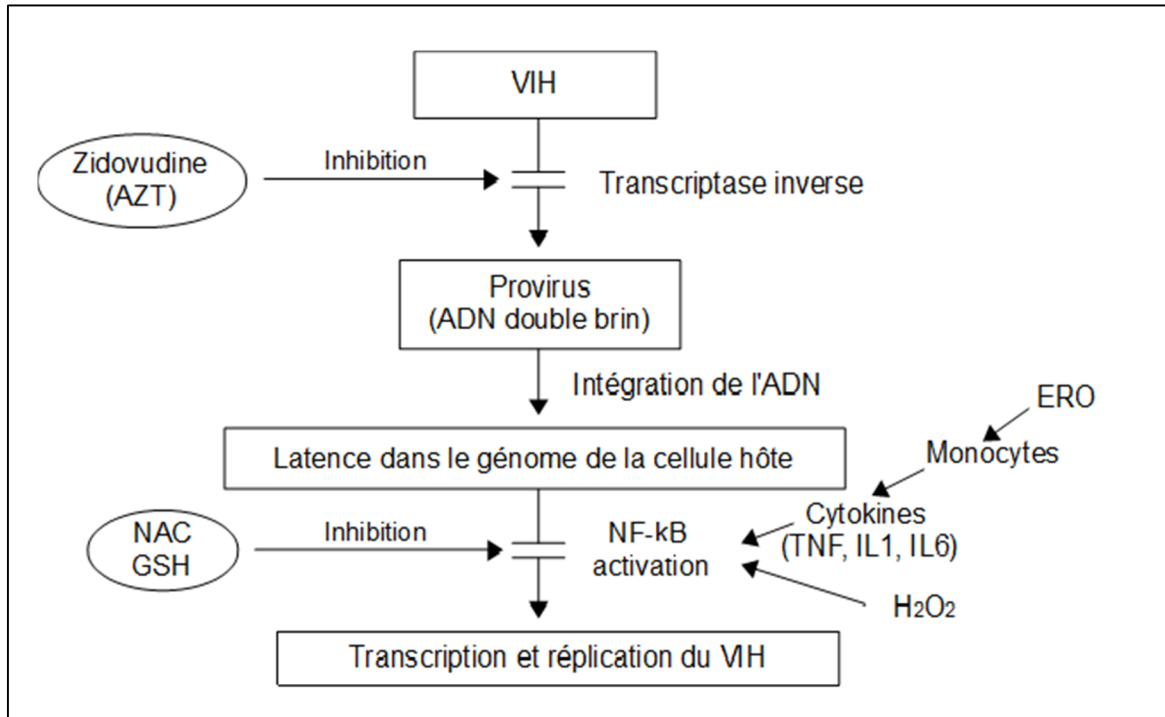


Figure 55: Effets synergiques potentiels des médicaments contenant des groupements thiols et des antirétroviraux sur l'infection à VIH [351].

IV.7.2 Stress oxydant et tuberculose :

IV.7.2.1 Définition :

La tuberculose est une maladie infectieuse du poumon et de ses membranes. Contagieuse, elle est la conséquence directe de l'infection par le bacille de Koch, mais seul un porteur de ce bacille sur dix finit par développer la maladie [366].

IV.7.2.2 Mécanisme :

La formation de granulomes dans la tuberculose représente une composante de la défense de l'hôte. Le confinement de l'infection, empêche la propagation des bacilles tuberculeux chez le même hôte et entre les hôtes sensibles. Cependant, les bacilles intracellulaires peuvent être libérés des granulomes suite à l'apoptose/nécrose causée principalement par les ERO produits par les macrophages et d'autres cellules [367-370].

D'autre part, les ERO jouent un rôle important dans la suppression de l'infection par inactivation / destruction des mycobactéries. La pathogenèse de la tuberculose est enfin déterminée par l'équilibre entre différents mécanismes, tels que la génération des ERO pour tuer les bacilles intracellulaires, les mécanismes antioxydants employés par les mycobactéries pour échapper à la destruction par les RL dans les cellules phagocytaires et les mécanismes antioxydants par les cellules hôtes pour empêcher les dommages tissulaires.

Malgré les différents mécanismes antioxydants de l'hôte, l'accumulation de RL entraîne un SO cellulaire et systémique [371].

Les macrophages alvéolaires représentent la première ligne de défense de l'hôte contre mycobacterium tuberculosis (Mtb). Ils utilisent les ERO pour tuer Mtb. Les ERO ont été largement rapportés comme des molécules antimicrobiennes majeures produites par l'hôte pendant la tuberculose [372]. En réponse à ces ERO, les agents pathogènes développent des mécanismes antioxydants leur permettant de faire face au SO et d'échapper à la bactéricidie jouant ainsi un rôle important dans la pathogenèse de la tuberculose (Figure56).

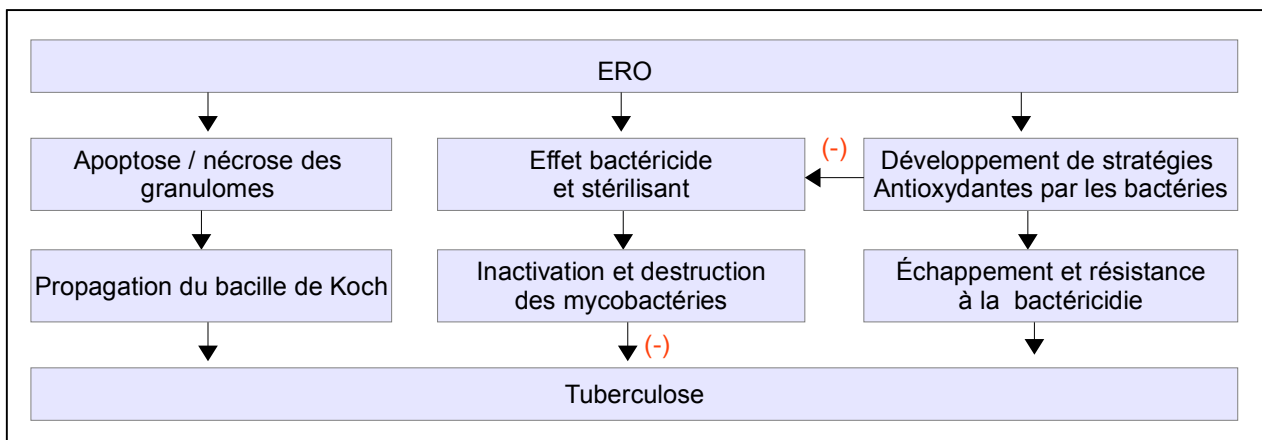


Figure 56: L'interaction du stress oxydant avec la tuberculose.

IV.7.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Diverses études ont rapporté des niveaux accrus de marqueurs des lésions tissulaires au cours de la tuberculose [373, 374].

Outre les niveaux élevés de divers sous-produits de la génération de RL, l'épuisement de divers antioxydants (acide ascorbique et glutathion), a également été signalé chez des patients tuberculeux [375, 376], aggravant encore le SO chez ces patients. Ces études montrent clairement l'implication du SO dans la tuberculose.

Une corrélation significative entre la concentration élevée d'oxydants et la faible concentration d'antioxydants avec la charge bacillaire ainsi que la gravité de la maladie a été montré [377].

IV.7.2.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

La vitamine C pourrait stériliser les cultures de Mtb in vitro [378]. L'effet stérilisant de la vitamine C sur le Mtb dans cette étude a été médiée par la production des ERO et les dommages d'ADN en résultants.

La complémentation de traitement anti-tuberculeux avec des micronutriments (vitamine E, Se et Cu) a été montrée pour réduire le SO chez les patients tuberculeux [379, 380].

Le SO a été attribué à l'hépatotoxicité causée par plusieurs médicaments antituberculeux tels que l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide. Les antioxydants comme la curcumine et la NAC ont montré un effet hépato-protecteur pendant le traitement par des médicaments antituberculeux [381].

Ces données suggèrent qu'un traitement antioxydant peut restaurer le SO au cours de la tuberculose et participer, en tant qu'adjuvant à la thérapie, dans le traitement et la prévention de la tuberculose chez l'homme [382].

IV.8 Stress oxydant et l'obésité :

IV.8.1 Définition :

D'un point de vue médical, l'obésité est un excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé. La masse grasse s'évalue à partir du calcul de l'indice de masse corporelle qui tient compte du poids et de la taille ($IMC = \text{poids}_{(\text{en Kg})} / \text{taille}^2_{(\text{en m})}$) (Figure 57) [383].

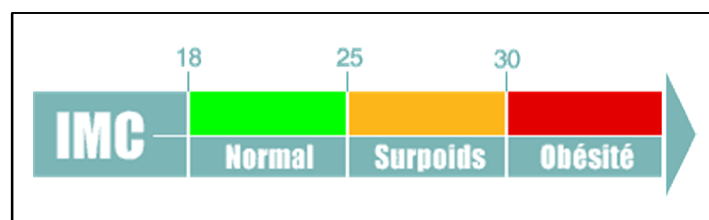


Figure 57: L'indice de masse corporelle [383].

IV.8.2 Mécanisme :

Chez les sujets obèses, un état de SO a été mis en évidence. Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été évoquées pour tenter d'expliquer comment le SO est susceptible de participer à la pathogenèse de l'obésité, mais cette dernière elle-même pourrait être responsable de l'induction d'un état de SO. Le SO est donc à la fois induit par l'obésité, mais il favorise aussi l'accumulation des graisses, ce qui crée un cercle vicieux (Figure 58) [384].

Le SO peut ainsi stimuler la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. Au cours de l'obésité, l'accumulation excessive de lipides stimule le développement du tissu adipeux en activant la prolifération des pré-adipocytes, leur différenciation en adipocytes et en augmentant la taille des adipocytes [385]. Or, il a été montré que le SO induit par H_2O_2 favorise la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, en régulant positivement des activateurs transcriptionnels tels que le C/EBP- β et le PPAR- γ , intervenant dans le programme de différenciation adipocytaire [386].

En outre, des données attribuent également aux ERO un rôle dans le contrôle du poids par le système nerveux central [387] ; plus spécifiquement, elles pourraient agir au niveau de l'hypothalamus, zone où sont localisés de nombreux neurones permettant le contrôle de la satiété ou de la faim. Ces données permettraient de mieux comprendre la difficulté de perte de poids avec l'âge ainsi que la longévité induite par la restriction calorique. Parallèlement, l'obésité peut induire un état de SO au niveau adipocytaire [388].

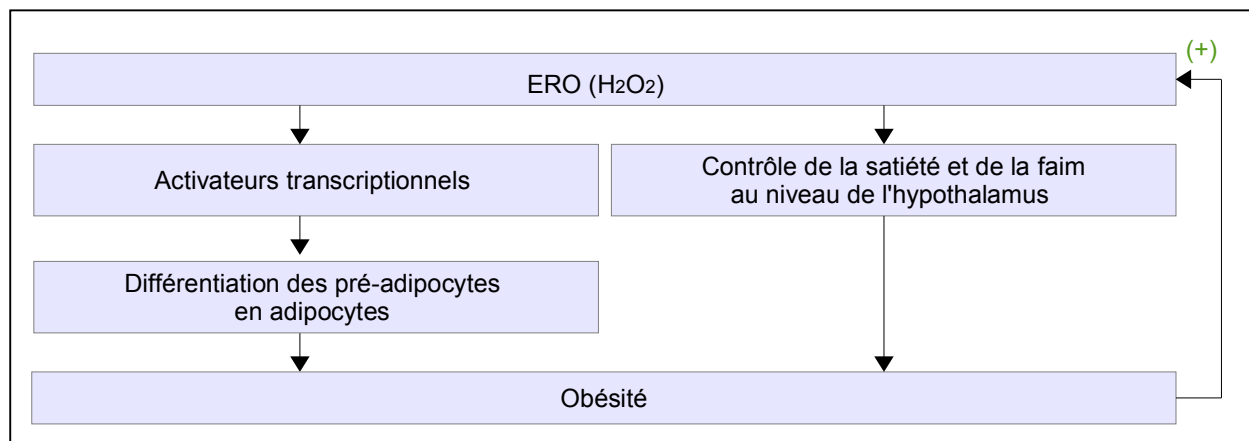


Figure 58: L'interaction du stress oxydant avec l'obésité.

IV.8.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Un état de SO a été rapporté au cours de l'obésité, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Chez l'homme, l'association de l'obésité à un état de SO a été montrée par Keaney et al. [389] chez environ 3000 sujets obèses, grâce au suivi de la concentration des isoprostanes urinaires, marqueur considéré comme l'un des plus pertinents dans le domaine du SO [390]. Ceci vient confirmer d'autres observations précédemment rapportées chez des populations de moindre effectif [391, 392]. De même, une sensibilité accrue du plasma à l'oxydation a été décrite chez des sujets obèses [393]. À l'inverse, une relation négative a été montrée entre adiposité et capacité anti-oxydante [394]. Des niveaux abaissés de systèmes antioxydants ont également été rapportés dans la littérature, qu'il s'agisse de la vitamine E et du β -carotène [395, 396], du glutathion [397], ou des enzymes SOD et GPx [398]. Ce sont les sujets obèses présentant les plus fortes valeurs d'IMC qui semblent montrer le plus fort niveau de SO [389, 398, 399]. Réciproquement, chez des sujets obèses, une perte de poids suite à une modification du régime alimentaire et une activité physique accrue s'est avérée capable de diminuer significativement la concentration des isoprostanes urinaires (8-iso-PGF 2α), prouvant ainsi à nouveau le lien entre obésité et SO [392].

IV.8.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Des antioxydants tels que la NAC ou les flavonoïdes se sont avérés capables d'inhiber les facteurs de transcription impliqués dans la différenciation de préadipocytes en adipocytes

matures [400, 401]. En outre, la NAC a permis de diminuer le niveau de SO ainsi que l'accumulation de graisses et ceci de manière concentration-dépendante. L'implication du SO dans l'obésité pourrait ainsi amener à poser la question du bénéfice potentiel de la consommation d'antioxydants naturels tels que les polyphénols afin de prévenir les dommages cellulaires liés notamment à la surproduction des ERO [402, 403].

IV.9 Stress oxydant et vieillissement :

IV.9.1 Définition :

Le vieillissement est défini par l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient, après la phase de maturité, la structure et les fonctions de l'organisme d'un être vivant sous l'action du temps. La notion de physiologie exclut les modifications induites par des maladies. Il a pour caractéristiques d'être progressif, universel et classiquement inéluctable et irréversible [404].

IV.9.2 Mécanisme :

Il existe de nombreuses théories explicatives de ce phénomène de vieillissement : théorie génétique, théorie immunologique, théorie de la restriction calorique et théorie du SO (Figure 59). Cette dernière attribue un rôle prépondérant aux ERO qui entraînent des lésions macromoléculaires de la cellule, en réagissant avec les lipides notamment membranaires, les protéines et les acides nucléiques, ce qui peut entraîner des dégâts majeurs de la cellule pouvant conduire à la mort cellulaire [405].

Les ERO provoquent des attaques des cibles cellulaires, induisant des dommages oxydatifs moléculaires cumulatifs responsables du vieillissement [404]. L'accumulation de produits d'oxydation des biomolécules au niveau plasmatique et au niveau cellulaire, est responsable de dégâts organiques. Les RL attaquent notamment les membranes de nos cellules qui sont très vulnérables à l'oxydation puisqu'elles sont constituées de lipides insaturés. L'oxydation des membranes produit un déchet métabolique, la lipofuscine, qui par accumulation dans l'organisme apparaît sur la peau en formant ce que l'on nomme les « tâches de vieillesse ». La

lipofuscine ralentit la capacité de reproduction des cellules et la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

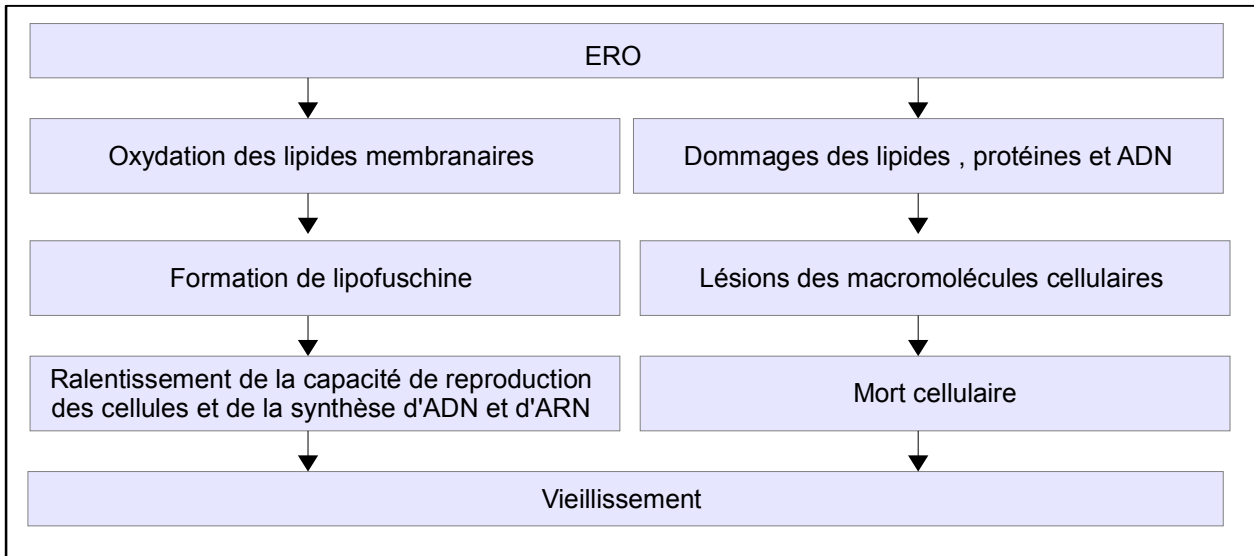


Figure 59: L'interaction du stress oxydant avec le vieillissement.

IV.9.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Un ensemble de marqueurs permettent d'évaluer le SO chez le sujet âgé [406, 407]. Différents travaux, réalisés chez l'homme, ont montré une augmentation de la lipoperoxydation [408] avec l'âge. Une corrélation positive entre âge et concentration de TBARS a souvent été décrite, même en absence de pathologies concomitantes, au niveau plasmatique [409], plaquettaire [410] et dans les LDL [411]. L'oxydation des protéines est également augmentée [412]. Le rapport GSH/GSSG est abaissé [413] et les concentrations plasmatiques de GSH sont significativement plus basses chez le sujet âgé que chez des sujets contrôles jeunes [414]. Les dommages oxydatifs de l'ADN, mesurés par l'excrétion urinaire de 8-OH-dG, sont également décrits dans plusieurs études réalisées dans des populations âgées saines [415, 416] ou malades [417]. Ces dommages sont diminués par une supplémentation anti-oxydante de courte durée [418].

Différentes publications ont montré une diminution avec l'âge de l'activité de la CAT et de la GPx, tant au niveau des cellules mononuclées périphériques qu'au niveau plaquettaire,

plasmatique ou érythrocytaire [419]. Cette baisse d'activité est corrélée à la hausse des TBARS plasmatiques [420]. Ainsi, une étude met en évidence une augmentation importante du SO (GSH abaissé, TBARS plasmatiques élevés, pouvoir anti-oxydant du plasma diminué) chez des femmes de plus de 50 ans comparées à des femmes plus jeunes [421]. De même ont été rapportées, chez l'homme après 60 ans, une diminution significative du pool de GSH [422] ainsi qu'une baisse des défenses anti-oxydantes érythrocytaires : Cu/Zn-SOD et GPx [423] et, chez des femmes ménopausées (50 à 55 ans), une baisse des activités SOD érythrocytaires et des thiols plasmatiques [424].

IV.9.4 Etudes interventionnelles de correction du SO :

Ainsi, la théorie oxydative de l'avancée en âge laisse espérer un ralentissement possible du processus de vieillissement par la réduction de facteurs oxydatifs (soleil, radiations, certains aliments...) et un apport de facteurs antioxydants protecteurs (Zn, Se, vitamines A, C, E, caroténoïdes et polyphénols...) [404].

Le rôle des micronutriments anti-oxydants dans le vieillissement apparaît comme essentiel. Un statut optimal en vitamines et oligo-éléments anti-oxydants combat les effets délétères des RL, et donc le vieillissement cellulaire accéléré [425]. Chez des sujets âgés, les résultats des essais de supplémentation par la vitamine E à doses élevées se traduisent par une baisse des peroxydes plasmatiques [426].



CONCLUSION

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de RL oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydantes. L'excès de RL non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines ou de lipofuschine dans les tissus.

Le stress oxydant est impliqué donc dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydant sera la cause initiale de plusieurs maladies : cancer, sclérose latérale amyotrophique et vieillissement accéléré. Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tel le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharges en facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...) ou d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène.

Au vu des résultats des études épidémiologiques d'observation et des études d'intervention, de nombreux arguments justifient aujourd'hui l'intérêt d'apports d'antioxydants à des niveaux de type nutritionnel pour la prévention primaire des pathologies associées au stress oxydant. L'utilisation d'antioxydants est donc une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire de ces pathologies.



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : Stress oxydant et pathologies humaines.

Auteur : Fatima zahra BENNAMARA.

Mots clés : Stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène, antioxydants, radicaux libres, pathologies humaines.

Résumé :

L'oxygène, molécule indispensable à la vie aérobie, peut être à l'origine d'un stress oxydant, résultant d'une rupture de l'équilibre entre systèmes pro-oxydants (chaîne respiratoire mitochondriale, radiations ionisantes...) et systèmes antioxydants (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase, vitamines, oligoéléments...).

Les espèces réactives de l'oxygène, médiateurs du stress oxydant, sont des substances chimiques très instables qui cherchent à se stabiliser en réagissant avec différentes molécules biologiques, avec comme conséquence l'apparition de dégâts irréversibles au niveau des lipides, glucides, protéines et acides nucléiques.

Les espèces réactives de l'oxygène sont ainsi impliquées dans de nombreuses pathologies qui peuvent être atténuées par des suppléments nutritionnelles en antioxydants.

Ce travail de synthèse résume les mécanismes de production des espèces réactives de l'oxygène leurs effets au niveau des cibles biologiques et leur implication dans les pathologies humaines, les systèmes de défense propres à l'organisme, l'évaluation du statut de stress oxydant et les thérapies antioxydantes envisageables.

ABSTRACT

Title : Oxidative stress and human pathologies.

Autor : Fatima zahra BENNAMARA.

Key words : Oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, free radicals, human pathologies.

Summary:

Oxygen, an essential molecule for aerobic life, can be the cause of oxidative stress, resulting from a breakdown of the equilibrium between pro-oxidant systems (mitochondrial respiratory chain, ionizing radiation ...) and antioxidant systems (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, vitamins, trace elements ...).

Reactive oxygen species, mediators of oxidative stress, are very unstable chemicals that seek to stabilize by reacting with different biological molecules, resulting in irreversible damage to lipids, carbohydrates, proteins and nucleic acids.

Reactive oxygen species are thus involved in many pathologies that can be alleviated by nutritional supplementation with antioxidants.

This synthesis summarizes the reactive oxygen species production mechanisms, their effects on biological targets and their involvement in human pathologies, body-specific defense systems, assessment of the oxidative stress status and possible antioxidant therapies.

ملخص

العنوان : الاكسدة والأمراض الإنسانية.

الكاتبة : فاطمة الزهراء بنعمارة.

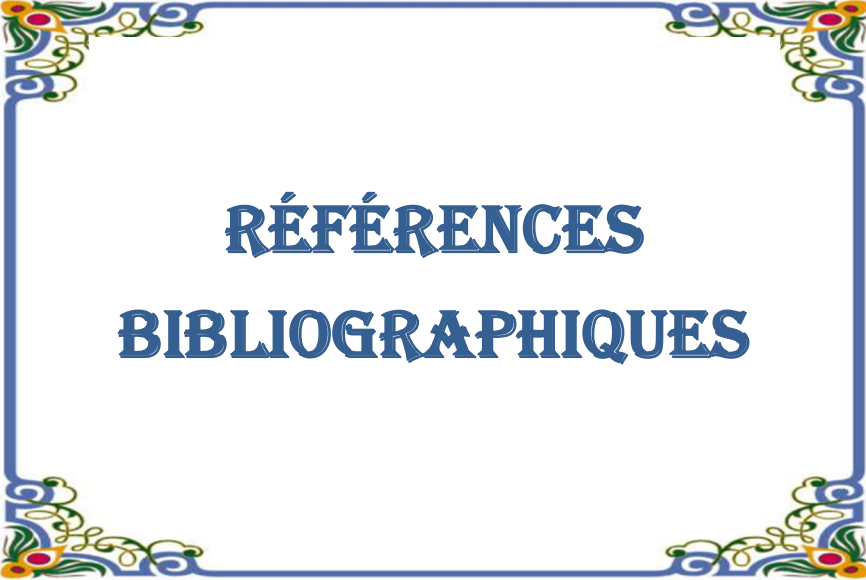
الكلمات الأساسية : الاكسدة، أنواع الاكسجين التفاعلية، مضادات الأكسدة، الجذور الحرة، أمراض الإنسان.

موجز:

جزء الأوكسجين ضروري للحياة الهوائية، ويمكن أن يكون سبب الأكسدة الناتجة عن اختلال التوازن بين الأنظمة الموالية للأكسدة (السلسلة التنفسية الميتوكوندرية، الإشعاعات المؤينة...) والنظم المضادة للأكسدة (الجلوتاثيون بيروكسيداز، الكاتالاز والفيتامينات والعناصر النزرة ...).

أنواع الاكسجين التفاعلية، المسؤولة عن الاكسدة، هي مواد كيميائية غير مستقرة تسعى لتحقيق الاستقرار من خلال التفاعل مع مختلف الجزيئات البيولوجية، مما يؤدي إلى الضرر للدهون والكربوهيدرات والبروتينات والأحماض النووية. تتسبب أنواع الاكسجين التفاعلية في الكثير من الأمراض التي يمكن تخفيفها عن طريق المكملات الغذائية الغنية بمضادات الاكسدة.

هذا العمل يلخص آليات إنتاج أنواع الاكسجين التفاعلية، آثارها على الأهداف البيولوجية ومشاركتهم في الأمراض الإنسانية، كذا نظم الدفاع ضد الاكسدة في الجسم، تقييم حالة الاكسدة والعلاجات المضادة الممكنة.



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1]. Favier A. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'act. chim*, 2003: 108-115.
- [2]. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991, 91, 31-38.
- [3]. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care*, 2006, 10, 208-216.
- [4]. Defraigne J.O, Pincemail J. Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités, *Rev Med Liège* 2008; 63 : 10-19.
- [5]. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont- Rousselot D. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologique*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 45-80.
- [6]. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont- Rousselot D. Monoxyde d'azote. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 25-41.
- [7]. <http://biochimie.j.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/1Respiration/Z999suite/3ChaineRespiratoire/1ChainRespiratoire.htm>. Consulté le : 23-01-2017.
- [8]. Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque : une cible thérapeutique utopique ? *Inserm U644*, 2004. Volume 2, numéro 2 : p. 79.
- [9]. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G, The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad. Biol. Med.*, 1992, 13, p. 341.
- [10]. Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat A G, Douki T, Duarte V, Frelon S, Gasparutto D, Muller E, Ravanat J L, Sauvaigo S, Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, *Biol. Chem.*, 2002, 383(6), p. 93.
- [11]. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev Rhum* 2007 ; 74 : 636-643.
- [12]. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys*. 1986; 246: 501-514.
- [13]. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol*. 1988; 7: 7-13.
- [14]. Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38: 1543-1552.
- [15]. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont- Rousselot D. Systèmes antioxydants endogènes. In *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 87-108.
- [16]. KO TZ, Safo MK, Musayev FN, Di Salvo ML, Wang c, WU SH, Abraham DJ. Structure of human erythrocyte catalase. *Acta cryst*, 2000; 56: 241-246.
- [17]. Carlsberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Methods Enzymol*, 1985; 113: 484-490.
- [18]. Bashir A, Perham RN, Scrutton NS, Berry A. Altering kinetic mechanism and enzyme stability by mutagenesis of the dimer interface of glutathione reductase. *J. Biol.Chem*. 1995; 312: 527-533.
- [19]. Massey V, Williams C.H. On the mechanism of yeast glutathione reductase. *J.Biol.Chem*. 1965; 240: 4470-4480.
- [20]. Tessier F, Marconnet P. Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice, *Sci Sports*. 1995; 10 : 1-13.

- [21]. Vertuani S, Angusti A, and Manfredini S. The Antioxidants and ProAntioxidants Network: An Overview. *Curr. Pharm.* 2004 ; 10: 1677-1694.
- [22]. Leverse X. Stress oxydant et antioxydants? *Médecine et nutrition*, septembre 2009 ; 44 : 219-244.
- [23]. Lopez G V, Batthyany C, Blanco F,Botti H, Trostchansky A,Migliaro E, Radi R, Gonzalez M, Cerecetto H, and Rubbo H. Design, synthesis, and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13: 5787–5796.
- [24]. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont- Rousselot D. Antioxydants et nutrition. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005: 261-276.
- [25]. Haleng J, Pincemail J, Defraigne J.O, Harlier C, CaPelle J.P. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007; 62: 10: 628-638.
- [26]. Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of depletion of coenzyme Q10 - A review of animal and human publications. *Biofactors*, 2003, 18: 101-111.
- [27]. Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, Pentimone F. Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly; *Panminerva Med*, 2000; 42:273-277.
- [28]. Janet Y. Uriu-Adams, Carl L. Keen. Copper, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med.* 2005; 26(4-5): 268-98.
- [29]. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J.Nutr*, 2000; 130: 1447-1454.
- [30]. Ambroise M. Minéraux et oligoéléments. In *Les apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Edt Tec Doc lavoisier, 2009, 3e édition, 155-158.
- [31]. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*, 2002; 5: 47-49.
- [32]. Hawkes.WC, Kelley.DS, Taylor.PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men, *Biol Trace Elem Res*, September 2001, Volume 81, Issue 3, 189-213.
- [33]. Neuzil J, Stocker R. Bilirubin attenuate radical-mediated damage to serum albumin. *FEBS Lett*, 1993; 331: 103-104.
- [34]. Keaney et al. Free radicals, oxidative stress and antioxydants: Pathological and physiological significance. *Life sciences*, 1994; Vol 296: 100-106.
- [35]. Susuki, Nakamura Y, Moriya T, Sasano H. Effects of steroid hormones on vascular functions. *Microsc Res Tech*, 2003 ; 60 : 76-84.
- [36]. Hodis HN, Mack NJ, Azen SP et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2003; 349: 535-545.
- [37]. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of LDL in postmenopausal women. *Lancet*, 1994; 343 : 269-270.
- [38]. Liehr JG. Antioxidant and pro-oxidant properties of estrogens. *J Lab Clin Med*, 1996 ; 128 : 344-345.
- [39]. Simic MG, Jovanovic SV. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am chem Soc.* 1989 ; 111: 5778-5782.
- [40]. Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem*, 1988; 263 : 1709-1712
- [41]. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused ageing and cancer. A hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 78: 6858-6862.
- [42]. Korytowski W, Kalyanaraman B, Menon IA Sarna T, Sealy RC. Reaction of O₂⁻ With melanins: electron spin resonance and spin trapping studies. *Biochim Biophys acta*, 1986; 882: 145-153.

- [43]. Meyskens FL Jr, Farmer P, Fruchauf JP. Redox regulation in human melanocytes and melanoma. *Pigment cell Res*, 2001; 14: 148-154.
- [44]. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Izumiya C, Kaneda C. Melatonin inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein particles in normolipidemic post-menopausal women. *J Pineal Res*, 2000; 28: 136-142.
- [45]. S. Ghibu, C. Richard, S. Delemasure, C. Vergely, C. Mogosan, A. Muresan. Un dithiol endogène aux propriétés antioxydantes : l'acide alphasébacéique, utilisation potentielle dans les pathologies cardiovasculaires. *Ann Cardiol Angeiol*. 2008 ; 57 : 161–165.
- [46]. Scalbert A, et Williamson G. Dietary intakes and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 2000; 130: 2073S-2085S.
- [47]. Defraigne J O, Pincemail J. Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Rev Med Liège*. 2008 ; 63:10-19.
- [48]. Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr*, 2001; 131: 1010-1015.
- [49]. Mohinder B, Naveen K. Physiological markers of oxidative stress. In : *Oxidative stress mechanisms and their modulation*, Springer India 2014: 8-12.
- [50]. Levine R, Stadtman E. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol*, 2001; 36:1495–1502.
- [51]. Halliwell B, Gutteridge DM. *Free radicals in biology and medicine*, 3rd edn. Oxford University Press, Midsomer Norton. 1999.
- [52]. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovasc Res*, 2000; 47(3):410–418.
- [53]. Milne G, Musiek E, Morrow J. F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*, 2005; 10(Suppl 1):S10–S23.
- [54]. Griffiths HR, Moller L, Bartosz G, Bast A, Bertoni-Freddari C, Collins A, Coolen S, Haenen G, Hoberg AM, Loft S, Lunec J, Olinski R, Parry J, Pompella A, Poulsen H, Verhagen H, Astley SB. *Biomarkers. Mol Aspects Med*, 2002; 23:101–209.
- [55]. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovasc Res*, 2000; 47(3):410–418.
- [56]. Gopaul NK, Halliwell B, Anggård EE. Measurement of plasma F2-isoprostanes as an index of lipid peroxidation does not appear to be confounded by diet. *Free Radic Res*, 2000; 33(2):115–127.
- [57]. Milne G, Musiek E, Morrow J. F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*, 2005; 10(Suppl 1):S10–S23.
- [58]. Montuschi P, Barnes P, Roberts L 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*, 2004; 18(15):1791–1800.
- [59]. Garrison W. Reaction mechanisms in the radiolysis of peptides, polypeptides, and proteins. *Chem Rev*, 1987; 87:381–398.
- [60]. Berlett B, Stadtman E. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 1997; 272:20313–20316.
- [61]. Beckman J, Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am J Physiol*, 1996; 271:C1424–C1437.
- [62]. Knight T, Kurtz A, Bajt M, Hinson J, Jaeschke H. Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondria L oxidant stress. *Toxicol Sci*, 2001; 62:212–220.
- [63]. Weinstein D, Mihm M, Bauer J. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000; 294:396–401.

- [64]. Beckman J, Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am J Physiol*, 1996; 271:C1424–C1437.
- [65]. Ohshima H, Sawa T, Akaike T. 8-nitroguanine, a product of nitrate DNA damage caused by reactive nitrogen species: formation, occurrence, and implications in inflammation and carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal*, 2006; 8(5–6):1033–1045.
- [66]. Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radic Biol Med*, 2009; 46:531–542.
- [67]. Wu J. Advanced glycosylation end products: a new disease marker for diabetes and aging. *J Clin Lab Anal*, 1993; 7(5):252–255.
- [68]. Miyata T, Maeda K, Kurokawa K, Van Ypersele De Strihou C. Oxidation conspires with glycation to generate noxious advanced glycation end products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12:255–258.
- [69]. Kilhovd B, Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Torjesen P, Hanssen K, Laakso M. Increased serum levels of advanced glycation end products predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia*, Epub 2007 May 4; 50(7):1409–1417.
- [70]. Fontaine E. Radicaux libres. In *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*, 3^{ème} édition, Springer-Verlag Paris. Editeurs: N Cano, D Barnoud, SM. Schneider, MP Vasson, M Hasselmann et X Leverage 2007, page : 257.
- [71]. Pincemail J, Le Goff C, Charlier C, Gillion P, Cheramy-Bien JP, Van Honacker E, Chapelle JP et Defraigne JO. Evaluation biologique du stress oxydant : Application en routine clinique. *Nutrition & endocrinologie : special antioxydant*. Décembre 2009 ; 16-30.
- [72]. Yoshikawa T, and Naito Y. What Is Oxidative Stress? *JMAJ*, 2002; 45(7): 271–276.
- [73]. Pincemail J, Le Goff C, Charlier C, Gillion P, Cheramy-Bien JP, Van Honacker E, Chapelle JP et Defraigne JO. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007; 62 : 10 : 628-638.
- [74]. Mezzetti A et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25: 676-681.
- [75]. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*, 2003; 57:145–155.
- [76]. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol*, 2002; 348: 93–112.
- [77]. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002; 18:872–879.
- [78]. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Curr Top Cell Regul*, 2000; 36:1–30.
- [79]. Immenschuh S, Ramadorig. Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol*, 2000; 60:1121–1128.
- [80]. Liu Y, Zhu B, Luo L, Li P, Paty D, Cynader M. Heme oxygenase-1 plays an important protective role in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroreport*, 2001; 12:1841–1845.
- [81]. Pincemail J, Defraigne JO, Limet R. Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme: importance en matière de prévention, *Ann Biol Clin*, 2000 ; Volume 58, Numéro 2, 177-85.
- [82]. <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-atherosclerose>, consulté le: 12-09-2016

- [83]. Mohinder B, Naveen K. Oxidative Stress in Pathogenesis: Cardiovascular Diseases, Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. In *Oxidative stress mechanisms and their modulation*, Springer India, 2014: 25-28.
- [84]. Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspectives. *Clin Chem*, 1996; 42:498–506.
- [85]. Endemann G, Pronczuk A, Freidman G, Lindsey S, Alderson L, Hayes KC. Monocyte adherence to endothelial cells in vitro is increased by β -VLDL. *Am J Pathol*, 1987; 126:1-6.
- [86]. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophages. *Ann Rev Biochem*, 1983; 52:223–261.
- [87]. Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor mediated uptake and degradation hypercholesterolemic canine β -VLDL. *J Biol Chem*, 1980; 225:1839–1848.
- [88]. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demmer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*, 1995; 91:2488–2496.
- [89]. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized lowdensity lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991; 88(1):785–1792.
- [90]. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*, 2006; 13:129–142.
- [91]. Nicholls SJ, Dustina GJ, Cutri B, Bao S, Deummond GR, Rye KA, Barter PJ. Reconstituted high-density lipoprotein inhibits the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*, 2005; 111:1543–1550.
- [92]. Garner B, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller L, Witztum JL, Mietus-Snycler. Oxidation of high density lipoproteins. II, evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*, 1998 ; 273:6088–6095.
- [93]. Klimov AN, Kozheynikoya KA, Kuzmin AA, Kuzetrov AS, Belora EV. On the ability of high density lipoproteins to remove phospholipid peroxidation products from erythrocyte membranes. *Biochemistry (Mosc)*, 2001 ; 66:300–304.
- [94]. Kaur HD, Bansal MP. Studies on associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis*, 2009 ; 8:1–16.
- [95]. Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*, 2011 ; 214:20–36.
- [96]. Murthy KG, Szabo C, Salzman AI. Cytokines stimulate expression of inducible nitric oxide synthase in DLD-1 human adenocarcinoma cells by activating poly(A) polymerase. *Inflamm Res*, 2004 ; 53:604–608.
- [97]. Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000 ; 267:4495–4503.
- [98]. Kuhn H, Romisch J, Belkner J. The role of lipoxygenase-isoforms in atherogenesis. *Mol Nutr Food Res*, 2005 ; 49:1014–1029.
- [99]. Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis: effect of vitamin E. *Am Heart J*, 1992 ; 125:958–961.

- [100]. Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000; 267:4495–4503.
- [101]. Li H, Horke S and Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention, *Trends Pharmacol Sci*, 2013 ; Vol. 34, No. 6: 313-9.
- [102]. Nickenig, G. et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999; 100: 2131–2134.
- [103]. Imanishi, T. et al. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertension*. 2008; 51: 734–741.
- [104]. Hornig, B. et al. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation*. 2001; 103: 799–805.
- [105]. Wenzel, P. et al. AT1-receptor blockade by telmisartan upregulates GTP-cyclohydrolase I and protects eNOS in diabetic rats. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 45: 619–626.
- [106]. Antoniades, C. et al. Preoperative atorvastatin treatment in CABG patients rapidly improves vein graft redox state by inhibition of Rac1 and NADPH-oxidase activity. *Circulation*. 2010; 122: S66–S73.
- [107]. Carrepeiro, M.M. et al. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. *Atherosclerosis*. 2011; 217: 171–178.
- [108]. Landmesser, U. et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005; 111: 2356–2363.
- [109]. Mollnau, H. et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 615–621.
- [110]. Munzel, T. and Gori, T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1491–1499.
- [111]. Li, H. et al. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2012; 26: 102–110.
- [112]. Price, N.L. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012; 15: 675–690.
- [113]. Tanno, M. et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 8375–8382.
- [114]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Insuffisance_cardiaque_chez_l'humain, consulté le: 16-09-2016.
- [115]. Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque: une cible thérapeutique utopique? *Médecine thérapeutique Cardiologie*, 2004 ; Volume 2, numéro 2, : 78-85.
- [116]. Takano H, Zou Y, Hasegawa H, Akazawa H, Nagai T, Komuro I. Oxidative stress-induced signal transduction pathways in cardiac myocytes : involvement of ROS in heart diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2003 ; 5 : 789-94.
- [117]. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res*, 1999 ; 85: 357-63.

- [118]. Benderdour M, Charron G, deBlois D, Comte B, Des RC. Cardiac mitochondrial NADP⁺-isocitrate dehydrogenase is inactivated through 4-hydroxynonenal adduct formation: an event that precedes hypertrophy development. *J Biol Chem*, 2003; 278: 45154-9.
- [119]. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*, 2001; 88 : 529-35.
- [120]. Jong JW, van der MP, Nieukoop AS, Huizer T, Stroeve RJ, Bos E. Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circ Res*, 1990; 67: 770-3.
- [121]. Ellis GR, Anderson RA, Lang D, et al. Neutrophil superoxide anion-generating capacity, endothelial function and oxidative stress in chronic heart failure : effects of short- and long-term vitamin C therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1474-82.
- [122]. De Biase L, Pignatelli P, Lenti L, et al. Enhanced TNF alpha and oxidative stress in patients with heart failure: effect of TNF alpha on platelet O₂- production. *Thromb Haemost*, 2003; 90 : 317-25.
- [123]. Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail*, 2002 ; 8 : 132-40.
- [124]. Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation*, 2003 ; 108 : 1567-74.
- [125]. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2164-71.
- [126]. Dhalla NS, Yates JC, Naimark B, Dhalla KS, Beamish RE, Ostadal B. Cardiotoxicity of catecholamines and related agents. In : Acosta D, ed. *Cardiovascular toxicology 2002*.
- [127]. Tsien RW, Bean BP, Hess P, Lansman JB, Nilius B, Nowycky MC. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. *J Mol Cell Cardiol*, 1986; 18: 691-710.
- [128]. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens*, 2000 ; 18 : 655-73.
- [129]. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol*, 1983 ; 161 : 391-401.
- [130]. Belardinelli R. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: clinical implications and therapeutic options. *Int J Cardiol*, 2001; 81: 1-8.
- [131]. Varin R, Mulder P, Tamion F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure : role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation*, 2000; 102: 351-6.
- [132]. Devaux C, Varin R, Mulder P, Richard V, Thuillez C. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure. *Therapie*, 2001; 56: 575-81.
- [133]. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 1986 ; 320 : 454-6.
- [134]. Obata T, Yamanaka Y. Cardiac microdialysis of salicylic acid to detect hydroxyl radical generation associated with sympathetic nerve stimulation. *Neurosci Lett* 1996 ; 211 : 216-8.
- [135]. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure : mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem*, 2000 ; 207 : 77-86.
- [136]. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1352-6.

- [137]. S. Khelil, S. Ferchichi, I. Gammoudi, Z. Jaidane, A. Miled, H. Chahed, A. Dandana, Y. Noichri, A. Chalghoum. Hyperhomocystéinémie et stress oxydant chez les insuffisants cardiaques. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. Volume 25, Issue 4 august 2010, pages 191-196.
- [138]. Salim Y. Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360:23-33.
- [139]. Gaetano, G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*, 2001; 357: 89-95.
- [140]. Guérin A. Stress oxydant, phénomènes ubiquitaires, physiologiques et pathologiques. *Médecine Thérapeutique Cardiologie*, 2003 ; 1 : 130.
- [141]. Van Poucke S, Wattel F, Mathieu D. Syndrome d'ischémie-reperfusion influence de l'oxygénothérapie hyperbare : un étonnant paradoxe. In : *Traité de médecine hyperbare*, Ellipses Edition Paris (France), 2002 ; pp.100-112.
- [142]. Hallenbeck J.M., Dutka a.J., "Background Review and Current Concepts of Reperfusion Injury", *Archives of Neurology*, 1990; 47: 1245-1254.
- [143]. Mccord J.M., "Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury", *New England J. of Medicine*, 1985; 312: 159-163.
- [144]. Mongens M. Origine et conséquences du stress oxydant, Thèse Méd Vét, Créteil, 2013.
- [145]. Chambers D.E, Parks D.A, Patterson G, Royr, McCord J.M, Yoshida S et al. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985; 17: 145-152.
- [146]. Ono T, Tsuruta r, Fujita m, Aki h.S, Kutsuna s, Kawamura Y et al. Xanthine oxidase is one of the major sources of superoxide anion radicals in blood after reperfusion in rats with forebrain ischemia/reperfusion. *Brain Res.*, 2009; 1305: 158-167.
- [147]. Tissier M. Contribution à l'étude du stress oxydant chez le chien de cross canin. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2011.
- [148]. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med*, 2000; 109: 33-44.
- [149]. Jungbluth G. Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2008, n°14.
- [150]. Cook N.L, Viola H.M, Sharov V.S, Hool L.C, Schoneich C, Davies M.J. Myeloperoxidase-derived oxidants inhibit sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity and perturb Ca²⁺ homeostasis in human coronary artery endothelial cells. *Free Radical Biol. Med.*, 2012; 52: 951-961.
- [151]. Blomgren K. Free radicals, mitochondria, and hypoxia–ischemia in the developing brain, *Free Radic Biol Med.* 2006 Feb 1; 40(3):388-97.
- [152]. Zaskavskaya I R, Dilmagambetova G, Kalinina E, Goncharov L, Lilitza G. Antioxydant action of combined therapy with trimetazidin and aminoacids in ischemic heart disease old patients. *Atherosclerosis*, October 2002; Volume 3, Issue 2, Page 242.
- [153]. Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J L, Théron P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Revue : Ann Pharm Fr* 2004 ; 62 : 147-157.
- [154]. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002; 5:561-8.
- [155]. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 457-64.
- [156]. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1-9.

- [157]. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001; 17: 189-212.
- [158]. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000; 404: 787-90.
- [159]. Jones RD, Hancock JT, Morice AH. NADPH oxidase: a universal sensor? *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 416-24.
- [160]. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000; 49: 1939-45.
- [161]. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 2001; 17: 888-95.
- [162]. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia*, 2001; 44: 129-46.
- [163]. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 2000; 49: 27-9.
- [164]. Traverso N, Menini S, Cottalasso D, Odetti P, Marinari UM, Pronzato MA. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1336: 409-18.
- [165]. Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1-9.
- [166]. Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, Pietschmann P, Prager R, Schnack C, Schernthaner G, Mueller M. Enhanced serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am J Med*, 1995; 98: 469-75.
- [167]. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2000; 23: 234-40.
- [168]. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Byks H, Zozulinska D, Wykretowicz A, Kamzmiereczak M. Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995; 27: 193-7.
- [169]. Vantuyghem MC, Balduyck M, Zerimech F, Martin A, Douillard C, Bans S, Degand PM, Lefebvre J. Oxidative markers in diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23: 732-6.
- [170]. Jain SK, McVie R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 1999; 48: 1850-5.
- [171]. Ruiz C, Alegria A, Barbera R, farre R, Lagarda MJ. Lipid, peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999; 59: 99-105.
- [172]. Gopaul NK, Änggård EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-epi-PGF₂ levels are elevated in individuals with NIDDM. *FEBS Lett*, 1995; 368: 225-9.
- [173]. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese A, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C. In vivo formation of 8-epi-prostaglandin-F₂ and platelet activation in diabetes mellitus. Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*, 1999; 99: 224-9.
- [174]. Telci A, Catakay U, Kayali R, Erdogan C, Orhan Y, Sivas A, Akcay T. Oxidative protein damage in plasma of type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*, 2000; 32: 40-3.

- [175]. Cakatay U, Telci A, Salman S, Salman L, Sivas A. Oxidative protein damage in type 1 diabetic patients with and without complications. *Endocr Res*, 2000; 26: 365-79.
- [176]. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicoreta T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*, 1996; 347: 444-5.
- [177]. Leinonen J, Lehtimaki T, Toyokuni S, Okada K, Tanaka T, Hiai H, Ochi H, Laippala P, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Alho H. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett*, 1997; 417:150-2.
- [178]. Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Delattre J. The role of oxidative imbalance in diabetes mellitus in Redox Genome Interactions in Health and Disease. Fuchs J, Podda M, Packer L (Eds.). New York: Marcel Dekker, Inc: 2003; chap. 23, 511-38.
- [179]. DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr*, 2000; 130: 1509S-11S.
- [180]. Navarro-Alarcon M, Lopez G, de la Serrana H, PerezValero V, Lopez-Martinez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ*, 1999; 228: 79-85.
- [181]. Jain SK, Mc Vie R. Effect of glycemic control, race (white versus black) and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism*, 1994; 43: 306-9.
- [182]. Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel WA, Souka S, Lowe JE, Abdel-Aleem S. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism*, 1999;48: 1414-7.
- [183]. El Omri N., Mekouar F., Assoufi N., El Khader S., Jira M., Sekkach Y., Elqatni M., Elkhatabi A., Amezyane T., Ghafir D., Ibrahimi A., Eljaoudi R. Quel statut du stress oxydatif chez les diabétiques de type 2 marocains ? *Ann Endocrinol*, 2016 ; 77 page: 513.
- [184]. Bonnefont-Rousselot D. Thérapeutiques anti-oxydantes et anti-AGE : bilans et perspectives. *J Soc Biol*, 2001 ; 195 : 391-8.
- [185]. Bagshaw S.M., et Bellomo R. Insuffisance rénale aiguë : définition, épidémiologie et pronostic. In: L'insuffisance rénale aiguë. Laurent J. Springer-Verlag France, 2007. Page:13.
- [186]. Walker LM, Walker PD, Imam SZ et al. Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl)lysine. *J Pharmacol Exp Ther*, (2000) 295: 417-22.
- [187]. Ling H, Edelstein C, Gengaro P, Meng X, et al. Attenuation of renal ischemiareperfusion injury in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1999; 276: 572-5.
- [188]. Mark LA, Robinson AV, Schulak JA Inhibition of nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res*, 2005; 129: 236-41.
- [189]. Lopez-Neblina F, Paez AJ, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH Role of nitric oxide in ischemia/reperfusion of the rat kidney. *Circ Shock*, 1994; 44: 91-5.
- [190]. Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO et al. Inhibition of inductible synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int*, 2002; 61: 862-71.
- [191]. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;15: 1562-74.
- [192]. Budisavljevic MN, Hodge L, Barber K et al. Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003; 285: F1138-48.
- [193]. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*, 2002; 62:1524-38.

- [194]. Noiri E, Nakao A, Uchida K et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 281: F948-57.
- [195]. Zahmatkesh M, kadkhodae M, Arab HA, Shams S Effects of co-administration of an iNOS inhibitor with a broad-spectrum reactive species scavenger in rat renal ischemia /reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol*, 2006; 103: e119-25.
- [196]. Himmelfarb J., Mcmonagle E., Freedman S., Klenzak J., Mcmenamin E., Phuong L., Pupim LB. TA Iikizler and the Picard group. Oxidative Stress Is Increased in Critically ill Patients with Acute Renal Failure, *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2449–2456.
- [197]. Taleb-belkadi W. Effet de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale sur la peroxydation lipidique et protéique, la défense antioxydante et les marqueurs de l'inflammation, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. *Mém. Magist. Nut Clin & Mét*, Oran, 2009 : 4-17.
- [198]. Hannedouche et al., Nephroprotection: how to slow the progression of chronic renal insufficiency. *Nephrol Ther* 2005; 2: 135-44.
- [199]. Kaysen. GA. Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale terminale. *Actualités Néphrologie*, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 ; p35-46.
- [200]. Roselaar SE et al. Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int*, 1995; 48:199-206.
- [201]. Bostom & Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relation ship to arteriosclerosis outcomes. *Kidney Int*, 1997; 52:10-20.
- [202]. Chellan P & Nagaraj RH. Protein crosslinking by the Maillard reaction: dicarbonyl-derived imidazolium crosslinks in aging and diabetes. *Arch Biochem Biophys*, 1999 ; 368:98-104.
- [203]. Rieu P. L'insuffisance rénale terminale est une maladie inflammatoire chronique. *Néphrologie*, 2003 ; 24 (7): 329-333.
- [204]. Tbahriti H.F., Messaoudi A., Kaddous A., Bouchenak M., Mekki K. Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant, *Ann Cardiol Angeiol*, 2014 ; Volume 63, n° 3, pages 135-139.
- [205]. Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, Wang CL. Alterations of trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res*, 2009; 131:13–24.
- [206]. Eljaoudi R, Errasfa M, Benyahia M, Bahadi A, Cherrah Y, Ibrahimi A, Elkabbaj D, Copper, zinc and selenium imbalance in Moroccan haemodialysis patients and its correlation to lipid peroxidation, *Int J Res Med Sci*, 2015 Aug;3(8):2079-2085.
- [207]. Cherrah Y, Eljaoudi R, Errasfa M, Elkabbaj D, Bahadi A. Clinical Study: Impact of Improving Quality of Dialysis Fluid on Oxidative Stress and Lipid Profile in Hemodialysis Patients, *ISRN Nephrology* Volume 2013, article ID 717849, 5 pages.
- [208]. Eljaoudi R, Elkabbaj D, Bahadi A, Benyahia M, Ibrahimi A, Errasfa M. Consumption of Argan Oil Improves Anti-Oxidant and Lipid Status in Hemodialysis Patients. *Phyther. Res.* 2015; 29: 1595–1599.
- [209]. Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont-Rousselot D. Stress oxydant, stress nitrosant et pathologies articulaires. In : *Radicaux libres et stress oxydant*, Aspects biologiques et pathologiques. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 501-510.
- [210]. Dewar CL et Harth M. Superoxide production from cytokine-treated adherent rheumatoid neutrophils. *Clin Invest Med*, 1994 ; 17: 52-60.

- [211]. Bomamlasky JS, Baker D, Resurreccion NV, Clark MA. Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein (PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production. *Agents actions*, 1989; 27:425-7.
- [212]. Todoroki T, Shingu M, Eaki I, Nobunaga M. Superoxide generation by synovial fluid neutrophils enhanced by immune complexes and suppressed by rheumatoid factor in synovial fluid. *Rheumatol Int*, 1986 ; 6:133-7.
- [213]. Kleinveld HA, Sluiter W, Boonman AM, Swaak AJ, Kack CE, Koster JF. Differential stimulation by oxygen-free-radical-altered immunoglobulin G of the production of superoxide and hydrogen peroxide by human polymorphonuclear leucocytes. *Clin Sci (Lond)*, 1991; 80:385-91.
- [214]. Robinson JJ, Waston F, Phelan M, Bucknall RC, Edwards SW. Activation of neutrophils by soluble and insoluble immunoglobulin aggregates from synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1993; 52:347-53.
- [215]. Myint P, Deeble DJ, Beaumont PC et al. The reactivity of various free radicals with hyaluronic acid: Steady state and pulse radiolysis studies. *Biochim Biophys Acta*, 1987 ; 925:194-202.
- [216]. Hoffman H, Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate. *Graefes Archiv Klin Ophthalmol*, 1980 ; 214:181-5.
- [217]. Dean RT, Roberts CR, Forni LG. Oxygen-centred free radical scan efficiently degrade the polypeptide of proteoglycans in whole cartilage. *Biosci Rep*, 1984; 4:1017-26.
- [218]. Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, Borel JP. Non-enzymatic degradation of acid soluble calf skin collagen by superoxide ion: protective effect of flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 1983; 32:53-8.
- [219]. Kleinveld HA, Hack CE, Swaak AJG et al. Covalent crosslinks in oxygen free radical altered human immunoglobulin G. *Scand J Rheumatol*, 1988; Suppl 75: 157-63.
- [220]. Swaak AJG, Kleiveld HA, Koster JF et al. The possible role of free radical altered IgG in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1989 ; 9:1-6.
- [221]. Eggleton P, Wang L, Penhallow J, Crawford N, Brown KA. Differences in oxidative response of subpopulations of neutrophils from healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1995; 54:916-23.
- [222]. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med.*, 2000 ; 109:33-44.
- [223]. Cimen MYB, Cimen OB, Kacmaz M, Ozturk HS, Yorgancioglu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2000; 19:275-7.
- [224]. Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M et Al. Thioredoxin as biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Immunol*, 2001 ; 38: 765-72.
- [225]. Laurindo IM, Mello SB, Cossermelli W. Influence of low doses of methotrexate on superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1995; 22 : 633-8.
- [226]. Biemond P, Han H, Swaak AJ, Koster JF. Diminished superoxide production of synovial fluid neutrophils in patients with rheumatoid arthritis following piroxicam treatment. *Scand J Rheumatol*, 1990 ; 19:151-6.
- [227]. Niwa Y, Somiya K, Michelso AM, Puget K. Effect of liposomal-encapsulated superoxide dismutase on active oxygen-related human disorders: a preliminary study. *Free Radic Res*, 1985; 1:137-53.
- [228]. Goebel KM, Storck U, Neurath F. Intrasynovial Orgotein therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1981; 1:1015-7.

- [229]. Dilip S, Nidhi M, Sangita S, Swapan K.N and Bishnuhari P.S et al. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Sci*, 2014; 21-23.
- [230]. Graham KL, Utz PJ: Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17:513–517.
- [231]. Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Soluble granzyme B and cytotoxic T lymphocyte activity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol*, 2011 ; 269:16–21.
- [232]. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008 ; 17:371–375.
- [233]. Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev*, 2008 ; 7:567–573.
- [234]. Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol*, 2003 ; 131:398–404.
- [235]. Kim-Howard X, Sun C, Molineros JE, Maiti AK, Chandru H, Adler A, Wiley GB, Kaufman KM, Kottyan L, Guthridge JM, Rasmussen A, Kelly J, Sánchez E, Raj P, Li QZ, Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Lee SS, Han BG, Olsen NJ, Karp DR, Moser K, Pons-Estel BA, et al. Allelic heterogeneity in NCF2 associated with systemic lupus erythematosus (SLE) susceptibility across four ethnic populations. *Hum Mol Genet*, 2014 ; 23:1656–1668.
- [236]. Mansour RB, Lassoued S, Gargouri B, El Gaid A, Attia H, Fakhfakh F. Increased levels of autoantibodies against catalase and superoxide dismutase associated with oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, 2008 ; 37:103–108.
- [237]. Ben Mansour R, Lassoued S, Elgaied A, Haddouk S, Marzouk S, Bahloul Z, Masmoudi H, Attia H, Aifa MS, Fakhfakh F. Enhanced reactivity to malondialdehyde-modified proteins by systemic lupus erythematosus autoantibodies. *Scand J Rheumatol*, 2010 ; 39:247–253.
- [238]. Jovanovic V, Abdul Aziz N, Lim YT, Ng Ai Poh A, Jin Hui Chan S, Ho Xin Pei E, Lew FC, Shui G, Jenner AM, Bowen L, McKinney EF, Lyons PA, Kemeny MD, Smith KG, Wenk MR, Macary PA. Lipid anti-lipid antibody responses correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 2013 ; 8:55-69.
- [239]. Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to Th1 cytokine and disease activity. *Immunol Lett*, 2010 ; 129:7-12.
- [240]. Gilkeson G, Cannon C, Oates J, Reilly C, Goldman D, Petri M. Correlation of serum measures of nitric oxide production with lupus disease activity. *J Rheumatol*, 1999 ; 26:318–324.
- [241]. Perl A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 2013; 9:674. 686.
- [242]. Mohan IK, Das UN. Oxidant stress, anti-oxidants and essential fatty acids in systemic lupus erythematosus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997; 56:193–198.
- [243]. Suwannaroj S, Lagoo A, Keisler D, McMurray RW. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*, 2001 ; 10:258–265.
- [244]. Attia FM, Maaty A, Kalil FA. Circulating endothelial cells as a marker of vascular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus by real-time polymerase chain reaction. *Arch Pathol Lab Med*, 2011; 135:1482–1485.

- [245]. Kudaravalli J. Improvement in endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus with N-acetylcysteine and atorvastatin. *Indian J Pharmacol*, 2011; 43:311–315.
- [246]. Desport J-C. Nutrition et stress oxydant: Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutr Clin Métabol*, 2002; 16: 253–259.
- [247]. Desport JC, Maillot F. Nutrition et sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Métabol*, 2002; 16:91–6.
- [248]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Sclerose_laterale_amyotrophique. Consulté le : 19-10-2016
- [249]. Bowling AC, Schultz JB, Brown RH, Beal MF. Superoxyde dismutase activity, oxydative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, 1993; 61:2322–5.
- [250]. Przedborski S, Donaldson D, Jakowec M, Kish S, Guttman M, Rosoklija G, et al. Brain superoxyde dismutase, catalase, and glutathione peroxydase activities in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1996; 39:158–65.
- [251]. Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, Doble A, Taylor CP, Andrus PK, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1996; 39:147–57.
- [252]. Bowling AC, Beal MF. Bioenergetic and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, 1995; 56:1151–71.
- [253]. Cookson MR, Shaw PJ. Oxidative stress and motor neurone disease. *Brain Pathol*, 1999; 9:165–86.
- [254]. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71(suppl): 621S–9S.
- [255]. Torreilles F, Salman-Tabcheh S, Guerin M, Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res Rev*, 1999; 30:153–63.
- [256]. Brown RH. Superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis: new insights into mechanisms and treatments. *Ann Neurol*, 1996; 39:145–6.
- [257]. Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, Lee MK, Copeland NG, Jenkins NA, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*, 1995; 14:1105–16.
- [258]. Beal MF. The role of mitochondria in neurodegeneration. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000; 1: 3-16.
- [259]. Dib M, Garrel C, Favier A, Robin V, Desnuelle C. Can malondialdehyde be used as a biological marker of progression in neurodegenerative disease? *J Neurol*, 2002; 249:367–74.
- [260]. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, the ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 1994; 330:585–91.
- [261]. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo controlled randomised clinical trial of a-tocopherol (vitamin E), in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001; 2:9–18.
- [262]. <http://www.parkinson.ca>. Consulté le : 02-11-2016
- [263]. Desport J.D; Nutrition et stress oxydant. Stress oxydant et maladies neurodégénératives, *Nutr Clin Métabol*, 2002 ; 16 : 253–25.
- [264]. Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, Gutknecht WF. Autooxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds towards C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Mol Pharmacol*, 1978; 14:644–53.

- [265]. Ben-Shachar D, Youdim MBH. Selectivity of melanized nigro-striatal dopamine neurons to degeneration in Parkinson's disease may depend on iron-melanin interaction. *J. Neural Transm*, 1990; 29:251–8.
- [266]. Swartz HM, Sarna T, Zecca L. Modulation by neuromelanin of the availability and reactivity of metal ions. *Ann Neurol*, 1992; 32:69–75.
- [267]. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implication for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:1398–400.
- [268]. Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MBH. Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains. *J Neurochem*, 1991; 56:978–82.
- [269]. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid YA, Lees A, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1989; 52: 381–9.
- [270]. Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*, 1994; 36: 348–55.
- [271]. Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, et al. Transition metals, ferritin, glutathione and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem*, 1989; 52: 515–20.
- [272]. Zhang P, Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Ceballos-Picot I, Sinet PM, et al. Preferential expression of superoxide dismutase messenger RNA in melanized neurons in human mesencephalon. with reference to Parkinson's disease. *Neuroscience*, 1993; 55: 167–75. *Mov Disord*, 1993; 8: 74–82.
- [273]. Dexter DT, Carayon A, Vidailhet M, Ruberg M, Agid F, Agid Y, et al. Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1990; 55: 16–20.
- [274]. Delanty N, Dichter MA. Anti-oxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1265–70.
- [275]. The Parkinson study group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1993; 328: 176–83.
- [276]. Waldmeier PC, Boulton AA, Cools AR, Kato AC, Tatton WG. Neurorescuing effects of the GAPDH ligand CGP 3466B. *J Neural. Transm*, 2000; 60(suppl.): 197–214.
- [277]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_d'Alzheimer. Consulté le : 06-11-2016.
- [278]. Gilbert T, Draï J, Bonnefoy M Sous la direction de Bruno Vellas et Philippe Robert. *Stress oxydant et maladie d'Alzheimer, Traité sur la maladie d'Alzheimer 2013* : 175-201.
- [279]. Coyle JT, Puttfarcken P Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 1993 ; 262(5134): 689.
- [280]. Wallace DC Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases?. *Science*, 1992; 256(5057): 628.
- [281]. Huang X, Moir RD, Tanzi RE, et al. Redox-Active Metals, Oxidative Stress, and Alzheimer's Disease Pathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004; 1012: 153-63.
- [282]. Allan Butterfield .Amyloid β -peptide (1-42)-induced Oxidative Stress and Neurotoxicity: Implications for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Brain. A Review. *Free Radical Research*, 2002; 36: 1307-13.
- [283]. Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 51: 1014-26.
- [284]. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2007; 85: 3036-40.

- [285]. Dawson V, Kizushi V, Huang P, et al. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci*, 1996; 16(8): 2479-87.
- [286]. Lauderback CM, Kanski J, Hackett JM, et al. Apolipoprotein E modulates Alzheimer's A [beta](1-42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. *Brain research*, 2002; 924(1): 90-7.
- [287]. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nature Genetics*, 1996; 14:55-61.
- [288]. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006; 65: 631-41.
- [289]. Marques CA. Neurotoxic Mechanisms Caused by the Alzheimer's Disease-linked Swedish Amyloid Precursor Protein Mutation: Oxidative stress, caspases, and the jnk pathway. *J Biol Chem*, 2003; 278: 28294-302.
- [290]. LaFontaine MA, Mattson MP, Butterfield DA. Oxidative stress in synaptosomal proteins from mutant presenilin-1 knock-in mice: implications for familial Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2002; 27(5): 417-21.
- [291]. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 7497-504.
- [292]. Sultana R, Butterfield DA. Oxidatively modified, mitochondria-relevant brain proteins in subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Bioenerg Biomembr*, 2009; 41: 441-6.
- [293]. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 2010; 20(suppl 2): 265-79.
- [294]. Eckert A, Keil U, Marques CA, et al. Mitochondrial dysfunction, apoptotic cell death, and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 2003; 66(8): 1627-34.
- [295]. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2010; 19(1): 363-72.
- [296]. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71(suppl): 621S-9S.
- [297]. Hung YH, Bush AI, Cherny RA. Copper in the brain and Alzheimer's disease. *JBIC J Biol Inorg Chem*, 2009; 15(1): 61-76.
- [298]. Huang X, Atwood CS, Hartshorn MA, et al. The A β Peptide of Alzheimer's Disease Directly Produces Hydrogen Peroxide through Metal Ion Reduction. *Biochemistry*, 1999; 38: 7609-16.
- [299]. Yatin SM, Varadarajan S. Vitamin E Prevents Alzheimer's Amyloid betaPeptide (1-42)-Induced Neuronal Protein Oxidation and Reactive Oxygen Species Production. *J Alzheimers Dis*, 2000; 2(2): 123-31.
- [300]. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *The FASEB Journal*, 2011; 25: 5-13.
- [301]. Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1998; (19): 33-6.
- [302]. Montine TJ, Montine KS, McMahan W, et al. F2-Isoprostanes in Alzheimer and Other Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2005; 7: 269-75.
- [303]. Praticò D. The neurobiology of isoprostanes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2010; 1801: 930-3.
- [304]. Kester MI, Scheffer PG, Koel-Simmelink MJ, et al. Serial CSF sampling in Alzheimer's disease: specific versus non-specific markers. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug; 33(8):1591-8.

- [305]. Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2005; 58: 730-5.
- [306]. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006; 65: 631-41.
- [307]. Lovell MA, Markesbery WR Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2007; 85: 3036-40.
- [308]. Hensley K, Hall N, Subramaniam R, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem*, 1995; 65(5): 2146-56.
- [309]. Yatin SM, Varadarajan S. Vitamin E Prevents Alzheimer's Amyloid betaPeptide (1-42)-Induced Neuronal Protein Oxidation and Reactive Oxygen Species Production. *J Alzheimers Dis*, 2000; 2(2): 123-31.
- [310]. Du Yan S, Zhu H, Fu J et al. Amyloid- β peptide-Receptor for Advanced Glycation Endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophagecolony stimulating factor: A proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997; 94(10): 5296-301.
- [311]. Gomez-Ramos A, Diaz-Nido J, Smith MA, et al. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *J Neuroscience Research*, 2003; 71(6): 863-70.
- [312]. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 7497-504.
- [313]. Wang J, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in mild cognitive impairment. *J Neurochem*, 2006; 96: 825-32.
- [314]. Loeffler D, Connor J, Juneau P, et al. Transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions. *J Neurochem*, 1995; 65(2):710-6.
- [315]. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2010; 19(1): 363-72.
- [316]. Wadsworth TL, Bishop JA, Pappu AS, et al. Evaluation of coenzyme Q as an antioxidant strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2008; 14(2): 225-34.
- [317]. Okun I, Tkachenko S, Khvat A, et al. From anti-allergic to antiAlzheimer's: Molecular pharmacology of Dimebon. *Curr Alzheimer Res*, 2010; 7: 97-112.
- [318]. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med*, 2005; 352(23): 2379-88.
- [319]. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. *New Engl. J Med*. 1997 Apr 24; 336(17):1216-22.
- [320]. Ritchie CW. Metal-Protein Attenuation With Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting A Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease: A Pilot Phase 2 Clinical Trial. *Arch Neurol*, 2003; 60(12): 1685-91 *J Med* 336(17): 1216-22.
- [321]. <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>. Consulté le: 12-11-2016.
- [322]. Storz P, Jakob U and Reichmann D. Oxidative Stress in Cancer, Oxidative Stress and Redox Regulation, Media Dordrecht, 2013; 427-447.
- [323]. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Leonart MH. Oxidative stress and cancer: 2013; 119-129.
- [324]. Prasad S, Subash, Gupta L, AK. Tyagi. Reactive oxygen species and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters* 2016; Volume 387, Pages 95–105.

- [325]. Sadikovic B., Al-Romaih K., Squire JA, Zielenska M. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer, *Curr. Genomics*, 2008; 9 : 394–408.
- [326]. Acharya A, Das I, Chandhok D, Saha T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2010; 3 : 23–34.
- [327]. Prasad S, Yadav VR, Ravindran J, Aggarwal BB. ROS and CHOP are critical for dibenzylideneacetone to sensitize tumor cells to TRAIL through induction of death receptors and downregulation of cell survival proteins, *Cancer Res.*, 2011; 71 : 538–549.
- [328]. Gupta SC, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal BB. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy, *Antioxid. Redox Signal.*, 2012; 16 : 1295–1322.
- [329]. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis, *Mutat. Res.*, 2011; 711 : 193–201.
- [330]. Nakashima I et al. Redox-linked signal transduction pathways for protein tyrosine kinase activation. *Antioxid Redox Signal*, 2002; 4(3):517–531.
- [331]. Sun G, Kemble DJ. To C or not to C: direct and indirect redox regulation of Src protein tyrosine kinase. *Cell Cycle*, 2009; 8(15):2353–2355.
- [332]. Crowder SW, Horton LW, Lee SH, McClain CM, Hawkins OE, Palmer AM, et al., Passage-dependent cancerous transformation of human mesenchymal stem cells under carcinogenic hypoxia, *FASEB J.*, 2013; 27 : 2788–2798.
- [333]. Storz P. Mitochondrial ROS–radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends. Cell Biol*, 2007; 17(1):13–18.
- [334]. Song J et al. PKD prevents H₂O₂-induced apoptosis via NF- κ B and p38 MAPK in RIE-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; 378(3):610–614
- [335]. Chiu TT et al. Protein kinase D2 mediates lysophosphatidic acid-induced interleukin 8 production in nontransformed human colonic epithelial cells through NF- κ B. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007; 292(2):C767–C777.
- [336]. Ahmed KM, Cao N, Li JJ. HER-2 and NF- κ B as the targets for therapy-resistant breast cancer. *Anticancer Res*, 2006; 26(6B):4235–4243.
- [337]. Cheng CW, Kuo CY, Fan CC, Fang WC, Jiang SS, Lo YK, et al., Overexpression of Lon contributes to survival and aggressive phenotype of cancer cells through mitochondrial complex I-mediated generation of reactive oxygen species, *Cell Death Dis.*, 2013; 4 : e681.
- [338]. Pelicano H et al. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species imbalance promote breast cancer cell motility through a CXCL14-mediated mechanism. *Cancer Res*, 2009; 69(6):2375–2383.
- [339]. Qin S. Suofu Qin's work on studies of cell survival signaling in cancer and epithelial cells, *World J. Biol. Chem.*, 2010; 1: 369–376.
- [340]. Kambach DM, Sodi VL, Lelkes PI, Azizkhan-Clifford J, Reginato MJ, ErbB2, FoxM1 and 14-3-3zeta prime breast cancer cells for invasion in response to ionizing radiation, *Oncogene*, 2014; 33: 589–598.
- [341]. Tsai JY, Lee MJ, Dah-Tsyr Chang M, Huang H. The effect of catalase on migration and invasion of lung cancer cells by regulating the activities of cathepsin S, L, and K, *Exp. Cell Res.*, 2014; 323 : 28–40.
- [342]. Sharma R et al. Antioxidant role of glutathione S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6(2):289–300.
- [343]. Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, 2003; 22(47):7369–7375.

- [344]. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, et al., Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain), *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85 : 1634–1642.
- [345]. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, Li Z, Pietinen P, Taylor PR, et al., Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers, *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160 : 68–76.
- [346]. Appierto V, Tiberio P, Villani MG, Cavadini E, Formelli F. PLAB induction in fenretinide-induced apoptosis of ovarian cancer cells occurs via a ROS-dependent mechanism involving ER stress and JNK activation. *Carcinogenesis*, 2009; 30 : 824–831.
- [347]. Mateescu B, Batista L, Cardon M, Gruosso G, De FY, Mariani O, Nicolas A, Meyniel JP, Cottu P, Sastre-Garau X, Mechta-Grigoriou F. miR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response. *Nature Medicine*, 2011; 17: 1627–1635.
- [348]. Nathan CF, Cohn ZA. Antitumor effects of hydrogen peroxide in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 1981; 154 : 1539–1553.
- [349]. Afzal S, Jensen SA, Sorensen JB, Henriksen T, Weimann A, Poulsen HE. Oxidative damage to guanine nucleosides following combination chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2012; 69 : 301–307.
- [350]. http://www.elcs.fr/VIH-Sida-definition-et-mode-de-transmission_a60.html. Consulté le : 13-11-2016.
- [351]. Rabaud CH, Tronel H, Fremont S, May T, Canton P, Nicolas JP. Radicaux libres et infection par le VIH ; *Annales de Biologie Clinique*. 1997; 55(6):565-71.
- [352]. Greenspan HC. The role of reactive oxygen species, anti-oxidants and phytopharmaceuticals in human immunodeficiency virus activity. *Med Hypotheses*, 1993; 40: 85-92.
- [353]. Elbim C, Prevot MH, Bouscarat F, et al. PMN from HIV-infected patients show enhanced activation, diminished fmlp-induced L-selectin shedding and an impaired oxidative burst after cytokine priming. *Blood*, 1994 ; 84 : 2759-66.
- [354]. Halliwell B, Cross CE. Reactive oxygen species, antioxidants, and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1991 ; 151 : 29-31.
- [355]. Israel N, Gougerot-Pocidalo MA, Aillet F, Virelizier JL. Redox status of cells influences constitutive or induced NF-kb translocation and HIV long terminal repeat in human R and monocytic cell lines. *J Immunol*, 1992 ; 149 : 3386-93.
- [356]. Staal FJT, Roederer M, Raju PA, Anderson M, Ela SW, Herzenberg LA. Antioxidants inhibit stimulation of HIV transcription. *AIDS Res Human Retroviruses*, 1993 ; 9: 299-306.
- [357]. Roederer M, Staal FJT, Anderson M, Rabin R, Raju PA, Herzenberg LA. Disregulation of leukocyte glutathione in AIDS. *Ann N Y Acad Sci*, 1993 ; 677 : 113-25.
- [358]. Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today*, 1994; 15 : 7-10.
- [359]. Javier JJ, Fodyce-Baum MK. Antioxidant micronutrients and immune function in HIV infection. *FASEB J Proc*, 1990 ; 4 : A940.
- [360]. Rabaud C, Maignan M, Amiel C, Alfandari S, May T, Canton P. Dénutrition et infection par le VIH. *Rev Med Interne*, 1996 ; 17 : 992-1002.
- [361]. Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC, Constans J, Dubourg J, Thomas MJ. Preliminary results of a supplementation with beta-carotene and selenium on lipoperoxydation in HIV-infected patients. First International Conference Nutrition and HIV infection, Cannes 28-29 avril 1995, P050.

- [362]. Lopez O, Bonnefont-Rousselot D, Mollereau M, et al. Increased plasma thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) before opportunistic infection symptoms in HIV infected individuals. *Clin Chim Acta*, 1996 ; 247 : 181-7.
- [363]. Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact*, 1994 ; 91 : 165-80.
- [364]. Kalayjian RC, Skowron G, Emgushov RT, et al. A phase I/II trial of intravenous procysteine in asymptomatic HIV infected subjects. *J Acquir Immunodef Synd*, 1994 ; 7 : 369-74.
- [365]. Prochaska HJ, Yeh Y, Baron P, Polsky B. Oltipraz, an inhibitor of HIV1 replication. *Proc Natl Acad Sci*, 1993 ; 90 : 3953-7.
- [366]. <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/7000-tuberculose-symptomes-et-traitement>. Consulté le: 16-11-2016.
- [367]. Oxidative Stress in Tuberculosis. Indu V, Surinder K.J and Nirmal K. Ganguly N.K., *Studies on Respiratory Disorders*, 2014; Chapter 6: 101-106.
- [368]. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2007; 87:245–313.
- [369]. Trivedi A, Singh N, Bhat SA, Gupta P, Kumar A. Redox biology of tuberculosis pathogenesis. *Adv Microb Physiol*, 2012; 60:263–324.
- [370]. Walker L, Lowrie DB. Killing of *Mycobacterium microti* by immunologically activated macrophages. *Nature*, 1981; 293(5827):69–71.
- [371]. Palanisamy GS, Kirk NM, Ackart DF, Shanley CA, Orme IM et al. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis. *PLoS One*, 2011; 6(10): e26254.
- [372]. Kwiatkowska S, Piasecka G, Zieba M, Piotrowski W, Nowak D. Increased serum concentrations of conjugated dienes and malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Med*, 1999; 93(4): 272–276.
- [373]. Plit ML, Theron AJ, Fickl H, van Rensburg CE, Pendel S et al. Influence of antimicrobial chemotherapy and smoking status on the plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, beta-carotene, acute phase reactants, iron and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998; 2(7): 590–596.
- [374]. Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, Prabhakar MC. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*, 2004; 51:213–218.
- [375]. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr*, 2003; 78(1):117–122.
- [376]. Vijayamalini M, Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell Biochem Funct*, 2004; 22(1):19–22.
- [377]. Mohod K, Dhok A, Kumar S. Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load. *J Exp Sci*, 2011; 2(6):35–37.
- [378]. Pichat P, Reveilleau A. Bactericidal action for Koch's bacilli of massive doses of vitamin C; comparison of its action on a certain number of other microbes. *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 1950; 79(3): 342–344.
- [379]. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*, 2008; 13: 294–298.
- [380]. Joseph J, Nagashri K, Janaki GB. Novel metal based anti-tuberculosis agent: synthesis, characterization, catalytic and pharmacological activities of copper complexes. *Eur J MedChem*, 2012; 49: 151–163.

- [381]. Singh M, Sasi P, Gupta VH, Rai G, Amarapurkar DN, Wangikar PP. Protective effect of curcumin, silymarin and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model. *Hum Exp Toxicol*, 2012; 31:788–797.
- [382]. Palanisamy GS, Kirk NM, Ackart DF, Shanley CA, Orme IM et al. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis. *PLoS One*, 2011; 6(10): e26254.
- [383]. <http://www.obesite.com/comprendre/definition/#wYxLrRtgLWGEE5HB.9>. Consulté le: 17-11-16.
- [384]. Bonnefont-Rousselot D. Obésité et stress oxydant, *D. Obes*, 2014 ; 9: 8. Volume 9, Issue 1, pp 8–13.
- [385]. Spiegelman BM, Flier JS Obesity and the regulation of energy balance. *Molec Cell*, 2001; 104: 531–43.
- [386]. Lee H, Lee YJ, Choi H, et al. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem*, 2009; 284: 10601–9.
- [387]. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*, vol. 2012, Article ID936486, 14 pages.
- [388]. Wellen KE, Thompson CB. Cellular metabolic stress: considering how cells respond to nutrient excess. *Molec Cell*, 2010; 40: 323–32.
- [389]. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasani RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 434–9.
- [390]. Morrow JD. The isoprostanes: their quantification as an index of oxidant stress status in vivo. *Drug Metab Rev*, 2000; 32:377–85.
- [391]. Block G, Dietrich M, Norkus EP, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*, 2002; 156: 274–85.
- [392]. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, 2002; 288: 2008–14.
- [393]. Pipek R, Dankner G, Ben-Amotz A, et al. Increased plasma oxidizability in participants with severe obesity. *J Nutr Environ Med*, 1996; 6: 267–72.
- [394]. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007; 17: 590–7.
- [395]. Desci T, Molnar D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr*, 1997; 130: 653–5.
- [396]. Strauss, RS. Comparison of serum concentrations of alpha tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *National Health and Nutrition Examination Survey. J Pediatr*, 1999; 134: 160–5.
- [397]. Salazar DE, Sorge CL, Jordan SW, et al. Obesity decrease hepatic glutathione concentrations and markedly potentiates allyl alcohol-induced periportal necrosis in the overfed rat. *Int J Obes*, 1994; 18: 25–33.
- [398]. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26:1159–64.
- [399]. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes*, 2006; 30: 141–6.
- [400]. Park HS, Kim SH, Kim YS, et al. Luteolin inhibits adipogenic differentiation by regulating PPAR gamma activation. *Biofactors*, 2009; 35: 373–9.

- [401]. Calzadilla P, Sapochnik D, Cosentino S et al. N-acetylcysteine reduces markers of differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Int J Molec Sci*, 2011; 12: 6936–51.
- [402]. Riccioni G, Speranza L, Pesce M, et al. Novel phytonutrient contributors to antioxidant protection against cardiovascular disease. *Nutrition*, 2012; 28: 605–10.
- [403]. Sari I, Baltaci Y, Bagci C et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study. *Nutrition*, 2010; 26: 399–404.
- [404]. De Jaeger C. Les théories du vieillissement, *Médecine & Longévité*, 2011 ; 3 : 155-174.
- [405]. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956; 11: 298-300.
- [406]. Roussel AM, Ferry M. Nutrition et stress oxydant, *Stress oxydant et vieillissement*, *Nutr Clin Metabol*, Volume 16, Issue 4, December 2002 ; Pages 285–291.
- [407]. Bonnefont-Rousselot R, Thérond P, Beaudoux JL, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Aging and oxidative stress: which potential markers ? *Ann Biol Clin*, 2001; 59: 453–9.
- [408]. Spiteller G. Lipid peroxidation in aging and age dependant diseases. *Exp Gerontol*, 2001; 36: 1425–57.
- [409]. Congy F, Bonnefont-Rousselot D, Dever S, Delattre J, Emerit J. Oxidative stress in the elderly. *Presse Med.*, 1995; 24: 1115–8.
- [410]. Vericel E, Rey C, Calzada C, Haond P, Chapuy P, Lagarde M. Age-related changes in arachidonic acid peroxidation and glutathione-peroxidase activity in human platelets. *Prostaglandins*, 1992; 43: 75–85.
- [411]. Fortes C, Agabiti N, Fano V, Pacifici R, Forastiere F, Virgili F, et al. Zinc supplementation and plasma lipid peroxides in an elderly population. *Eur J Clin Nutr*, 1997; 51: 97–101.
- [412]. Stadtman ER. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci*, 2001; 928: 22–38.
- [413]. Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct*, 2002; 20: 61–6.
- [414]. Kharb S, Singh V, Ghalaut PS, Sharma A, Singh GP. Glutathione levels in health and sickness. *Indian J Med Sci*, 2000; 54: 52–4.
- [415]. Tsurudome Y, Hirano T, Hirata K, Higure A, Nagata N, Takahashi K, et al. Age-associated increase of 8 hydroxydeoxyguanosine in human colorectal tissues DNA. *J Gerontol A Biol Sci Med. Sci*, 2001; 56: B483–5.
- [416]. Mendoza-Nunez VM, Sanchez-Rodriguez MA, Retana-Ugalde R, Vargas-Guadarrama LA. Total anti-oxidant levels, gender and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122: 835–47.
- [417]. Mecocci P, Polidori MC, Cherubini A, Ingugui T, Mattioli P, Catani M, et al. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma anti-oxidant in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2002; 59: 794–8.
- [418]. Moller P, Loft S. Oxidative DNA damage in human white blood cells in dietary anti-oxidant intervention studies. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76: 303–10.
- [419]. Guemouri L, Arthur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem*, 1991; 37: 1932–7.
- [420]. Rodriguez-Martinez MA, Ruiz-Torres A. Homeostasis between lipid peroxidation and anti-oxidant enzyme activities in healthy human aging. *Mech Ageing Dev*, 1992; 66: 213–22.
- [421]. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol*, 2001; 154: 348–56.

- [422]. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, Kurtz JC, Sternberg Jr P, Reed RL, et al. Glutathione in human plasma: decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic Biol Med.*, 1998; 24: 699–704.
- [423]. Cristol JP, Maggi MF, Bosc JY, Badiou S, Delage M, Vernet MH, et al. Oxidative stress and chronic renal insufficiency: what can be a prophylactic approach? *C R Seances Soc Biol Fil*, 1997; 191: 603–16.
- [424]. Bureau I, Anderson RA, Arnaud J, Raysiguier Y, Favier AE, Roussel AM. Trace mineral status in post menopausal women: impact of hormonal replacement therapy. *J Trace Elem Med. Biol*, 2002; 16: 9–13.
- [425]. Harman D. Role of anti-oxidant nutrient in aging. *Age*, 1995; 18: 51–62.
- [426]. Meydani SN, Wu D, Santos MS, Hayek MG. Anti-oxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62(6 Suppl): 1462S–76S.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leurs renseignements.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 20

سنة: 2017

الأكسدة والأمراض الإنسانية

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة: فاطمة الزهراء بنعمارة

المزودة في 23 نونبر 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأكسدة، أنواع الاكسجين التفاعلية، مضادات الأكسدة، الجذور الحرة، أمراض الإنسان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد جمال المساوري
أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد رشيد الجاودي
أستاذ في علم السموم

أعضاء

السيد عز الدين الإبراهيمي
أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

السيد يوسف السكاش
أستاذ في الطب الباطني

السيد ادريس القباچ

أستاذ في أمراض الكلى-غسيل الكلى