

Année: 2020

Thèse N°: 443

## Le processus oxydatif et les antioxydants en pathologie humaine

### THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR

**Madame Imane MIMOUNI**

*Née le 03 Octobre 1995 à Meknès*

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

## Pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

**Mots Clés :** Processus oxydatif; Stress oxydatif; Espèces réactives de l'oxygène;  
Les antioxydants ; Pathologie humaine

### Membres du Jury :

**Monsieur Lhousaine BALOUCH**

Professeur de Biochimie-Chimie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie-Chimie

**Madame Fatima JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE 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 :**

<i>Doyen</i>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

*\* Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

#### Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique \_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

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

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

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

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
*Est.*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**  
  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
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

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

**\* Enseignants Militaires**

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. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
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. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

#### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R. L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

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

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

### **\* Enseignants Militaires**

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. 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. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

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

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

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

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

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

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.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUEH Saad \*

Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR*

\* Enseignants Militaires



# Dédicaces

**A**

**ALLAH**

*Le tout puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'à son  
prophète Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos  
pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et  
d'en arriver là.*

*Je dédie cette thèse ...*

À

***FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II***



***Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde***

À

***SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI***

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des  
Forces Armées Royales.***

***Roi du MAROC et garant de son intégrité  
territoriale***



***Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume***

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE LE*  
*PRINCE HERITIER MOULAY EL*  
*HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège*

***À TOUTE LA FAMILLE ROYALE***



**A**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Inspecteur du Service Santé**

En témoignant de notre grand respect  
Et notre profonde considération



**A**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade  
El Mehdi ZBIR  
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions  
Mohamed V – Rabat**

En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération et sincère admiration



**A**

**Monsieur le Médecin Colonel Major  
Taoufiq AMEZIANE  
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé  
Militaire**

En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.



**A**

**Monsieur le Général de Corps d'Armée  
Abdelfattah LOUARAK  
Inspecteur Général des Forces Armées Royales**

En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération



**A**

**Monsieur le Médecin Colonel Major  
Elbaaj Mohammed  
Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail -  
Meknes**

En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération



**A**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade  
BOULAHYA Abdellatif  
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne –  
Marrakech**

En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération



**A**

***Monsieur le Colonel Major ABDERRAZAK SABIR***

***Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune***

En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération

**A ceux qui me sont les plus chers**  
**A ceux qui ont toujours cru en moi**  
**A ceux qui m'ont toujours encouragé**

**Je dédie cette thèse à :**

## **A mon très cher papa**

**Mimouni Assou**

Il y a tant de chose à en sécher toute l'encore de ce monde, mais aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer mon profond amour.

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire »

Papa : je t'aime et j'implore le tout puissant pout qu'il t'accorde une santé et une vie heureuse.

**A ma très chère maman**

**Ouhrich Khadija**

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.  
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,  
longue vie et bonheur.

**A ma grand-mère**

**Zahra HANTAR**

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout  
l'amour que je te dois.

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

**A mes très chères sœurs : Saloua et Aya**

En témoignage de l'immense amour et affection que je vous  
porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du  
monde. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous aime

**A mon frère Said,**

Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours  
impressionnée

Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes  
études.

Mon amour pour toi est si profond.

Que Dieu préserve les petites Titim et Malak

**A mes chers oncles Hosa Balouch, Ismail El Habri**

C'est avec un immense honneur que je vous dédie ce travail.  
Je ne saurais exprimer mes sentiments les plus profonds envers  
vous.

Votre générosité votre soutien moral votre gentillesse vos  
encouragements vos conseils et votre dévouement m'ont permis  
d'achever ce cursus dans de la joie et de l'enthousiasme.  
Vous êtes pour moi l'exemple incarné de la droiture, la lucidité, la  
persévérance et de la réussite.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et ma  
reconnaissance envers vous.

**A mes très chers oncles :**

**Mohamed El Azzaoui**

**Nacer Habachich**

**Taoufik Benjador**

**Abdellah Hajji**

**Mohamed Ouftoul**

**Hamid Balouch**

J'ai l'immense plaisir de vous dédier ce modeste travail. Je vous remercie d'avoir été présents, et de m'avoir accompagnée le long de ma vie.

Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer tout le respect et l'amour que j'ai pour vous.

Veillez retrouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon grand attachement.

**A ma cousine, siham**

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur, Merci  
pour ton affection.

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale

**A mes chers cousins : Imad, Hamza, et ma chère cousine  
Zahara**

Vous étiez toujours présents pour me soutenir, et pour m'écouter,  
vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serais toujours  
reconnaissante.

**A mes très chers ami(e)s,**

**Kamélia Bakraouy,**

**Rania Koubia,**

**Salwa Idouba,**

**Soukaïna Boujija,**

**Réda Amahroq,**

**Nasr El khnissi,**

**Abdeladim Ayadin**

**Chihab Harrouchi,**

**Hamza Boudoun,**

**Mehdi Benmoussa,**

Je tiens à vous remercier très chaleureusement, et à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, du fait de votre présence à mes côtés tout au long de ce cursus, dans les bons moments, ainsi que dans les pires sans oublier vos encouragements et votre soutien qui ont contribué à la réalisation de ce travail qui marque la fin d'un chapitre et le début d'un autre.

A vous, je dis un grand merci et je vous aime

**A mes tantes maternelles Fadma et Fatima ainsi qu'à Basma,  
Sami et Sara**

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur. Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement

**A mes tantes et oncles paternels**

**Saadia, Itto, Bouchra**

**Bouazza et Ahardane**

Vous avez toujours cru en moi et vous avez toujours été à mes côtés.

Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement

**A mes tantes ;**

**Hima, Mouna, Touria, Itto, Samira, Hind, Hasnae,**

Veillez toutes, chacune avec son nom, trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entourées.

Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès

**A mes cousins, Khalid et Mohamed El Mimouni**

Je vous exprime ma reconnaissance et je vous souhaite ainsi qu'à vos enfants bonheur et bonne santé.



# Remerciements

**A notre maître et président de thèse**

**Monsieur Lhousaine BALOUCH**

**Professeur de Biochimie-Chimie**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, intellectuelles, humaines et professionnelles.

Ces qualités ont profondément marqué tous ceux qui ont eu la chance de profiter de votre enseignement. Ni l'urgence, ni la fatigue n'ont eu raison de votre détermination à se rendre accessible et disponible.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

**A notre maître et rapporteur de thèse**

**Madame Saida TELLAL**

**Professeur de Biochimie**

Permettez-nous de vous exprimer nos remerciements les plus respectueux, pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez bien voulu déployer pour que ce travail soit élaboré.

Votre bienveillance, compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles indéniables ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter, cher Maître, notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et Juge de thèse**

**Monsieur Abdellah DAMI**

**Professeur de Biochimie-Chimie**

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger  
parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux, votre compétence et votre  
intelligence professionnelle seront pour nous un exemple dans  
l'exercice de notre profession.

Permettez-nous, cher Maître, de vous présenter dans ce travail, le  
témoignage de notre grand respect.

**A notre Maître et Juge de thèse**

**Madame Fatima JABOUIRIK**

**Professeur de Pédiatrie**

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur et une fierté de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous n'oublierons jamais notre passage au service et votre disponibilité.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect  
Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre reconnaissance et notre gratitude.



# Liste des abréviations

## Abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AGPI</b>	: Acide gras polyinsaturé
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BPCO</b>	: La bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CAT</b>	: Catalase
<b>COX</b>	: Cyclo -oxygénase
<b>CRM</b>	: Chaîne respiratoire mitochondriale
<b>Cu<sup>+</sup></b>	: Ion cuivre (I)
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	: Ion cuivre (II)
<b>Cu<sup>3+</sup></b>	: Ion cuivre (III)
<b>e<sup>-</sup></b>	: Electron
<b>eNOS</b>	: Oxyde nitrique synthase endothéliale
<b>ERN</b>	: Espèce réactive de l'azote
<b>ERO</b>	: Espèce réactive de l'oxygène
<b>ERON</b>	: Espèce réactive de l'oxygène et de l'azote
<b>ETC</b>	: Chaîne de transfert d'électrons
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	: Fer ferreux
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	: Fer ferrique
<b>GCs</b>	: Enzyme guanylate cyclase soluble
<b>GMPc</b>	: Guanosine monophosphate cyclique
<b>GPx</b>	: Glutathion peroxydase
<b>GR</b>	: Récepteur glucocorticoïde
<b>GSH</b>	: Glutathion
<b>GTPase</b>	: Enzyme de la guanosine triphosphate
<b>H<sup>+</sup></b>	: Cation d'hydrogène
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Peroxyde d'hydrogène
<b>HAP</b>	: Hydrocarbure aromatique polycyclique
<b>HClO</b>	: Acide hypochloreux
<b>HOSCN</b>	: Acide hypothiocyanique
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>iNOS</b>	: Oxyde nitrique synthase inductible
<b>LDL</b>	: Lipoprotéine a base densité
<b>LEAD</b>	: Lupus érythémateux aigue disséminé
<b>LES</b>	: Lupus érythémateux systémique
<b>LOX</b>	: Lipo-oxygénase
<b>MAPK</b>	: Protéines kinases activées par mitogènes
<b>Mn</b>	: Manganèse
<b>MPO</b>	: La myéloperoxydase

<b>NAD</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NF-κB</b>	: Nuclear Factor-Kappa B
<b>nNOS</b>	: Oxyde nitrique synthase neuronale
<b>NO<sup>•</sup></b>	: Oxyde nitrique
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Ion nitrite
<b>NO<sub>2</sub></b>	: L'oxyde nitreux
<b>NO<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	: Dioxyde d'azote
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrate
<b>NOS</b>	: Oxyde nitrique synthase
<b>NOX</b>	: NADPH Oxydase
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oxygène moléculaire
<b>O<sub>2</sub><sup>-•</sup></b>	: Anion superoxyde
<b>O<sub>3</sub></b>	: L'ozone
<b>OH<sup>-</sup></b>	: Hydroxyde
<b>OH<sup>•</sup></b>	: Radical hydroxyle
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroxynitrite
<b>ONOOH</b>	: Acide peroxynitrique
<b>Ox-LDL</b>	: LDL oxydé
<b>PKC</b>	: Protéines kinases C
<b>RL</b>	: Radical libre
<b>RLO</b>	: Radicaux libres oxygénés
<b>RO<sup>•</sup></b>	: Radical alcoxyle
<b>ROO<sup>•</sup></b>	: Radical peroxyde
<b>ROOH</b>	: Hydroperoxyde organique
<b>SASP</b>	: Phénotype sécrétoire associé à la sénescence
<b>SCN<sup>-</sup></b>	: Ion thiocyanates
<b>-SH</b>	: Groupe sulfhydryle
<b>SO</b>	: Stress oxydatif
<b>SOD</b>	: Superoxyde dismutase
<b>TNF-α</b>	: Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>UV</b>	: Rayon ultraviolet
<b>XD</b>	: Xanthine déshydrogénase
<b>XO</b>	: Xanthine oxydoréductase
<b>XOR</b>	: Xanthine oxydoréductase
<b>Zn</b>	: Zinc
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Oxygène singulet
<b>8-OxoGua</b>	: La 8-oxo-7,8-dihydroguanine



# Liste des illustrations

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> les principales espèces réactives de l'oxygène .....	15
<b>Figure 2:</b> Différentes sources des espèces réactives de l'oxygène.....	21
<b>Figure 3:</b> Les différentes sources de ERO et leur devenir intracellulaire. Une représentation schématique des différentes sources exogènes et endogènes de ERO et de leur effet sur le devenir cellulaire lors de l'accumulation. Le panneau de droite représente les antioxydants intracellulaires les plus prédominant. ....	23
<b>Figure 4 :</b> Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygènes .....	24
<b>Figure 5:</b> Réduction mono-électronique de l'oxygène par la NAD(P)H oxydase. ....	25
<b>Figure 6:</b> Schéma des principaux sites de production des ERO par Nox2 : Membrane plasmique, membrane du phagocyte, organites intracellulaires non phagocytaires. ....	27
<b>Figure 7:</b> Production de l'anion superoxyde par l'action de la xanthine oxydase. ....	28
<b>Figure 8:</b> Formation d'acide urique par l'action de la xanthine déshydrogénase. ....	28
<b>Figure 9:</b> Action catalytique de la xanthine oxydoréductase.....	28
<b>Figure 10:</b> enzyme de la voie arachidonique .....	29
<b>Figure 11:</b> Représentation schématique de la relation entre la pompe à protons des mitochondries et la synthèse d'ATP.....	31
<b>Figure 12:</b> Complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale.....	33
<b>Figure 13:</b> Production d'espèces réactives de l'oxygène par l'acide hypochloreux .....	34
<b>Figure 14:</b> sources exogènes des radicaux libres .....	36
<b>Figure 15:</b> Diagramme illustrant une série d'événements dus aux effets biologiques du tabagisme. ...	37
<b>Figure 16:</b> métabolisme des xénobiotiques au niveau cellulaire.....	40
<b>Figure 17:</b> Production des espèces réactives de l'oxygène par l'action des radiations ionisantes et de la lumière .....	42
<b>Figure 18:</b> Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN.....	43

<b>Figure 19:</b> Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés .....	44
<b>Figure 20:</b> Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules ..	46
<b>Figure 21:</b> Mécanismes d'élimination des agents pathogènes liés à l'oxydo-réduction.....	48
<b>Figure 22:</b> mécanismes de survenue des maladies cardiovasculaires .....	53
<b>Figure 23:</b> processus de l'athérosclérose.....	56
<b>Figure 24:</b> La production mitochondriale des espèces réactives de l'oxygène. (Dysfonctionnement mitochondrial, activation des mécanismes apoptotiques, et la nécrose.) .....	58
<b>Figure 25:</b> Le phénomène de l'ischémie et de la reperfusion.....	62
<b>Figure 26:</b> les espèces réactives et HTA .....	65
<b>Figure 27:</b> les effets d'une élévation des ERO dans les mitochondries, et les diverses conséquences d'un excès de ERO sur divers phénomènes liés au vieillissement .....	82
<b>Figure 28:</b> Le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse de la BPCO.....	88
<b>Figure 29:</b> Inflammation et production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). .....	90
<b>Figure 30:</b> Sars-Cov 2 et espèces réactives de l'oxygène.....	95
<b>Figure 31:</b> les systèmes de protection contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène.....	100
<b>Figure 32:</b> Les implications du zinc en tant qu'antioxydant .....	120

## Liste des tableaux

**Tableau I:** les principales espèces réactives .....9

**Tableau II:** tableau récapitulatif des différentes sources des espèces réactives de l'oxygène.....42



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>1 Les radicaux libres</b> .....	5
1.1 Définition des radicaux libres .....	5
1.2 Formation des radicaux libres.....	7
1.2.1 Réaction d'oxydoréduction.....	7
1.2.2 Rupture homolytique.....	7
1.3 Cas particuliers de l'oxygène.....	7
1.3.1 Interaction de l'oxygène avec la matière vivante.....	8
1.3.2 Principales espèces réactives de l'oxygène .....	9
1.3.2.1 Les espèces réactive de l'oxygène radicalaires .....	10
1.3.2.1.1 Radical superoxyde $O_2^{\cdot -}$ .....	10
1.3.2.1.2 Radical perhydroxyle $HO_2^{\cdot}$ .....	12
1.3.2.1.3 Radical hydroxyle $OH^{\cdot}$ .....	12
1.3.2.1.4 Radical peroxyde $ROO^{\cdot}$ .....	13
1.3.2.2 Les espèces réactives de l'oxygène non radicalaires .....	13
1.3.2.2.1 Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$ .....	13
1.3.2.2.2 L'oxygène singulet $^1O_2$ .....	14
1.3.3 Les espèces réactives de l'azote.....	15
1.3.3.1 L'oxyde nitrique .....	16
1.3.3.2 Le peroxy nitrite $ONOO^-$ .....	17
<b>2 Le stress oxydant</b> .....	20
2.1 Définition u stress oxydatif.....	20
2.2 Origine et conséquences du stress oxydant .....	21
2.2.1 Origine du stress oxydatif .....	21
2.2.2 Conséquences cellulaires du stress oxydatif .....	23
2.2.3 Sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène .....	24

2.2.3.1	Phagocytose.....	24
2.2.3.2	NAD(P)H oxydase .....	25
2.2.3.3	Xanthine oxydase .....	27
2.2.3.4	Enzymes de la voie arachidonique .....	29
2.2.3.4.1	Lipo-oxygénases (LOX) .....	29
2.2.3.4.2	Cyclo-oxygénases (COX) .....	30
2.2.3.5	Enzymes des organites cellulaires .....	30
2.2.3.5.1	Mitochondries .....	30
2.2.3.5.2	Lysosomes .....	34
2.2.3.5.3	Réticulum endoplasmique lisse .....	34
2.2.3.5.4	Peroxisomes .....	35
2.2.3.5.5	Noyau .....	35
2.2.4	Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène .....	35
2.2.4.1	Les rayons ultraviolets .....	36
2.2.4.2	Pollution, ozone.....	36
2.2.4.3	Fumée de tabac, alcool.....	37
2.2.4.4	Herbicides, Pesticides .....	38
2.2.4.4.1	Les xénobiotiques .....	39
2.2.4.5	Hyperoxie.....	40
2.2.4.6	Rayonnement ionisant .....	41
2.2.5	Effets du stress oxydatif sur l'organisme .....	42
2.2.5.1	Effets moléculaires .....	43
2.2.5.1.1	Altération des membranes lipidiques .....	43
2.2.5.1.2	Altération des lipoprotéines .....	44
2.2.5.1.3	Altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN) .....	45
2.2.5.1.4	Altération des protéines .....	46
2.2.5.1.5	Altération des glucides .....	47

2.2.5.2	Effets sur le système immunitaire .....	47
2.2.5.2.1	Inflammation .....	47
2.2.5.2.2	Phagocytose .....	48
<b>3</b>	<b>Stress oxydant et pathologie humaine.....</b>	<b>49</b>
3.1	Stress oxydatif et maladies cardiovasculaires .....	52
3.1.1	L'athérosclérose .....	53
3.1.1.1	Définition .....	53
3.1.1.2	Mécanismes .....	54
3.1.2	Insuffisance cardiaque .....	57
3.1.2.1	Définition .....	57
3.1.2.2	Mécanisme .....	57
3.1.3	Ischémie-reperfusion .....	60
3.1.3.1	Définition .....	60
3.1.3.2	Mécanisme .....	61
3.1.4	HTA .....	63
3.1.4.1	Définition .....	63
3.1.4.2	Mécanismes .....	64
3.2	Stress oxydatif et diabète .....	68
3.3	Stress oxydant et insuffisance rénale chronique .....	69
3.3.1	Définition.....	69
3.3.2	Mécanisme .....	70
3.4	Stress oxydant et maladies auto-immunes .....	71
3.4.1	Polyarthrite rhumatoïde .....	71
3.4.1.1	Définition .....	71
3.4.1.2	Mécanisme .....	71
3.4.2	Lupus érythémateux aigu disséminé LEAD .....	72
3.4.2.1	Définition .....	72

3.4.2.2 Mécanisme .....	72
3.5 Stress oxydant et arthrose .....	73
3.6 Stress oxydatif et Arthropathies microcristallines .....	74
3.7 Stress oxydatif et hépatopathie .....	75
3.8 Stress oxydant et maladies cancéreuses .....	77
3.8.1 Définition .....	77
3.8.2 Mécanismes .....	77
3.9 Stress oxydant et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .....	78
3.9.1 Définition .....	78
3.9.2 Mécanisme .....	78
3.10 Stress oxydant et vieillissement .....	80
3.10.1 Définition .....	80
3.10.2 Mécanismes .....	81
3.11 Stress oxydatif et pathologies pulmonaires .....	83
3.11.1 L'asthme .....	83
3.11.2 La mucoviscidose .....	83
3.11.3 La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) .....	85
3.11.3.1 Définition.....	85
3.11.3.2 Mécanisme .....	85
3.12 Stress oxydatif et l'inflammation.....	89
3.12.1 Définition.....	89
3.12.1 Mécanisme .....	89
3.13 Stress oxydatif et prééclampsie .....	91
3.14 Stress oxydatif et SARS-Cov 2 .....	93
3.15 Stress oxydatif et maladies neurodégénératives .....	96
3.15.1 Le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer .....	97
3.15.1.1 Définition.....	97

3.15.1.2	Mécanisme .....	97
3.15.2	Stress oxydatif et sclérose latérale amyotrophique .....	98
3.15.2.1	Définition .....	98
3.15.2.2	Mécanisme .....	98
<b>4</b>	<b>Les antioxydants</b> .....	<b>100</b>
4.1	Définition des antioxydants .....	101
4.2	Classification des antioxydants .....	102
4.3	Les antioxydants endogènes .....	103
4.3.1	Les systèmes de défense enzymatiques des radicaux libres .....	103
4.3.1.1	Superoxydes dismutases .....	103
4.3.1.2	Les glutathion peroxydases (GPxs) .....	104
4.3.1.3	Le système thiorédoxine-Peroxyredoxine (TRX-PRX).....	105
4.3.1.4	Catalase CAT .....	107
4.3.2	Les antioxydants non enzymatiques .....	107
4.3.2.1	Le glutathion et les protéines-thiols.....	108
4.3.2.2	Le Coenzyme Q10 .....	109
4.3.2.3	L'acide urique.....	110
4.3.2.4	La bilirubine .....	111
4.3.2.5	La ferritinémie .....	111
4.3.2.6	Hormones sexuelles (Oestrogènes) .....	111
4.4	Les antioxydants exogènes .....	112
4.4.1	Les polyphénols .....	112
4.4.1.1	Les acides phénoliques .....	112
4.4.1.2	Les flavonoïdes.....	113
4.4.1.3	Les stilbènes .....	114
4.4.1.4	Les lignanes.....	115
4.4.2	Les vitamines .....	116

4.4.2.1	La Vitamine C .....	116
4.4.2.2	Vitamine E (tocophérol, tocotriénol) .....	117
4.4.2.3	Les caroténoïdes .....	118
4.4.3	Les oligoéléments .....	119
4.4.3.1	Le sélénium .....	119
4.4.3.2	Le cuivre.....	119
4.4.3.3	Le zinc.....	120
4.4.3.4	Le manganèse .....	121
4.4.4	Terpénoïdes.....	121
<b>5</b>	<b>Etudes et applications.....</b>	<b>124</b>
5.1	Etudes .....	124
5.1.1	SU.VI.MAX : SUplémentation en VIamines et Minéraux Anti-oXydants .....	124
5.1.2	SU.VI.MAX 2.....	125
5.1.3	Méta-analyse .....	125
5.2	Utilisation en médecine humaine.....	126
5.2.1	La PUVAthérapie.....	126
5.2.2	Les veinotoniques.....	126
5.2.3	Les topiques .....	127
5.2.4	Prévention dans le phénomène d'ischémie-reperfusion .....	128
5.2.5	Prévention des maladies cardiovasculaires.....	129
5.2.6	Les suppléments vitaminiques .....	130
<b>Conclusion</b>	.....	<b>131</b>
<b>Résumés</b>	.....	<b>133</b>
<b>Références bibliographiques</b>	.....	<b>137</b>



# **Introduction**

L'atmosphère de la Terre a été enrichie en oxygène grâce à l'activité photosynthétique des cyanobactéries, il y a environ 2,3 milliards d'années. Ce fait est appelé "Grand événement d'oxydation".

L'O<sub>2</sub> est un élément crucial qui joue un rôle d'accepteur final d'électron dans la mitochondrie pour produire de l'ATP.

Les propriétés oxydantes de l'oxygène font que ce dernier présente un comportement conflictuel en ce sens. Tout en étant essentiel à la vie il peut également aggraver les dommages cellulaires par différents événements oxydatifs.

Les cellules aérobies nécessitent la présence constante de l'oxygène pour le maintien de la vie aérobie, mais au même temps il peut devenir hautement toxique : c'est le paradoxe de l'oxygène, il en résulte une production continue de dérivés appelés les espèces réactives de l'oxygène(ERO), qui sont produites par les organismes aérobies au cours de la respiration mitochondriale et de la phagocytose, et qui sont impliquées dans la formation d'une diversité de sous-produits appelés les radicaux libres(RL).

Un RL est une espèce chimique, molécule, morceau de molécule ou simple atome, ayant la capacité d'exister indépendamment, et qui contient un ou plusieurs électrons non appariés dans une orbitale.

Ils sont produits en continu au cours de l'utilisation normale de l'oxygène, comme dans la respiration et certaines fonctions immunitaires à médiation cellulaire, mais ils peuvent également être générés par des sources exogènes tels que les pesticides, les polluants environnementaux, les gaz d'échappement des automobiles, la fumée de cigarette, les radiations ionisantes, les polluants atmosphériques.

Quand le taux de RL devient trop élevé, soit en raison de leur surproduction, soit en raison d'une faible capacité antioxydante, le résultat de ce déséquilibre conduit au stress oxydatif (SO) qui peut entraîner des altérations moléculaires et cellulaires notamment au niveau des lipides et de l'ADN qui sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres.

Les ERO, y compris le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ) et l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), se sont avérées délétères pour diverses molécules physiologiquement importantes, notamment les protéines, les lipides et l'ADN.  $OH^\bullet$  et  $O_2^{\bullet-}$  sont des radicaux libres, ce qui signifie qu'ils ont au moins un électron non apparié.  $H_2O_2$  n'est pas un radical mais joue un rôle important dans les processus oxydatifs. De plus, l'oxyde nitrique ( $NO^\bullet$ ) peut interagir avec  $O_2^{\bullet-}$ , formant du peroxynitrite ( $ONOO^-$ ). L' $ONOO^-$  réagit avec les protéines cellulaires générant de la nitrotyrosine, un produit final des dommages oxydatifs.

Le stress oxydant est impliqué dans différentes pathologies aiguës ou chroniques telles que les pathologies cardiovasculaires, le vieillissement, le diabète, l'insuffisance rénale, certaines pathologies pulmonaires, ...

Ainsi, devant cette ambiguïté entre nécessité et danger de l'oxygène et de ses dérivés, de puissantes défenses antioxydantes ont été développées afin de contrôler ce métabolisme, on peut citer les systèmes enzymatiques y compris la superoxyde dismutases (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), ainsi que des systèmes non enzymatiques comme les vitamines C et E, les polyphénols, etc.

Les objectifs de ce travail sont :

- Rapporter l'importance du processus oxydatif dans la pathologie humaine.
- Mettre l'accent sur la place des antioxydants dans le rétablissement de l'équilibre de l'état de santé



# **Les radicaux libres**

# 1 Les radicaux libres :

## 1.1 Définition des radicaux libres

La matière vivante est faite d'atomes comprenant des éléments appartenant au noyau, et d'électron formant un nuage orbital autour de ce dernier.

Ces électrons font une rotation autour du noyau et d'eux même : appelée le spin [1].

Les radicaux libres sont des atomes, molécules ou fragment d'un atome ou d'une molécule, portant sur sa couche de valence périphérique un ou plusieurs électrons non appariés. Ils présentent une existence indépendante [2,3].

Les RL génèrent de l'énergie et tue les envahisseurs bactériens en favorisant une oxydation bénéfique, mais l'excès produit une oxydation nocive pouvant endommager les membranes cellulaires et provoquer la mort cellulaire [4].

Leur formation se produit en continu dans les cellules suite à des réactions enzymatiques et non enzymatiques.

Les réactions enzymatiques, qui servent de source de RL, comprennent celles impliquées dans la chaîne respiratoire, dans la phagocytose, dans la synthèse des prostaglandines et dans le système du cytochrome P-450. Quant aux réactions non enzymatiques de l'O<sub>2</sub>, elles peuvent se faire avec des composés organiques ainsi que celles initiées par des réactions d'ionisation [5].

Ceci va entraîner une grande réactivité avec les éléments de voisinage et donc ces RL auront une demi vie très courte : c'est un déséquilibre transitoire [4,6].

En effet pour remplir son orbitale, le RL va capter un électron pour devenir plus stable : il sera donc réduit en oxydant un autre composant (système redox)[3].

Ces électrons vont se stabiliser grâce à la formation de couple ou paire d'électrons[3].

Ce processus demande de l'énergie comme la chaleur, les radiations ionisantes (Rayons X), la lumière (surtout les UV) et la fumée de tabac.[2]

La formation des RL se fait comme suit :

1. Clivage homolytique d'une liaison covalente d'une molécule normale
2. Perte d'un seul électron d'une molécule normale
3. Ajout d'un seul électron à une molécule normale [4]

Les RL étaient centrés sur l' $O_2$  et appelés ERO mais un autre sous-groupe est détecté, appelé espèces réactives de l'azote (ERN) tels que l'oxyde nitrique ( $NO^*$ ) et le peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) [7].

Parmi les RL formés, le superoxyde ( $O_2^*$ ) est la 1ère forme radicalaire ayant la capacité d'agresser les composantes matricielles et cellulaires [6].

Beaucoup moins de 10% de l'oxygène consommé est réduit par des voies successives à un électron, ceci va entraîner la conversion de l'oxygène moléculaire en radical anion superoxyde ( $O_2^*$ ). La réaction qui suit est la réduction d'un électron avec acceptation concomitante de deux protons pour produire du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ce composé n'est pas un radical libre, mais est chimiquement plus actif que l'oxygène moléculaire en raison de son implication dans le groupe des ERO. La molécule de peroxyde d'hydrogène acceptant un électron de plus est divisée en radical hydroxyle ( $OH^*$ ) et en anion hydroxyle ( $OH^-$ ). Enfin,  $OH^*$  interagit avec un autre électron et proton, ce qui entraîne la formation d'une molécule d'eau ( $H_2O$ ) [8].

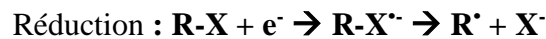
Les réactions des RL ont trois phases distinctes identifiables :

1. **Initiation** : création initiale des RL. Il s'agit généralement d'un clivage homolytique à l'aide de catalyseurs thermiques, UV ou métalliques.
2. **Propagation** : les RL sont générés et régénérés à plusieurs reprises à la suite de la réaction en chaîne.
3. **Terminaison** : deux RL réagissent l'un avec l'autre pour former un produit stable et non radical.

## 1.2 Formation des radicaux libres

### 1.2.1 Réaction d'oxydoréduction

La formation des RL possédant un seul électron libre peut se faire à partir d'une espèce radicalaire ayant subi une réaction d'oxydoréduction. Il peut y avoir alors perte ou gain d'électron.



Le signe « • » représente l'électron célibataire.

L'exemple le plus connu est la réaction de Fenton :



### 1.2.2 Rupture homolytique

La production peut se faire également par rupture homolytique d'une liaison covalente, donc deux entités ayant chacune un électron célibataire vont se former.

Une homolyse, rupture homolytique ou clivage homolytique est la rupture d'une liaison covalente en deux fragments ; chacun retenant l'un des deux électrons du doublet d'électrons liants, pour former deux radicaux.



Celle-ci intervient le plus communément en phase gazeuse ou en phase liquide pour les molécules ayant des liaisons peu polarisées.

## 1.3 Cas particuliers de l'oxygène

Au fil du temps, l'apparition de certaines enzymes a facilité la consommation de l'oxygène et la détoxification de ses métabolites.

Ces derniers sont appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) et sont plus toxiques que l'oxygène.

Les radicaux hydroxyles  $\text{OH}^\bullet$ , contrairement au radicaux superoxydes  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , ont une durée de vie très courte donc ils diffusent peu sur le lieu de production. Ainsi, Ils peuvent attaquer tous les matériaux biologiques (ADN, protéines, lipides...).

Leur action se fait comme suit :

- - en arrachant un électron :  $\text{OH}^\bullet + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$
- -en arrachant un atome d'hydrogène d'un substrat organique RH :



- -encore en s'additionnant sur les doubles liaisons  $\text{OH}^\bullet + >\text{C}=\text{C}< \rightarrow >\text{C}^\bullet-\text{C}(\text{OH})^-$  [9]

### 1.3.1 Interaction de l'oxygène avec la matière vivante

L'oxygène est un gaz indispensable à la vie, apparue parallèlement au développement de la photosynthèse. Tous les animaux, plantes et bactéries ont besoin d'oxygène pour générer de l'énergie à travers les chaînes de transport d'électrons sauf certains organismes anaérobies et aérotolérants [9].

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont un terme utilisé pour décrire une variété de molécules et de radicaux libres (espèces chimiques avec un électron non apparié) qui sont dérivés de l'oxygène moléculaire.

L'état fondamental de l'oxygène moléculaire est un bi-radical contenant deux électrons non appariés dans sa coquille (également appelé état triplet).

Puisque deux électrons individuels ont le même spin, l'oxygène ne peut réagir qu'avec un électron à la fois, de sorte que la réactivité avec deux électrons dans la liaison chimique ne soit pas très élevée. D'autre part, si l'un des deux électrons non appariés devient excité et que le spin change, l'espèce résultante (appelée oxygène singulet) deviendra un oxydant puissant, car deux électrons avec des spins opposés peuvent rapidement se coupler avec d'autres paires d'électrons, en particulier les doubles liaisons.

La réduction de l'oxygène par un électron à la fois produit des intermédiaires relativement stables. L'anion superoxyde, qui résulte de la réduction d'un électron de l'oxygène, est le précurseur de la plupart des ERO et un médiateur dans les réactions oxydatives en chaîne.

La dismutation d' $O_2^{\cdot-}$  produit du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), qui à son tour peut être entièrement réduit en eau ou partiellement réduit en radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ), l'un des oxydants les plus puissants de la nature. La formation d' $OH^{\cdot}$  est catalysée par des métaux de transition réduits, qui à leur tour peuvent être redéduits par l' $O_2^{\cdot-}$ , propageant ce processus.

De plus, l' $O_2^{\cdot-}$  peut réagir avec d'autres radicaux dont l'oxyde nitrique ( $NO^{\cdot}$ ) dans une réaction contrôlée par la vitesse de diffusion des deux radicaux. Le produit, le peroxyde nitrite, est également un oxydant très puissant[10].

<b>Radicaux libres (RL)</b>	<b>Espèces réactives non radicalaires</b>
Anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )	Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )
Hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ )	Acide hypochlorique (HClO)
Hydroperoxyde ( $HO_2^{\cdot}$ )	Ozone ( $O_3$ )
Peroxyde ( $RO_2^{\cdot}$ )	Oxygène singulet ( $^1O_2$ )
Alcoxyde ( $RO^{\cdot}$ )	Hydroperoxyde (ROOH)
	Peroxyde nitrite ( $ONOO^-$ )

**Tableau I:** les principales espèces réactives

### 1.3.2 Principales espèces réactives de l'oxygène

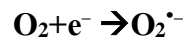
Les ERO comprennent l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ), le radical peroxyde ( $RO_2^{\cdot}$ ), le radical alcoxyde ( $RO^{\cdot}$ ), le radical hydroperoxyde ( $HO_2^{\cdot}$ ), l'acide hypochloreux (HClO) et l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ).

Nombreux sont les aspects négatifs des ERO, mais elles participent également à des

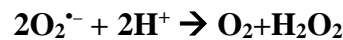
fonctions essentielles, y compris la signalisation redox et la destruction des bactéries par les neutrophiles et les macrophages.

La plupart des travaux sur les ERO ont porté sur le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle, qui se forment comme suit :

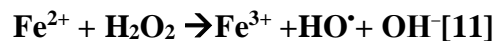
- La réduction à un électron de l'oxygène entraîne la formation de superoxyde :



- La dismutation de deux molécules de superoxyde donne du peroxyde d'hydrogène et de l'oxygène :



- L'oxydation du fer ferrique par le peroxyde d'hydrogène donne le radical hydroxyle et l'anion hydroxyde :



### **1.3.2.1 Les espèces réactive de l'oxygène radicalaires**

#### **1.3.2.1.1 Radical superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$**

Le superoxyde est la principale ERO générée par les cellules respiratoires. L'oxygène moléculaire (dioxygène) forme le radical anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) lorsqu'il reçoit un électron.

Les  $\text{O}_2^{\cdot-}$  sont produits en quantité importante principalement dans la chaîne de transport d'électrons mitochondriale pendant la génération de l'ATP [7].

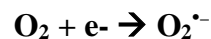
Cette réaction se fait essentiellement de façon énergétique :

- La NADPH oxydase, lors de la phagocytose ;
- La cytochrome oxydase mitochondriale, au cours la respiration cellulaire ;
- La xanthine oxydase et le cytochrome P450, dans les phénomènes de détoxification ;
- Les corticosurrénales, lors du métabolisme de certaines molécules étrangères

L'O<sub>2</sub><sup>-</sup> est initialement produit dans les mitochondries par la xanthine oxydase, la lipo-oxygénase, la cyclo-oxygénase ou l'oxydase dépendante du NADPH.

Les enzymes, en particuliers la superoxyde dismutase (SOD), aident à protéger les cellules contre la toxicité potentiel du radical superoxyde.

Le radical superoxyde est le principal RL généré à la suite d'une réduction monovalente d'oxygène et de l'ajout d'un électron par des processus enzymatique, une auto-oxydation ou des transferts d'électron non enzymatique :



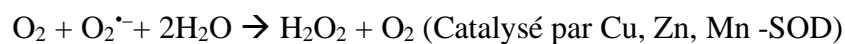
Ces radicaux superoxydes sont considérés comme des ERO primaires et peuvent produire des ERO secondaires par interaction avec d'autres molécules, directement ou indirectement par des réactions enzymatiques ou catalysées par des enzymes. En fonction de l'environnement et du pH, le radical superoxyde peut exister sous forme d'hydroperoxyde à faible pH.

Le radicaux superoxyde est un réducteur plus puissant que l'oxydant. En tant qu'agent réducteur, l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> réagit avec les complexes de fer tel le cytochrome et réduit Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> :



En tant qu'oxydant, l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> peut oxyder les ions des métaux de transition (Cu<sup>3+</sup>, Fe<sup>4+</sup> et Mn<sup>3+</sup>), la dopamine, l'adrénaline, ou l'ascorbate, conduisant à la formation de peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Les radicaux superoxydes réagissent avec un autre radical superoxyde dans une réaction de dismutation, dans laquelle un radical est oxydé en oxygène tandis que l'autre est réduit en peroxyde d'hydrogène :

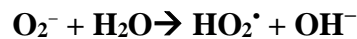


La principale toxicité de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> est associée à sa capacité à déclencher des réactions oxydatives en chaîne, suivies de la génération d'autres métabolites réactifs tels que le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'oxygène singulet ou le peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) [2]

### 1.3.2.1.2 Radical perhydroxyle HO<sub>2</sub><sup>•</sup>

Le radical perhydroxyle est obtenu après protonation du radical superoxyde en milieu Ph<4,8.

Il est beaucoup plus liposoluble que ce dernier, mais en milieu aqueux sa disproportion est beaucoup plus rapide que celle de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Cette réactivité est due au fait que le potentiel redox standard ainsi que ses constantes de vitesse sont plus élevés, notamment par rapport aux acides gras polyinsaturés AGPI (acide linoléique, acide linoléique et acide arachidonique).



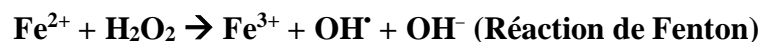
### 1.3.2.1.3 Radical hydroxyle OH<sup>•</sup>

Les radicaux hydroxyles sont définis comme la forme neutre de l'ion hydroxyde possédant une réactivité très élevée qui en fait un radical très délétère. Il s'agit du radical le plus toxique et il n'a pas de rôle physiologique connu.

Ils réagissent ainsi de manière agressive avec des molécules organiques et inorganiques et peuvent causer des dommages plus graves à la cellule que tout autre RL.

OH<sup>•</sup> est créé dans la réaction de Fenton en tant que résultat d'interactions entre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et des ions métalliques (Fe<sup>2+</sup> ou Cu<sup>+</sup>) souvent liés sous des formes complexes avec différentes protéines telles que la ferritine ou la céruléoplasmine.

Dans des conditions de stress, un excès d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> peut libérer ces ions métalliques à partir de leurs complexes respectifs. OH<sup>•</sup> peut également être créé par la réaction de Haber Weiss comportant des interactions l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :



D'autres sources d'OH<sup>•</sup> sont également connues, telles que les réactions avec l'acide hypochloreux, les quinones et les semiquinones.

Les radicaux hydroxyles sont particulièrement dangereux en raison de leur capacité à réduire les liaisons disulfures dans les protéines, en particulier le fibrinogène, ce qui entraîne leur dépliage et leur repliement brouillé en configurations spatiales anormales.

Les conséquences de telles réactions peuvent se traduire par de nombreux troubles, tels que l'athérosclérose, le cancer et des pathologies neurologiques [2, 3,7].

#### **1.3.2.1.4 Radical peroxyde ROO<sup>•</sup> :**

Le radical peroxyde (ROO<sup>•</sup>) a une durée de vie relativement longue avec une longueur considérable du chemin de diffusion dans les systèmes biologiques. Il peut être généré dans le processus de peroxydation des lipides, qui est initié par l'abstraction d'un atome H des acides gras polyinsaturés (AGPI).

OH<sup>•</sup> est capable de démarrer cette séquence de réaction. D'autres produits générés lors de la peroxydation des lipides sont les radicaux alcoyles (RO<sup>•</sup>) et les hydroperoxydes organiques (ROOH).

Ces derniers peuvent se réarranger en intermédiaires endo-peroxydes, qui sont clivés pour donner des aldéhydes. La réaction des aldéhydes avec les groupes amines des protéines a été discutée comme un mécanisme impliqué dans la modification de la partie protéique des lipoprotéines[12].

### **1.3.2.2 Les espèces réactives de l'oxygène non radicalaires**

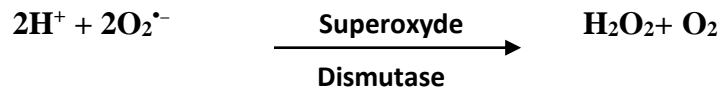
#### **1.3.2.2.1 Peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Le peroxyde d'hydrogène est un produit à deux électrons de la réduction de l'oxygène qui est capable de participer à la transduction du signal, à la prolifération cellulaire, à la différenciation et à la réponse au stress.

Les microsomes sont responsables de la concentration de 80% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produit in vivo sur les sites d'hyperoxie. Quant aux peroxysomes, ils sont connus pour produire du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais pas du O<sub>2</sub><sup>-•</sup>, dans des conditions physiologiques.

Bien que le foie soit le principal organe où la contribution peroxysomale à la production globale de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est significative, d'autres organes qui contiennent des peroxysomes sont également exposés à ces mécanismes générateurs du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'oxydation peroxysomale des acides gras a récemment été reconnue comme une source potentiellement importante de production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en raison d'une famine prolongée. [13]

C'est aussi un produit de la réaction de dismutation des radicaux superoxyde, il peut également être produit par d'autres enzymes telles que la xanthine, la glucose monoamine et les D-aminoacides oxydases, ou pendant l'oxydation de l'ascorbate et du polyphénol.



Ils ne sont pas vraiment des radicaux libres mais contiennent des électrons. Ils sont donc considérés comme des ERO en raison de leur capacité à réagir avec les biomolécules et à être nocifs pour les cellules.

De plus, leur forte solubilité en solution aqueuse les rend facilement pénétrables dans les membranes biologiques leur conférant des propriétés très délétères. L'enzyme catalase se trouve également dans le peroxyosome et aide à décomposer  $\text{H}_2\text{O}_2$ , maintenant ainsi un équilibre homéostatique. Une perturbation de cet équilibre peut conduire à une dégradation directe des protéines de l'hème par  $\text{H}_2\text{O}_2$ , à la libération de fer, à l'inactivation des enzymes et à l'oxydation de l'ADN, des lipides, des groupes -SH des protéines et des cétoacides. Le  $\text{H}_2\text{O}_2$  sert également de source pour des espèces plus toxiques telles que l'OH et l'HClO.[7]

Le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) est un produit plus stable que les radicaux superoxydes, c'est pourquoi il diffuse très facilement l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. C'est un oxydant très puissant capable d'accepter deux électrons supplémentaires. Il est potentiellement toxique pour la cellule et il est utilisé par la myélo-peroxydase (MPO) pour produire de l'hypochlorite qui permet de tuer les micro-organismes pathogènes.

#### 1.3.2.2.2 L'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ :

L'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ) n'est pas un radical mais une ERO, responsable des dommages cutanés induits par l'irradiation ultraviolette et de l'effet anticancéreux cytotoxique en thérapie photodynamique.

Il provoque un processus cytotoxique dans les cellules tumorales en thérapie photodynamique et en photo-vieillessement cutané. Malgré ses rôles importants, les effets biologiques de  $^1\text{O}_2$  ne sont pas entièrement compris.

L'oxygène singulet est le nom commun utilisé pour la forme diamagnétique de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ), qui est moins stable que l'oxygène triplet normal.

C'est une autre ERO non radical, qui a suggéré de se former in vivo dans un tissu exposé à la lumière. Sa demi-vie a été estimée à 6-10 secondes selon la nature de la matrice environnante. L'oxygène singulet peut réagir avec plusieurs composants cellulaires, sa préférence pour réagir avec des doubles liaisons conjuguées est très élevée, et par conséquent il attaque préférentiellement les acides gras polyinsaturés (AGPI) ou la guanine dans les bases d'ADN des cellules. De plus, il peut interagir avec d'autres molécules soit en transférant son énergie d'excitation, soit en se combinant chimiquement[12].

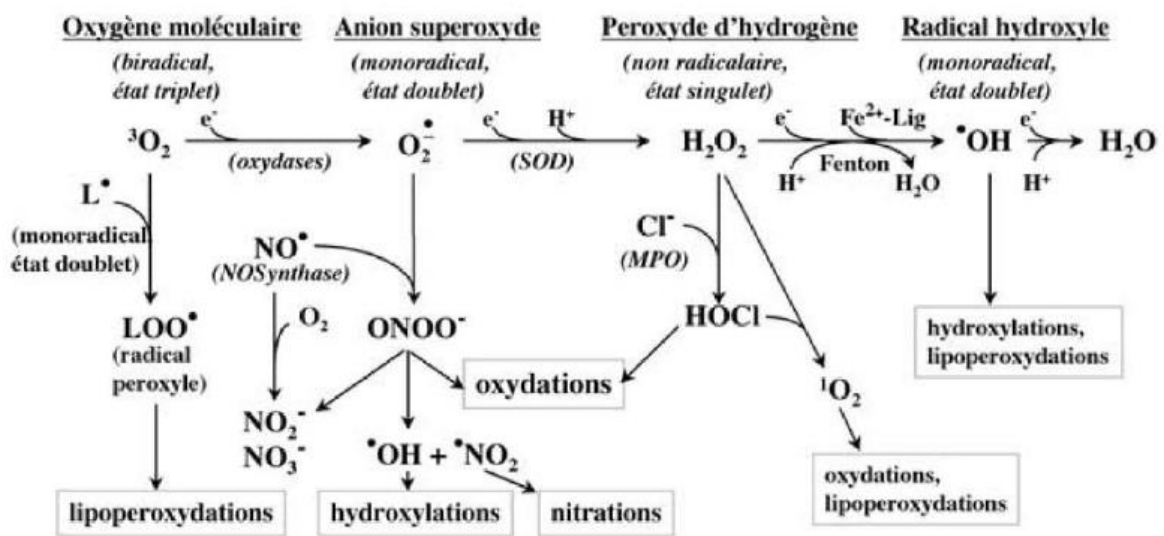


Figure 1: les principales espèces réactives de l'oxygène

### 1.3.3 Les espèces réactives de l'azote

Les espèces azotées réactives (ERN) sont des radicaux libres contenant de l'azote qui possèdent une capacité oxydante élevée, et donc impliquées dans la promotion du stress oxydatif.

Elles sont la plupart du temps classées comme faisant partie des espèces réactives de l'oxygène (ERO), mais le terme d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ERON) a également été utilisé dans la littérature.

Les principales ERO comprennent des radicaux, à savoir l'oxyde nitrique (NO<sup>•</sup>) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) ainsi que des non-radicaux tels que le peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>).

### **1.3.3.1 L'oxyde nitrique :**

L'oxyde nitrique (NO<sup>•</sup>) est une petite molécule qui contient un électron non apparié sur l'anti-liaison, donc c'est un radical.

En 1992, le NO<sup>•</sup> a été réclaté "molécule de l'année" dans le magazine scientifique en raison de ses propriétés extraordinaires. Il est soluble dans les milieux aqueux et lipidiques, une propriété qui lui permet de se diffuser facilement à travers le cytoplasme et les membranes plasmiques. Il a une demi-vie de quelques secondes seulement en milieu aqueux et une plus grande stabilité dans un environnement à faible concentration en oxygène (demi-vie de plus de 15 secondes).

En milieu extracellulaire, le NO<sup>•</sup> réagit avec l'oxygène et l'eau pour former des anions de nitrate et de nitrite.

Le NO<sup>•</sup> est généré dans les tissus biologiques par un processus étroitement régulé par l'oxyde nitrique synthase (NOS) spécifique qui existe sous trois isoformes : les NOS neuronales (nNOS), les NOS inductibles (iNOS) et les NOS endothéliales (eNOS).

Ces enzymes métabolisent la L-arginine en L-citrulline avec formation de NO<sup>•</sup> par une réaction d'oxydation à cinq électrons, mais de nombreux tissus expriment une ou plusieurs de ces isoformes. Alors que les NOS neuronales et endothéliales sont exprimées de manière constitutive et que leur activité est régulée par la concentration intracellulaire de calcium, l'isoforme NOS inductible est exprimée de manière induite dans les macrophages suite à la stimulation par les lipopolysaccharides, les cytokines et d'autres agents. [14]

L'expression de la « iNOS » est régulée au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel par des voies de signalisation impliquant le facteur de transcription NF-κB redox-dépendant ou les protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK) [15–17].

Le NO<sup>•</sup> agit en tant que messagers secondaires contrôlant diverses fonctions physiologiques telles que la neurotransmission, la régulation de la pression sanguine, le mécanisme de défense, la relaxation des muscles lisses et la régulation immunitaire. [18]

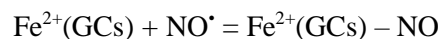
La régulation du tonus vasculaire par la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) est unique. On sait que l'enzyme guanylate cyclase soluble (GCs) est activée à la fois par le peroxyde d'hydrogène et le NO<sup>•</sup>. La guanylate cyclase appartient à la famille des protéines hémiques hétérodimériques et catalyse la formation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), qui est utilisée comme amplificateur intracellulaire et messenger secondaire dans une variété de réponses physiologiques.

Le NO<sup>•</sup> se lie au Fe<sup>2+</sup> - groupe de l'hème dans la GCs -, ce qui entraîne un changement de conformation du Fe<sup>2+</sup> qui active l'enzyme. Son produit, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), module la fonction des protéines kinases, des canaux ioniques et d'autres cibles physiologiquement importantes, les plus pertinentes étant la régulation du tonus des muscles lisses et l'inhibition de l'adhésion des plaquettes.

Au cours du processus inflammatoire, les cellules du système immunitaire produisent à la fois de l'oxyde nitrique et du superoxyde par explosion oxydative. Dans ces conditions, l'oxyde nitrique et l'anion superoxyde peuvent réagir ensemble pour produire des quantités importantes d'une molécule beaucoup plus active sur le plan de l'oxydation, l'anion peroxyde nitrite (ONOO<sup>-</sup>), qui est un puissant agent oxydant pouvant provoquer la fragmentation de l'ADN et l'oxydation des lipides.

La toxicité du NO<sup>•</sup> est principalement liée à sa capacité à se combiner aux anions superoxydes. [19]

Le NO<sup>•</sup> se lie aussi facilement à certains ions de métaux de transition : en fait, de nombreux effets physiologiques du NO sont exprimés par sa liaison initiale à 2Fe<sup>2+</sup> Groupe de l'hème dans l'enzyme guanylate cyclase soluble (GCs).



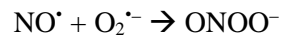
Le NO<sup>•</sup> pourrait réagir directement avec les biomolécules ou se combiner avec O<sub>2</sub><sup>•-</sup> pour former du peroxyde nitrite (ONOO<sup>-</sup>)[7]

### **1.3.3.2 Le peroxyde nitrite ONOO<sup>-</sup>**

Le peroxyde nitrite (ONOO<sup>-</sup>) est l'une des principales espèces réactives de l'azote. Elle peut se stabiliser pour provoquer des lésions des cellules neuronales. Il a été suggéré qu'il contribue à la pathogénèse de la neurodégénérescence.

D'autre part, l'anion peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) est un oxydant puissant relativement éphémère dont la demi-vie est d'environ 1 s dans des conditions physiologiques. Il est très diffusible à travers les membranes cellulaires.

C'est une espèce oxydante et nitrosante puissante qui peut être générée par la réaction bi-radicalaire de l'oxyde nitrique et du superoxyde à un taux de diffusion limité.



Le radical peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) est un agent cytotoxique ayant de fortes propriétés oxydantes à l'égard de divers aliments et constituants cellulaires, notamment les lipides, les sulfhydryles, les acides aminés et les nucléotides.

Ils peuvent provoquer la mort cellulaire, la peroxydation des lipides, la carcinogénèse et le vieillissement. Ces radicaux sont générés *in vivo* par les cellules endothéliales, les neutrophiles et les macrophages. [20]

C'est une espèce relativement stable par rapport aux autres radicaux libres, mais dès qu'elle subit une protonation, elle donne de l'acide peroxy-nitrique ( $\text{ONOOH}$ ) très réactif, qui se décompose avec une très courte demi-vie (1,9 s) à 37 °C pour former divers cytotoxiques. Il peut induire la peroxydation des lipides, l'oxydation des groupes thiol (-SH) sur les protéines, la nitration de la tyrosine, et aussi des réactions de nitrosation, qui affectent le métabolisme cellulaire et la transduction des signaux. Elle peut finalement contribuer à la lésion des tissus et des cellules avec la rupture des brins d'ADN et la mort des cellules apoptotiques. Sa formation excessive peut également être impliquée dans plusieurs maladies humaines telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer, l'arthrite rhumatoïde et l'athérosclérose.[12]



# **Le stress oxydant**

## 2 Le stress oxydant

### 2.1 Définition du stress oxydatif

En 1991, Sies avait défini la notion de stress oxydant (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, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante.

Plusieurs facteurs ont été incriminés : le tabagisme, une consommation exhaustive d'alcool, la contraception, La pollution, l'exposition excessive au soleil ou à des radiations sans protection, le sport de haut niveau et l'inflammation chronique sont, par exemple, autant de sources de production d'ERO. [21]

Une alimentation pauvre en fruits et légumes -où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires- favorise une baisse de la capacité antioxydante. Le SO 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.

Un organisme vivant est un système bien sophistiqué dans lequel les RL agissent sous un contrôle strict et uniquement à des endroits précis.

Le système complexe de l'organisme destiné à le protéger contre les effets toxiques des métabolites réactifs reconnaît facilement les molécules endommagées quand les radicaux libres (RL) sont générés ou ont causé des dommages et réagit rapidement pour éliminer toutes les structures qui ont été modifiées. Cependant, si l'un des mécanismes de protection de l'organisme contre les RL échoue, leur action devient incontrôlable, causant des dommages aux molécules et aux cellules, entraînant ainsi la mort de l'organisme.

En cas de déséquilibre entre la production et / ou la concentration de RL (ERO / ERN) et les systèmes de défense antioxydants, les premiers seront produits à des niveaux plus élevés conduisant au SO et / ou au stress nitrosatif (SN) [2].

Vu que la réactivité des RL est élevée, leurs cibles comprennent toutes les classes importantes de molécules biologiques, à savoir les protéines, les lipides, les lipoprotéines, les glucides et les acides nucléiques. L'impact du SO ou SN dépend du type d'oxydant, de l'emplacement et de l'intensité de sa production, de la composition et les activités des antioxydants pertinents, et la capacité des systèmes de réparation[2].

## 2.2 Origine et conséquences du stress oxydant

### 2.2.1 Origine du stress oxydatif :

La concentration des radicaux libres oxygénés (RLO) est déterminée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par divers composés et enzymes antioxydants. Cet état d'équilibre est la condition clé pour maintenir la fonction cellulaire et tissulaire normale. Les sources métaboliques produisant les RLO sont nombreuses : chaîne respiratoire mitochondriale, cytochromes P-450, activité de la NADPH oxydase, MPO, NO synthase, xanthine oxydase.

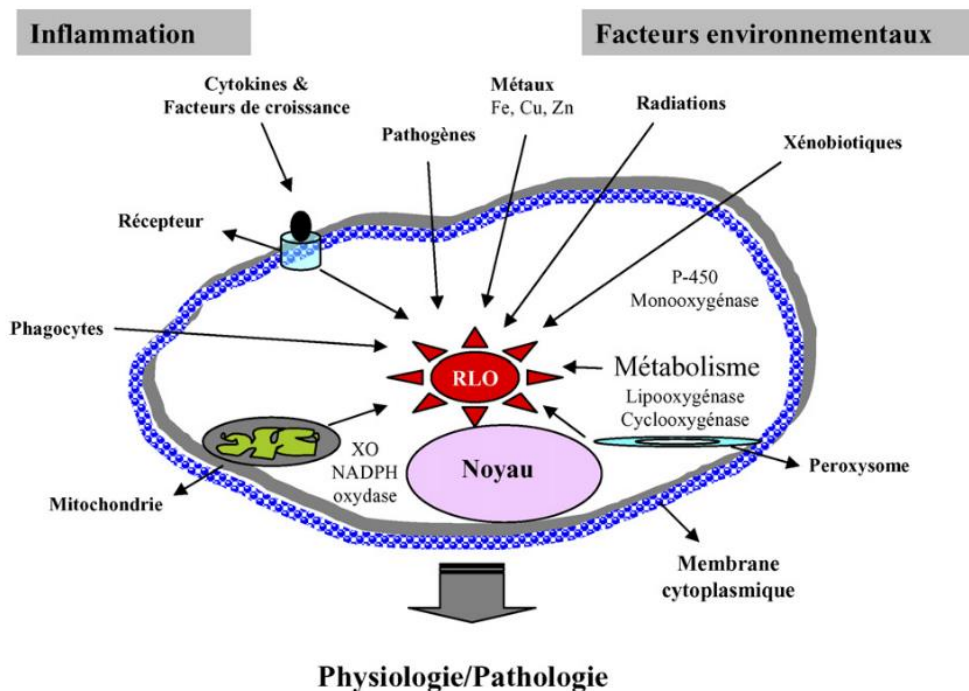
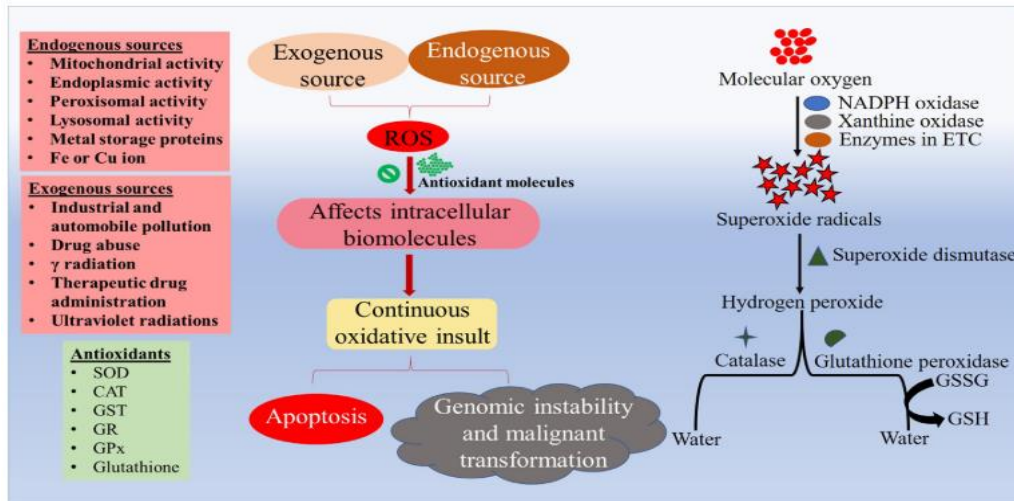


Figure 2: Différentes sources des espèces réactives de l'oxygène

**Sources endogènes :** Dans diverses réactions biochimiques, l'activité de différentes enzymes telles que les oxydases NADPH, la xanthine oxydase, la cyclooxygénase, la lipoxygénase et d'autres ions libres (comme le fer et le cuivre) contribuent à la production de ERO. Le fonctionnement de la chaîne de transport des électrons mitochondriaux contribue principalement à la production intracellulaire de superoxyde. Les peroxysomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmique et d'autres organites cellulaires qui ont besoin d'oxygène pour leur activité contribuent également au pool intracellulaire des ERO. En outre, l'activité cellulaire impliquant des réponses immunitaires comme l'activation des macrophages et la production de cytokines génère différents radicaux réactifs, dont le superoxyde, l'oxyde nitrique, le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène.

**Sources exogènes :** Outre plusieurs inducteurs endogènes des ERO, il existe un certain nombre de voies de génération d'ERO dans lesquelles certaines sources externes, notamment la pollution de l'environnement et l'exposition aux drogues, jouent un rôle majeur. Le rayonnement ultraviolet, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le rayonnement  $\gamma$  sont les principales sources exogènes de ERO intracellulaires. L'ingestion thérapeutique de différents médicaments comme le cisplatine, le doxorubicine, le paclitaxel, la metformine, l'atorvastatine et d'autres contribuent également à l'augmentation des ERO intracellulaires.

L'exposition à différents inducteurs de ERO exogènes réagit avec différentes biomolécules intracellulaires, ce qui entraîne une génotoxicité et plusieurs autres conditions physiopathologiques, y compris le cancer [13].



**Figure 3:** Les différentes sources de ERO et leur devenir intracellulaire. Une représentation schématique des différentes sources exogènes et endogènes de ERO et de leur effet sur le devenir cellulaire lors de l'accumulation. Le panneau de droite représente les antioxydants intracellulaires les plus prédominant.

### 2.2.2 Conséquences cellulaires du stress oxydatif :

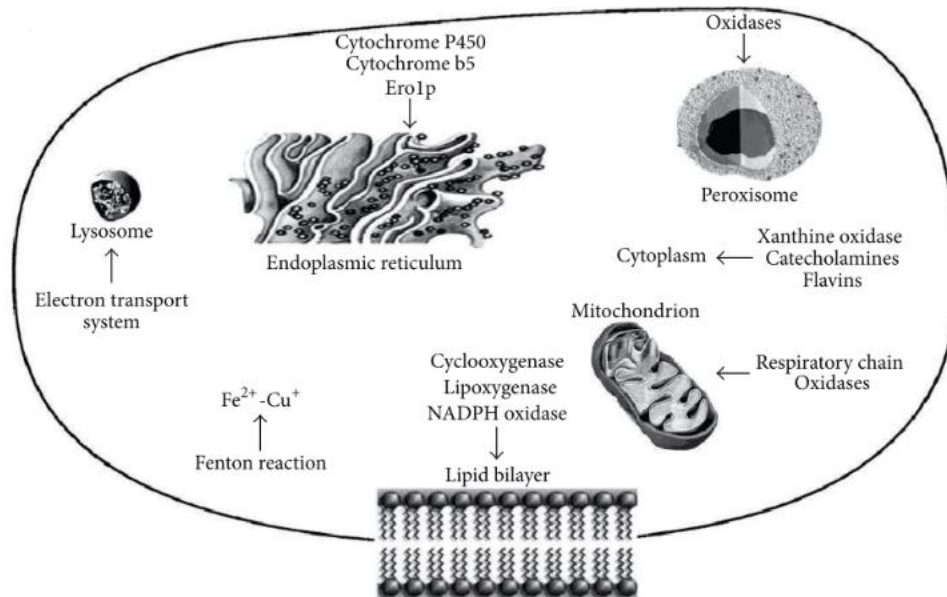
Selon la dose et le type cellulaire, les résultats du stress oxydant seront très variables. Des stress de faible niveau accroîtront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens rendront l'apoptose plus facile, alors que des stress importants vont provoquer une nécrose et des dommages violents, déstabiliseront la membrane conduisant à des lyses instantanées.

A la suite d'un stress oxydatif d'autres désorganisations biologiques surviennent :

- Une diminution de la fluidité des membranes,
- Des anomalies de récepteurs,
- Une baisse de la sensibilité à l'insuline,
- Une perturbation de l'immunité cellulaire, fibrose,
- Un stockage de lipides,
- Et une hypotrophie musculaire, allant jusqu'à la mort neuronale ou la survenue de mutations.

Plusieurs anomalies pathologiques sont également la conséquence du stress oxydant : mutations, carcinogénèse, dystrophies fœtales, dépôts de protéines anormales et de lipides oxydés, fibrose, apparition d'auto-anticorps, immunodépression.[22]

### 2.2.3 Sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène



**Figure 4** : Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygènes

#### 2.2.3.1 Phagocytose

Lorsqu'un antigène réussit à passer à travers les barrières naturelles de l'organisme, le système immunitaire s'active pour défendre l'organisme.

En premier lieu, une réponse immédiate et non spécifique s'installe initialement de façon rapide et agit localement.

Il s'agit de la phagocytose, permettant l'ingestion et l'élimination de ces particules étrangères, à savoir les bactéries, les débris cellulaires ou les cellules mourantes.

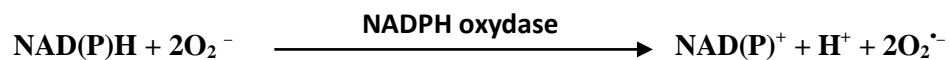
Elle comprend des leucocytes et surtout des macrophages. Les PNN qui circulent sont recrutés par chimiotactisme sur le lieu d'agression.

Les micro-organismes sont alors engloutis puis digérés par des enzymes digestives. Un autre mécanisme collabore : c'est la dégranulation indépendante de l'oxygène qui permet l'introduction de substances bactéricides dans le phagosome.[23]

### 2.2.3.2 NAD(P)H oxydase :

Le complexe NADPH oxydase a été initialement identifié dans les phagocytes, où il joue un rôle essentiel dans la défense non spécifique de l'hôte contre les organismes microbiens.

L'enzyme phagocytaire est normalement quiescente, mais elle est activée pendant la poussée oxydative des neutrophiles pour générer de grandes quantités d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>[17]



**Figure 5:** Réduction mono-électronique de l'oxygène par la NAD(P)H oxydase.

Une source biologique bien connue de radicaux libres est constituée par les cellules phagocytaires activées (par exemple les neutrophiles et les monocytes).

Lorsqu'elles sont activées pour commencer la phagocytose (bien que la phagocytose elle-même ne doive pas nécessairement se produire), ces cellules présentent une augmentation marquée de la consommation d'oxygène. Cette "explosion oxydative" (ou explosion respiratoire) des phagocytes activés a été démontrée par Babior et al. (1973) comme impliquant la réduction rapide de l'oxygène à O<sub>2</sub><sup>•-</sup>.

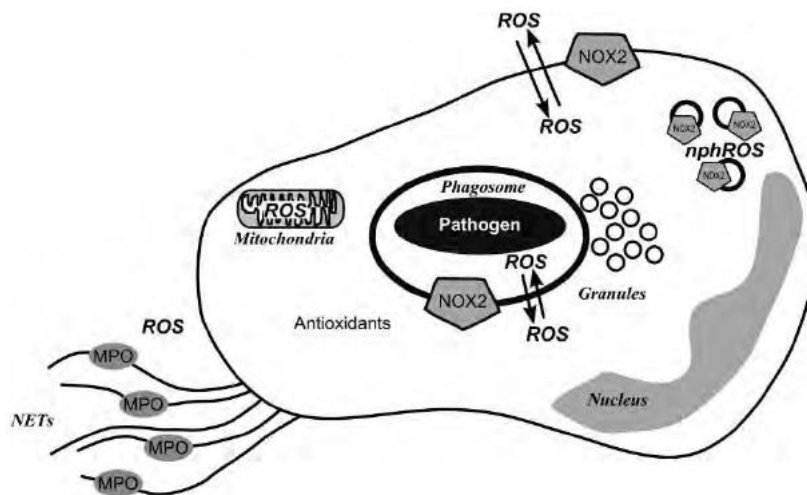
Des travaux ultérieurs ont montré que cette réaction est catalysée par une NADPH oxydase liée à la membrane plasmique avec production extracellulaire de grandes quantités de ERO.[24]

C'est un complexe multimérique ayant une structure similaire, mais non identique selon qu'il s'agit de cellules phagocytaires ou de cellules non phagocytaires. La NAD(P)H oxydase est présente de façon constitutionnelle dans toutes les cellules sous une forme inactive dans les phagocytes quiescents, et sous une forme active dans les autres types cellulaires puisque une activité basale peut être retrouvée dans ces cellules. La classification actuelle décrit une famille de NAD(P)H oxydases, dénommée NOX, composée de sept membres : NOX1 à NOX5, DUOX1 et DUOX2 qui diffèrent par leur localisation tissulaire. La première structure décrite a été celle de la NAD(P)H oxydase des polynucléaires neutrophiles. Dans les cellules au repos, ses sous-unités principales sont présentes dans deux compartiments cellulaires distincts : la membrane cytoplasmique et le cytosol[25].

Les principales caractéristiques de l'activité de la NAD(P)H oxydase sont les suivantes :

- Dans les cellules non phagocytaires, le substrat préférentiel semble être le NADPH,  $H^+$  ;
- Son niveau d'activité est variable selon le type et l'activité de la cellule : la production d'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  de la NAD(P)H oxydase granulocytaire est plus importante que celle des cellules non phagocytaires ;
- Aucune production basale n'a été retrouvée dans les cellules phagocytaires alors qu'elle a été décrite pour les types cellulaires cités plus haut ;
- La cinétique d'activation de l'enzyme après stimulation diffère également selon les cellules : la production de  $O_2^{\cdot-}$  est tardive (quelques minutes à quelques heures) pour les cellules non phagocytaires, alors qu'elle est quasiment instantanée pour les polynucléaires neutrophiles.
- La régulation de l'activité NAD(P)H oxydase, essentiellement étudiée dans les cellules phagocytaires, s'effectue à plusieurs niveaux. Au niveau transcriptionnel, l'expression de certaines sous-unités (p91phox, p47phox...) varie selon les stades de différenciation cellulaire et, aussi, sous l'action de transmetteurs endogènes tels que l'ATP (augmentation de l'expression de p67phox), l'angiotensine (augmentation de l'expression de p67phox et p22phox) et l'endothéline-1

(augmentation de l'expression de p91phox) pour les cellules vasculaires [12]. Au niveau post-transcriptionnel, une régulation positive primordiale de la NAD(P)H oxydase est assurée par le système de la protéine kinase C (PKC) qui assure la phosphorylation de plusieurs sous-unités (p47phox, p67phox, p22phox) [13]. Les voies des MAPK et du calcium intracellulaire ainsi que l'acide arachidonique sont également impliqués. [25]

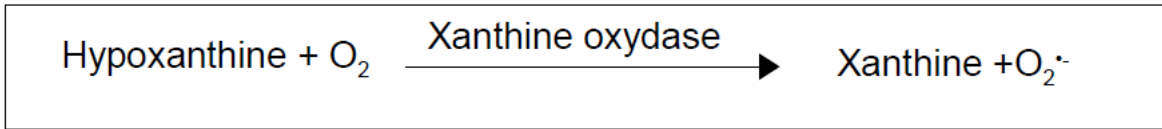


**Figure 6:** Schéma des principaux sites de production des ERO par Nox2 :

Membrane plasmique, membrane du phagocyte, organites intracellulaires non phagocytaires.

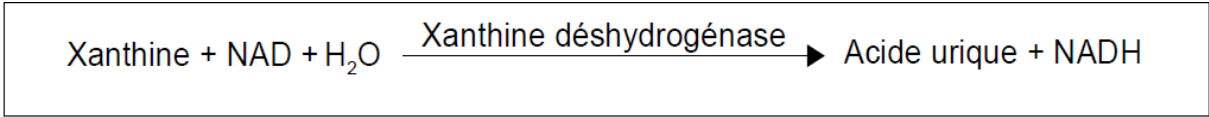
### 2.2.3.3 Xanthine oxydase

On trouve deux formes de xanthine oxydase inter-convertibles qu'on appelle aussi xanthine oxydoréductase (XOR) différente par leur structure et leur mode d'action. Elles peuvent être soit de type xanthine oxydase (XO), dépendantes de l' $O_2$ , soit de type xanthine déshydrogénase (XD), dépendantes du  $NAD^+$ . La XOR est une enzyme cytosolique qui déclenche l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et la réduction de  $O_2$  en  $O_2^{\cdot-}$  selon la réaction Formation de l'anion superoxyde par l'acssion de la xanthine oxydase [1]. Puis la xanthine est oxydée par la XD en acide urique selon la réaction :



**Figure 7:** Production de l'anion superoxyde par l'action de la xanthine oxydase.

La xanthine est ensuite oxydée par la XD en acide urique selon la réaction :

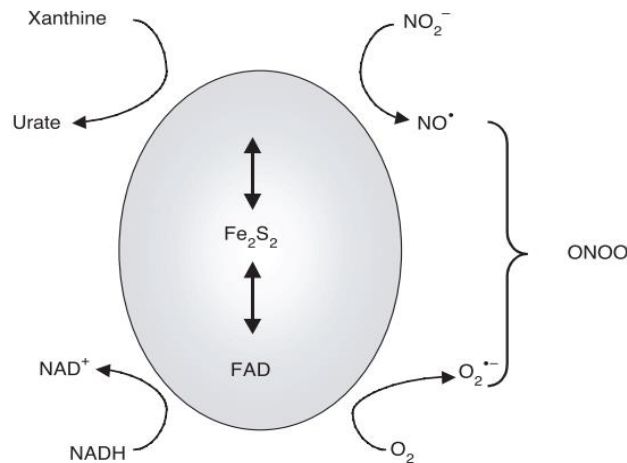


**Figure 8:** Formation d'acide urique par l'action de la xanthine déshydrogénase.

L' $\text{O}_2^{\bullet -}$  résulte de l'activité de la XO à l'origine d'autres ERO et ERN et celle de XD qui est à l'origine d'acide urique connu être un piègeur puissant des RL.

L'inter-convertibilité OX/DX donne à ce système enzymatique le pouvoir d'être un important régulateur du potentiel redox cellulaire. Dans toutes les situations, la réduction de l' $\text{O}_2$  par la XR ou la XH permet la production de  $\text{O}_2^{\bullet -}$ , pris en charge dans un deuxième temps par la superoxyde dismutase cytosolique et permet la formation de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , responsable à son tour de la production de radicaux hydroxyle, ou neutralisé par la catalase.

D'une autre part, la XOR peut catalyser, en anaérobiose, la réduction des nitrates en nitrites et des nitrites en  $\text{NO}^\bullet$ . La XOR est donc une source potentielle de  $\text{NO}^\bullet$  qui permet, lors de la formation de  $\text{O}_2^{\bullet -}$ , la production de peroxynitrite.



**Figure 9:** Action catalytique de la xanthine oxydoréductase.

#### 2.2.3.4 Enzymes de la voie arachidonique :

L'action de la phospholipase A<sub>2</sub> sur les phospholipides membranaires relâche l'acide arachidonique qui a une double destination : production des leucotriènes d'une part, et des prostaglandines et thromboxanes d'autre part. Ces deux voies sont contrôlées par l'effet catalytique des lipo-oxygénases (LOX) et des cyclo-oxygénases (COX).

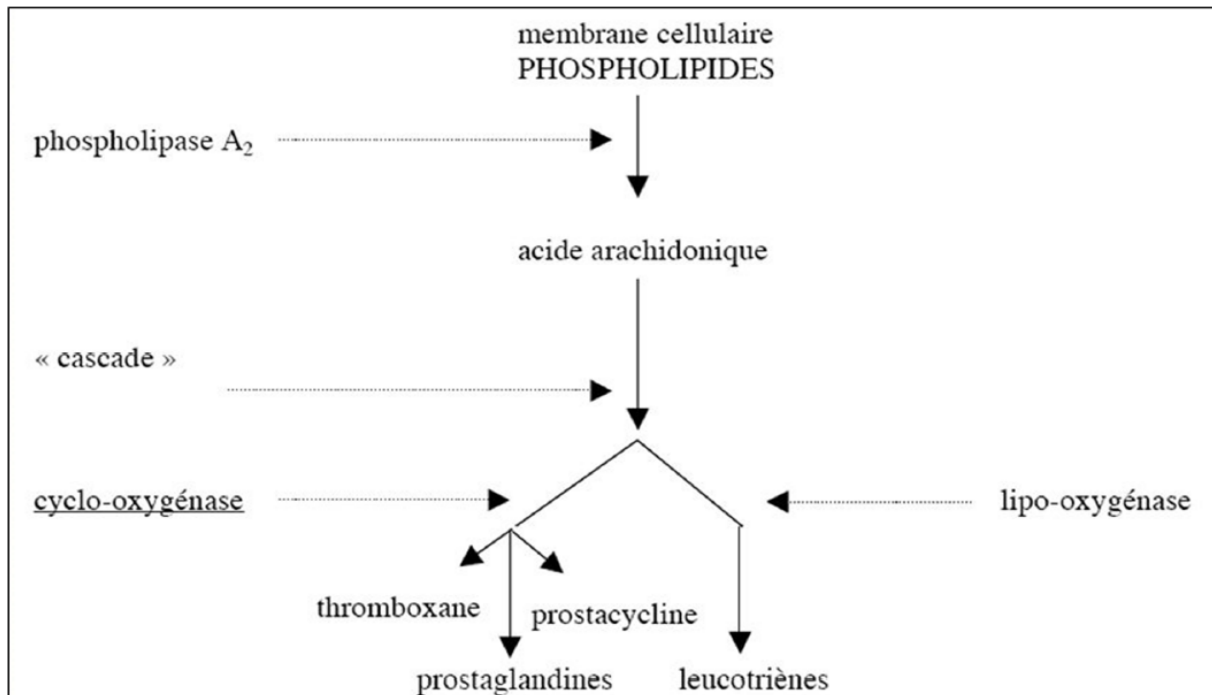


Figure 10: enzyme de la voie arachidonique

Ces enzymes entrent dans la synthèse d'ERO, cependant, les études expérimentales sont fractionnées et la valeur potentielle d'une telle formation d'ERO ainsi que son effet sur le statut redox cellulaire reste mal connus.

##### 2.2.3.4.1 Lipo-oxygénases (LOX) :

Les LOX sont des di-oxygénases ne comportant pas de structure hémique, qui oxydent les acides gras en des sites spécifiques pour donner des hydroperoxydes d'acides gras insaturés. Selon la position de l'atome de carbone où a lieu de préférence l'attaque oxydative

(le substrat principal étant l'acide arachidonique), on distingue LOX-5, LOX-12 et LOX-15. La LOX 5 est l'enzyme la plus incriminée, pour le rôle qu'elle joue dans la synthèse des leucotriènes. Reconnue comme source éventuelle d'ERO sur des préparations lymphocytaires : l'homéostasie redox intracellulaire est modifiée par les substrats qu'elle produit, en réponse à l'interleukine-1 $\beta$  (IL- 1 $\beta$ ), apparemment par la production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, contrôlant alors quelques voies de signalisation redox sensibles.

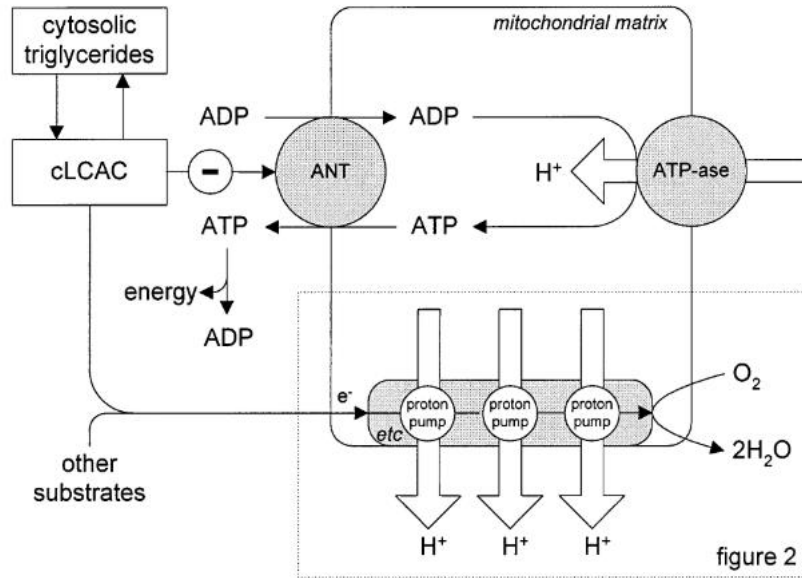
#### **2.2.3.4.2 Cyclo-oxygénases (COX) :**

Les COX possèdent une activité enzymatique de type prostaglandine synthase. Deux isoenzymes ont été identifiées : COX-1, constitutive et éventuellement ubiquitaire, et COX-2, inductible dans quelques tissus en réaction à des stimuli comme les cytokines et facteurs de croissance. La production cellulaire d'ERO implique La COX-1 en réaction à une stimulation par TNF-  $\alpha$  et l'IL-1.

#### **2.2.3.5 Enzymes des organites cellulaires :**

##### **2.2.3.5.1 Mitochondries :**

La phosphorylation oxydative mitochondriale fournit la grande partie de l'ATP nécessaire à la production d'énergie dans les cellules. Par une chaîne de réactions, les électrons issus des molécules de carburant transportés d'une façon réglementée vers l'oxygène, qui est transformé en eau après avoir accepté quatre électrons. La majorité de l'énergie libérée au cours du transfert de ces électrons est captée par des pompes à protons qui élaborent un gradient de protons à travers la membrane mitochondriale. L'énergie assemblée dans ce gradient est la force motrice de l'ATP-synthase qui phosphoryle l'ADP en ATP. Le translocateur de nucléotides d'adénosine (ANT) échange l'ATP produite contre l'ADP cytosolique, permettant un apport constant de celle-ci essentiel pour maintenir le processus de phosphorylation oxydative.



**Figure 11:** Représentation schématique de la relation entre la pompe à protons des mitochondries et la synthèse d'ATP

Lorsque la concentration d'ADP dans la mitochondrie diminue, le processus de phosphorylation ralentit, réduisant également la consommation du gradient protonique par l'ATP-synthase. Il en résulte une activité en régime permanent diminuée des pompes à protons à un gradient protonique plus élevé. Ce gradient protonique élevé nuit au flux d'électrons à travers la chaîne de transfert d'électrons (ETC). En contrepartie, les électrons s'accumulent le long de l'ETC.

Cela accentue le risque de transfert accidentel d'un seul électron de l'ETC vers l'oxygène. En acceptant un seul électron, l'oxygène est transformé en anion superoxyde, un radical libre oxygéné RLO. Des taux élevés d'oxygène, consécutif à la baisse du flux de phosphorylation oxydative, peuvent encore accroître la synthèse de RLO. Plusieurs études in vitro ont démontré qu'un manque en ADP peut causer une formation d'anion superoxyde et / ou de RLO.[26]

L'énergie métabolique résultant de la dégradation oxydative des glucides, lipides et protéines est utilisée pour la formation de coenzymes réduits (NADH, H<sup>+</sup>) et de flavoprotéines réduites (FADH<sub>2</sub>). 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 (O<sub>2</sub>), accepteur terminal de la chaîne. La chaîne de transport des électrons est composée de nombreuses espèces moléculaires ou ioniques [26] :

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 deux électrons.

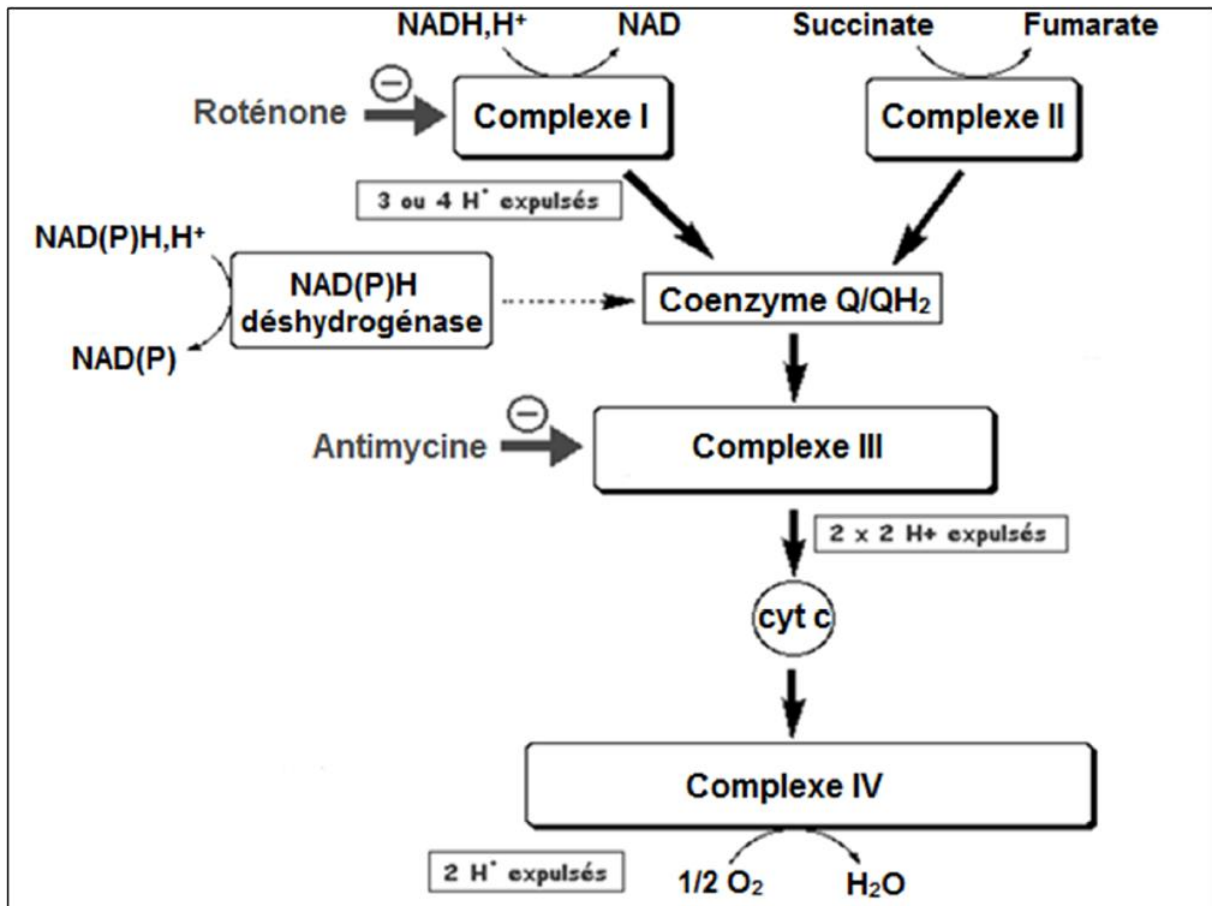
Le coenzyme Q10, ou ubiquinone, qui participe à des réactions de transfert d'un ou de deux électrons (UQ /UQH<sub>2</sub>) ;

Plusieurs cytochromes (b, c, a<sub>3</sub>), agent de transfert d'un électron, au cours duquel le fer ferreux Fe<sup>2+</sup> passe à l'état ferrique Fe<sup>3+</sup> ;

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<sup>+</sup> l'état cuivrique Cu<sup>2+</sup>.

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 [5].

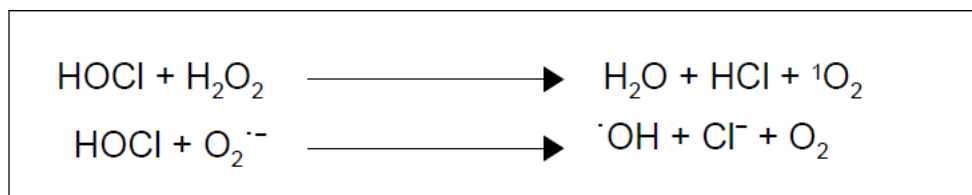


**Figure 12:** Complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale.

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'O<sub>2</sub><sup>-</sup> 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].

### 2.2.3.5.1 Lysosomes :

La myéloperoxydase (MPO) lysosomale est l'enzyme responsable de la formation de l'acide hypochloreux (HOCl), produit par l'oxydation de l'ion  $\text{Cl}^-$  par  $\text{H}_2\text{O}_2$ . 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  $\text{H}_2\text{O}_2$  sur les ions thiocyanates ( $\text{SCN}^-$ ), peuvent secondairement former d'autres ERO, selon les réactions :



**Figure 13:** Production d'espèces réactives de l'oxygène par l'acide hypochloreux [5].

En complément, la MPO peut catalyser l'oxydation de l'ion nitrite  $\text{NO}_2^-$ , formant ainsi des ERN parmi lesquelles  $\text{NO}_2$ . 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.

L'intérêt pour la MPO au cours du SO résulte de sa fonction primordiale de transformation du  $\text{H}_2\text{O}_2$  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 [27].

### 2.2.3.5.2 Réticulum endoplasmique lisse REL :

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 P450, qui assurent l'oxydation des acides gras insaturés (et certains xénobiotik), et réduisent l'oxygène

moléculaire pour former  $O_2^{\cdot-}$  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 [27].

#### **2.2.3.5.3 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 réticulum endoplasmiques à consommer de l'oxygène lors du métabolisme [27].

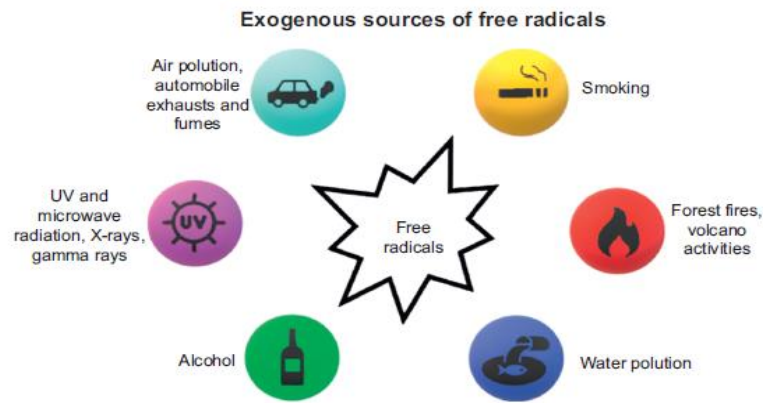
Dans les conditions physiologiques, les peroxysomes sont connus par le fait qu'en présence d'une large variété d'enzymes peroxysomales regroupées sous le nom d'oxydases, ils synthétisent  $H_2O_2$ , lors de la réduction de l'oxygène moléculaire en eau et ne produisent pas d' $O_2^{\cdot-}$ . La respiration 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  $\beta$ -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  $\beta$ -oxydation des acides gras et l'activité enzymatique des oxydases [27].

#### **2.2.3.5.4 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.

### **2.2.4 Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène :**

Les sources exogènes sont principalement des pro-oxydants environnementaux, tels que les pesticides, les métaux lourds, la fumée de cigarette, les polluants, les poussières (amiante, silice) et les composés induits par l'utilisation de certains médicaments, les rayonnements électromagnétiques (ionisants, rayons ultraviolets) ou lors d'un coup de chaleur.



**Figure 14:** sources exogènes des radicaux libres

#### **2.2.4.1 Les rayons ultraviolets :**

Les UVA (320-400 nm) sont absorbés par le chromophore puis excités pour fournir de l'oxygène singulet. Ils peuvent également réduire l' $O_2$  en un anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), qui sera ensuite rapidement converti par la superoxyde dismutase (SOD) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et ce dernier sera réduit en hydroxyle par la réaction de Fenton. OH réagit alors avec protéines, lipides et ADN.

Les UVA déclenchent des réactions oxydantes par excitation de photosensibilisateurs endogènes, tels que les porphyrines, la NADPH oxydase et riboflavines. La 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua) est le principal produit d'oxydation de l'ADN médié par les UVA formé par l'oxydation du radical OH, des oxydants à 1 électron et de l'oxygène singulet qui réagit principalement avec la guanine.[28]

#### **2.2.4.2 Pollution, ozone**

L'ozone  $O_3$  est un gaz très réactif formé par réaction photochimique dans l'air à partir d'oxydes d'azote ( $NO_x$ ) et de composés organiques volatiles. C'est un puissant oxydant qui peut être formé par l'oxydation de l'eau catalysée, qui joue un rôle important dans l'inflammation. L'ozone possède deux électrons libres et interagit avec les composés du fluide périciliaire qui recouvre l'épithélium bronchique. L' $O_3$  a la capacité de générer d'autres intermédiaires réactifs en oxydant des molécules spécifiques et des groupes fonctionnels tels que les lipides, les acides nucléiques, et les amines, alcools, aldéhydes et sulfhydryle présents dans les protéines.

L'O<sub>3</sub> favorise aussi la migration des polynucléaires neutrophiles à la surface de l'épithélium respiratoire par chimio-attraction, cela favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène.

L'exposition à l'O<sub>3</sub> peut également provoquer des aberrations chromosomiques dues à une attaque directe par l'O<sub>3</sub> ou par d'autres RL générés à la suite de ses réactions.[2]

### 2.2.4.3 Fumée de tabac, alcool

L'exposition passive ou active à la fumée de cigarette entraîne la génération d'un stress oxydatif suivi d'une signalisation cellulaire, de l'activation de cascades de protéines kinases et de facteurs de transcription, et de la libération de médiateurs de l'inflammation. L'effet final de cette séquence de réactions est l'inflammation pulmonaire et systémique et l'apoptose. En cas de réaction prolongée, elle peut entraîner des lésions fibrotiques et néoplasiques.

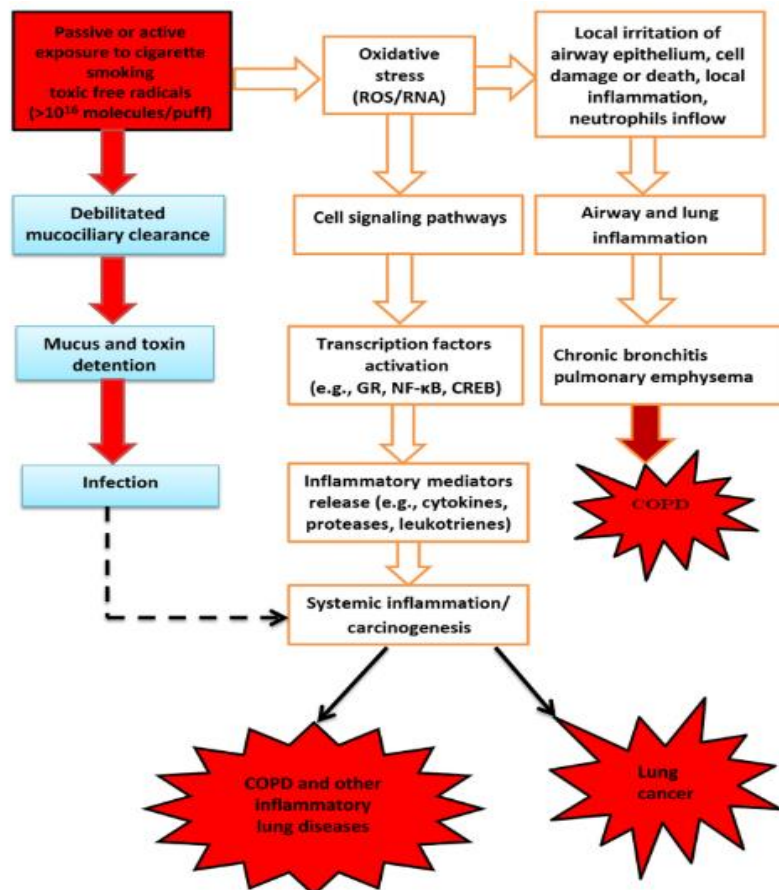


Figure 15: Diagramme illustrant une série d'événements dus aux effets biologiques du tabagisme.

Le stress oxydatif induit par la fumée de cigarette déclenche une série de réactions inflammatoires qui comprennent la cilio-toxicité, l'augmentation de la sécrétion de mucus et la minimisation de la clairance, ce qui entraîne la rétention de mucus dans les voies respiratoires, la préparation adéquate à la colonisation et à l'infection bactérienne. Certains des ingrédients de la fumée de cigarette sont irritants, peuvent causer des dommages cellulaires ou la mort ainsi qu'une inflammation locale. De plus, les oxydants présents dans la fumée de cigarette provoquent un afflux de neutrophiles et de monocytes dans les poumons. En raison des quantités élevées de ERO circulants produits par ces cellules, ces oxydants peuvent causer des dommages oxydatifs et des modifications ou des destructions des cellules et des compositions de la matrice extracellulaire des poumons. Cela conduira finalement à une inflammation des voies aériennes et des poumons, qui peut se transformer en bronchite chronique, en emphysème pulmonaire et en BPCO. [2]

#### **2.2.4.4 Herbicides, Pesticides**

L'exemple le plus connu est le paraquat, utilisé comme herbicide. Il s'agit d'une molécule stable comprenant deux pyridiniums.

Ce composé toxique passe sous forme radicalaire en présence de la NADPH-cytochrome P450 réductase, puis stabilisé par la délocalisation de l'électron célibataire sur les structures pyridiniques composant le paraquat. Ensuite il y aura une production du radical superoxyde par la régénération qui se fait par transfert de l'électron libre à une molécule d'oxygène.

La toxicité du paraquat est donc due à la production de radicaux libres qu'il entraîne d'autant plus qu'il a une capacité à se régénérer. Si les quantités de ce radical sont trop importantes, les voies de détoxification enzymatiques sont saturées et il y a alors développement d'un stress oxydatif. Le radical superoxyde va agir en oxydant les acides gras insaturés et notamment ceux des membranes cellulaires.

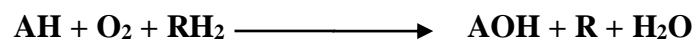
Le paraquat est toxique pour le poumon et le rein, au niveau du poumon en altérant les pneumocytes (cellules épithéliales de type II), sécréteurs de surfactant et précurseurs des cellules épithéliales de type I ; en toxicité aiguë, il crée des œdèmes et une nécrose tissulaire,

en toxicité chronique ou subléthale, une fibrose pulmonaire. Les  $O_2^{\cdot-}$  et  $H_2O_2$  initient une peroxydation lipidique avec formation d'isoprostanes à effet vasomoteurs et chimiotactiques. De plus,  $H_2O_2$  inactive la SOD et  $O_2$  la catalase, affaiblissant les défenses antioxydantes.[29]

#### 2.2.4.4.1 Les xénobiotiques :

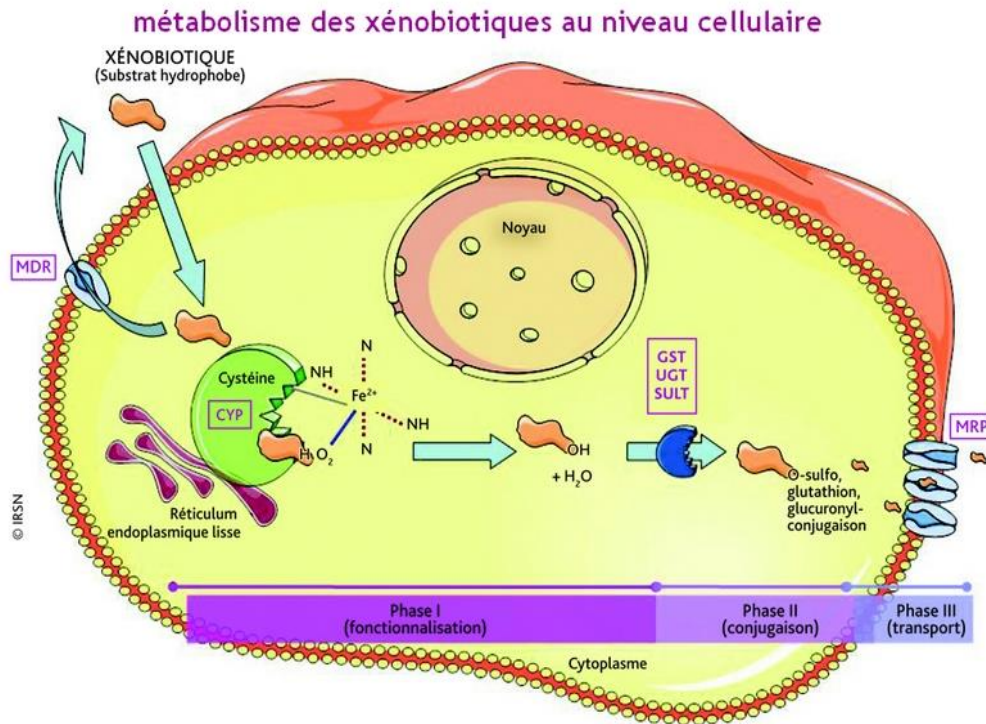
Ce sont des molécules chimiques polluantes et parfois toxiques, même à de faible concentration.

Le métabolisme des xénobiotiques se déroule généralement en deux phases. Les réactions de la phase I introduisent un groupe polaire dans un substrat lipophile (AH) en utilisant de l' $O_2$  et un agent réducteur ( $RH_2$ ) :



Dans cette réaction, connue sous le nom de réaction à la monooxygénase, le  $RH_2$  est impliqué dans un système constitué d'une flavoprotéine (NADPH- cytochrome P450 réductase) et de cytochromes connus collectivement sous le nom de cytochromes P450 (CYP).

Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison dans lesquelles une molécule endogène est ajoutée au produit de la réaction de phase I ou parfois directement au xénobiotique. Dans l'ensemble, le processus détoxifie les xénobiotiques en les transformant en espèces plus solubles dans l'eau et plus faciles à excréter dans l'urine ou peuvent être conjuguées avec des substances qui facilitent encore plus leur excrétion urinaire ou biliaire.



**Figure 16:** métabolisme des xénobiotiques au niveau cellulaire

Les membranes du système réticulum endoplasmique ont été reconnues comme une source de  $H_2O_2$  en 1957 par Gillette et al., qui ont supposé que la NADPH-cytochrome c réductase pourrait être le générateur microsomal de  $H_2O_2$ . Cependant, il a été rapporté par la suite que l' $O_2$  et l' $H_2O_2$  pouvaient être formés par la désintégration de deux intermédiaires du cycle catalytique. Le système monooxygénase microsomal dépendant du cytochrome P450 est l'un des principaux producteurs des ERO dans la cellule hépatique. [30]

### 2.2.4.5 Hyperoxie

L'hyperoxie fait référence à des conditions de niveaux d'oxygène plus élevés que la pression partielle normale d'oxygène dans les poumons ou d'autres tissus corporels. Il conduit à une plus grande production d'espèces réactives d'oxygène et d'azote.

Le poumon peut subir une toxicité directe liée au stress oxydant comme dans l'hyperoxie et les traitements par des anticancéreux comme l'adriamycine et la bléomycine, aussi dans l'intoxication au paraquat. Le poumon est le seul organe en contact direct avec l'O<sub>2</sub> de l'atmosphère ; dans les autres organes, il est porté par l'hémoglobine. L'O<sub>2</sub> pur est toxique pour le poumon, tout comme des composés très oxydants comme l'ozone (O<sub>3</sub>) et l'oxyde nitreux (NO<sub>2</sub>). La toxicité touche d'abord les cellules endothéliales et épithéliales pulmonaires, puis les macrophages alvéolaires, induisant un afflux de neutrophiles et de monocytes, et un stress oxydant avec la production d'O<sub>2</sub><sup>-</sup> et d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

L'hyperoxie inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale en diminuant la production d'ATP ; les ions O<sub>2</sub><sup>-</sup> inversent le rapport NADPH, H<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> diminuant ainsi le taux de GSH avec une forte altération de l'état redox cellulaire. Les cellules pulmonaires vont répondre à cette agression en augmentant la production d'enzymes antioxydantes, surtout la GPX tant que la quantité de sélénium disponible ne fait pas défaut. [29]

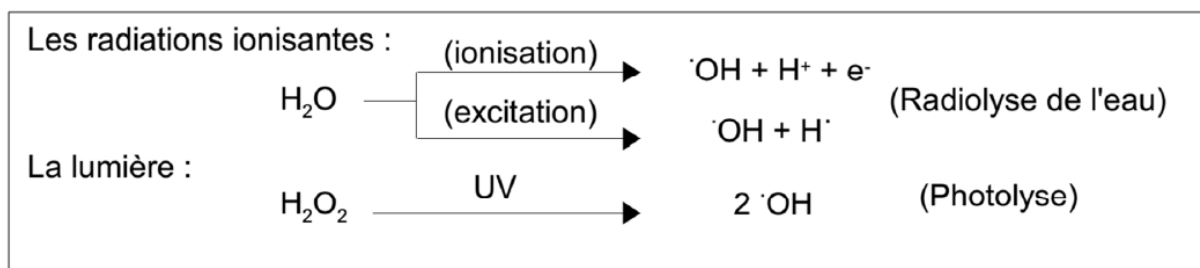
#### **2.2.4.6 Rayonnement ionisant :**

Les rayonnements ionisants (RI), en présence d'O<sub>2</sub>, convertissent le radical hydroxyle, le superoxyde et les radicaux organiques en peroxyde d'hydrogène et hydroperoxydes organiques. Ces espèces d'hydroperoxyde réagissent avec les ions métalliques actifs redox, tels que Fe et Cu, via des réactions de Fenton et induisent ainsi un stress oxydatif.

Narayanan et al ont montré que les fibroblastes qui étaient exposés aux particules alpha présentaient des augmentations significatives de la production intracellulaire d'O<sub>2</sub><sup>-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via la NADPH oxydase liée à la membrane plasmique.

Les molécules de transduction du signal, telles que la kinase 1 et 2 régulée par le signal extracellulaire (ERK1 / 2) sont activées, ce qui entraîne l'expression de gènes liés à la réponse aux rayonnements.

Il a été démontré que la formation d'un kation radical guanine dans l'ADN isolé se produisait efficacement sous l'effet direct d'un rayonnement ionisant après une exposition à des rayonnements ionisants, le niveau intracellulaire de glutathion (GSH) diminue à court terme mais augmente à nouveau. [31]



**Figure 17:** Production des espèces réactives de l'oxygène par l'action des radiations ionisantes et de la lumière

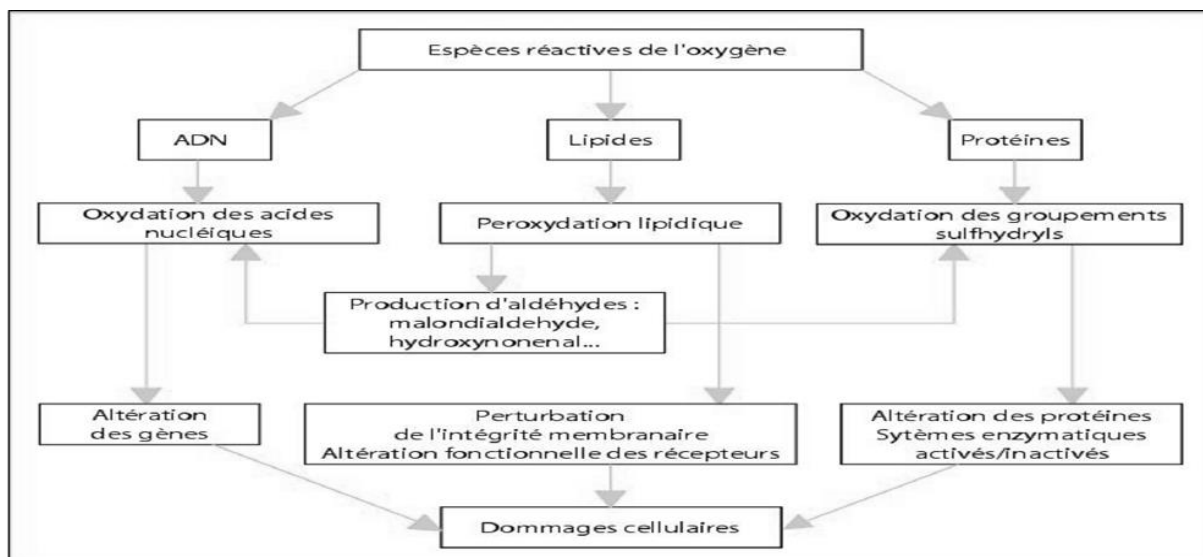
<u>Sources endogènes des espèces réactives de l'oxygène</u>	<u>Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phagocytose</li> <li>- NADPH oxydase</li> <li>- Xanthine oxydase</li> <li>- Enzymes de la voie arachidonique (COX, LOX)</li> <li>- Mitochondries</li> <li>- Lysosomes</li> <li>- REL</li> <li>- Peroxysomes</li> <li>- Noyau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rayons ultraviolets</li> <li>- Pollution</li> <li>- Ozone <math>\text{O}_3</math></li> <li>- Fumée de tabac, alcool</li> <li>- Herbicides, pesticides</li> <li>- Xénobiotiques</li> <li>- Hyperoxie</li> <li>- Rayonnements ionisants</li> </ul>

**Tableau II:** tableau récapitulatif des différentes sources des espèces réactives de l'oxygène

### 2.2.5 Effets du stress oxydatif sur l'organisme

La production excessive des ERO cause des dommages directs aux molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais en raison des propriétés cytotoxiques et mutagènes des métabolites libérés, en particulier pendant le processus d'oxydation des lipides, elle provoque également des lésions secondaires.

Le corps humain peut également combattre ces composés anormaux en produisant des anticorps. Malheureusement, les anticorps peuvent également être des auto-anticorps, entraînant une troisième vague d'attaques chimiques.



**Figure 18:** Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN.

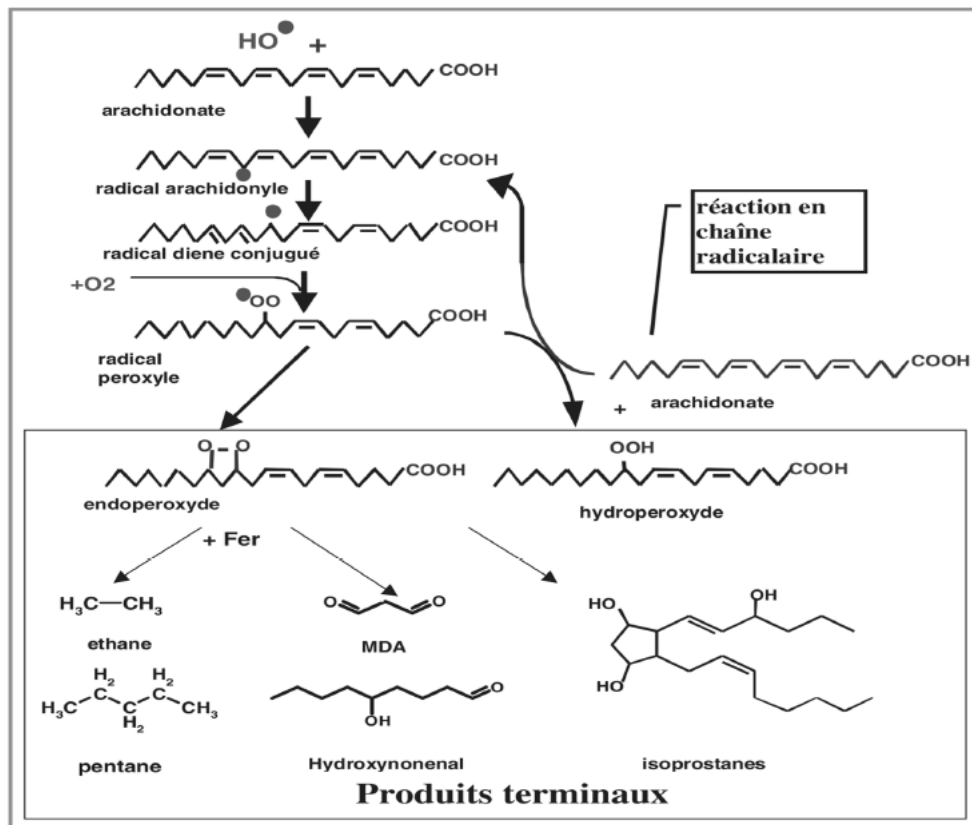
### 2.2.5.1 Effets moléculaires :

#### 2.2.5.1.1 Altération des membranes lipidiques

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation.

Les lipides constituant la membrane cellulaire sont sensibles à l'attaque des radicaux libres, conduisant à la formation de peroxydes lipidiques, de cétones et d'aldéhydes. Les radicaux initiateurs atteignent généralement l'état d'énergie thermodynamiquement le plus bas en extrayant un atome d'hydrogène d'une molécule, ce qui donne naissance à un nouveau radical libre.

Si la molécule cible est un acide gras insaturé, l'oxygène moléculaire disponible peut se combiner avec le radical acide gras résultant et donner un radical peroxyde, qui est le plus réactif. La poursuite du processus conduit à une série d'altérations moléculaires. Ces produits comprennent des lipides et des protéines peroxydés ainsi que d'autres produits de dégradation réactifs tels que l'acétone, le malondialdéhyde, le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, le propionaldéhyde, etc., qui facilitent la réticulation intermoléculaire et intramoléculaire entre les lipides et les protéines''[4,32]



**Figure 19:** Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.

### 2.2.5.1.2 Altération des lipoprotéines

L'hypothèse originale de la modification oxydative basée sur la théorie selon laquelle l'oxydation représente une modification biologique analogue à la modification chimique qui donne naissance aux cellules spumeuses. Depuis lors, de nombreuses études ont soutenu l'hypothèse du LDL oxydé (Ox-LDL) qui dit que l'Ox-LDL peut promouvoir la formation de cellules spumeuses par les voies dites "récepteur piègeur".

Plusieurs nouveaux récepteurs pour l'Ox-LDL dans les macrophages tels que le CD36 et le LOX-1, ont été découverts après que Steinberg ait proposé l'hypothèse de l'Ox-LDL.

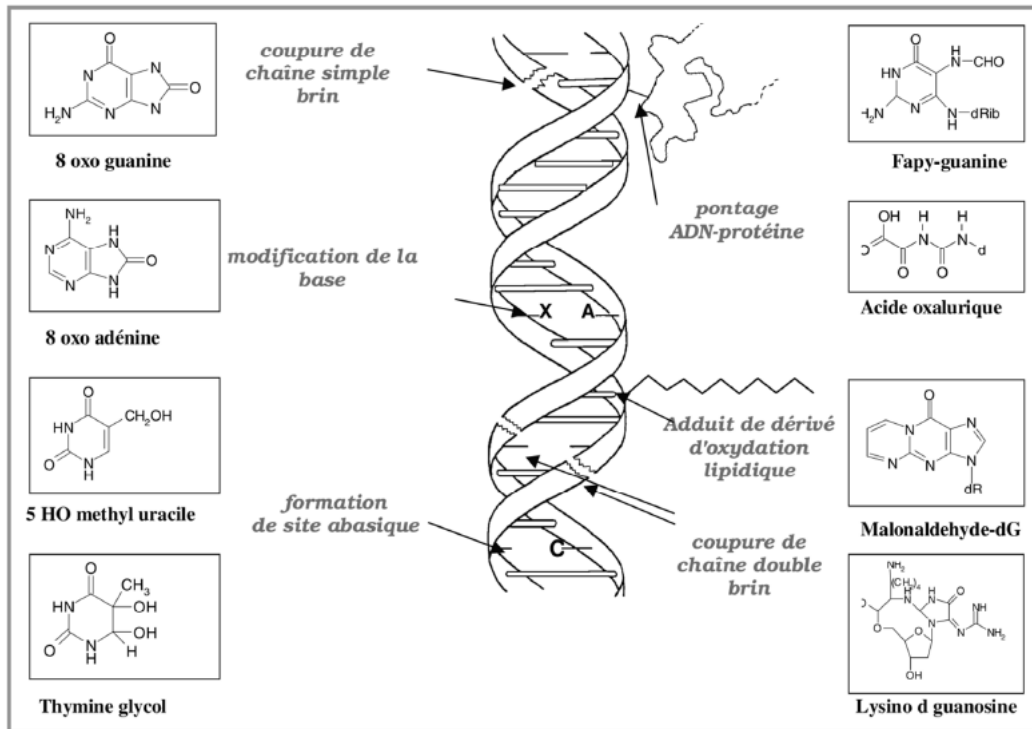
En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro inflammatoires par les macrophages. [33]

### **2.2.5.1.3 Altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN) :**

L'ADN est une cible privilégiée pour les ERO. Les réactions endogènes comme l'oxydation, la méthylation, la dépurination et la désamination contribuent aux dommages à l'ADN. Les ERO peuvent attaquer presque toutes les structures ou molécules cellulaires, et ils peuvent provoquer des réticulations ADN-protéines, des dommages au squelette désoxyribose-phosphate ainsi que des modifications chimiques spécifiques des bases pyrimidiniques et puriques.

Les modifications de bases oxydantes peuvent entraîner des mutations, tandis que l'oxydation des groupements désoxyribose peut induire la libération de bases ou des cassures de brins d'ADN. Alors que les radicaux hydroxyle génèrent de multiples produits à partir des quatre bases (par exemple, 5 -hydroxyméthyluracile, 8-dihydroxyadénine, thymidine glycol, etc.), l'oxygène singulet modifie préférentiellement la guanine par 8-hydroxylation. On a constaté que la conversion de la guanine en 8-hydroxyguanosine modifiait la méthylation catalysée par une enzyme des cytosines adjacentes, fournissant ainsi un lien entre les dommages oxydatifs de l'ADN et les modèles de méthylation modifiés. L'oxyde nitrique ou les produits réactifs dérivés produisent des réactions de nitration, de nitrosation et de désamination sur des bases d'ADN.

Les réactions radicalaires sont inévitables en raison de leur implication dans les systèmes biologiques et peuvent avoir des réactions indésirables aussi bien que bénéfiques. Certains des effets sont énumérés dans le tableau 1. L'implication clé de ces réactions a également été bien établie dans nombre de troubles: athérosclérose, asthme, maladie d'Alzheimer, sida, maladies du foie, polyarthrite rhumatoïde, diabète sucré, troubles hématologiques, grippe, myocarde infarctus, maladie de Parkinson, troubles pulmonaires, radiothérapie, troubles cutanés, maladies auto-immunes, vieillissement, cancer, ischémie-reperfusion, lésions rénales, insuffisance cardiaque congestive, troubles gastro-intestinaux, hypertension, lèpre, carences nutritionnelles, pancréatite, etc.' [4-28]



**Figure 20:** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules [1].

#### 2.2.5.1.4 Altération des protéines :

Les radicaux libres réactifs entraînent une réticulation, des changements de conformation et une perte de fonction due à la modification des résidus d'acides aminés des protéines. Les produits d'oxydation des protéines et les dérivés carbonylés des protéines peuvent résulter de modifications oxydatives des chaînes latérales d'acides aminés, d'un clivage peptidique réactif médié par l'oxygène et de réactions avec des produits d'oxydation lipidiques et glucidiques. Il est également clair que la présence de groupes carbonyle dans les protéines peut indiquer la soumission à des dommages oxydatifs des radicaux libres.

L'interférence avec les canaux ioniques, l'échec des récepteurs et l'échec de la phosphorylation oxydative sont les conséquences qui provoquent la fragmentation, la réticulation ou l'agrégation des protéines et des glucides exposés à l'attaque des radicaux libres.

Les radicaux libres peuvent interagir avec différents types de protéines : celles de soutien comme le collagène (vieillesse), les protéines circulantes (transferrine, albumine), les enzymes protéiques... les acides aminés les plus sujets à des attaques radicalaires sont ceux possédant des chaînes latérales aromatiques (phénylalanine, tyrosine, histamine, tryptophane) et les acides aminés soufrés (méthionine, cystéine).[4]

#### **2.2.5.1.5 Altération des glucides**

Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysakarides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en reste pas moins que les ERA attaquent les mucopolysaccharides et, en particulier, les protéoglycanes du cartilage. D'autre part, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques en présence de traces métalliques et libérer des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH^\cdot$ , qui provoquent la division des protéines ou leur glycation par addition de cétoaldéhyde et forment des produits de glycation avancée. Ce phénomène de glycosxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine.

### **2.2.5.2 Effets sur le système immunitaire :**

#### **2.2.5.2.1 Inflammation**

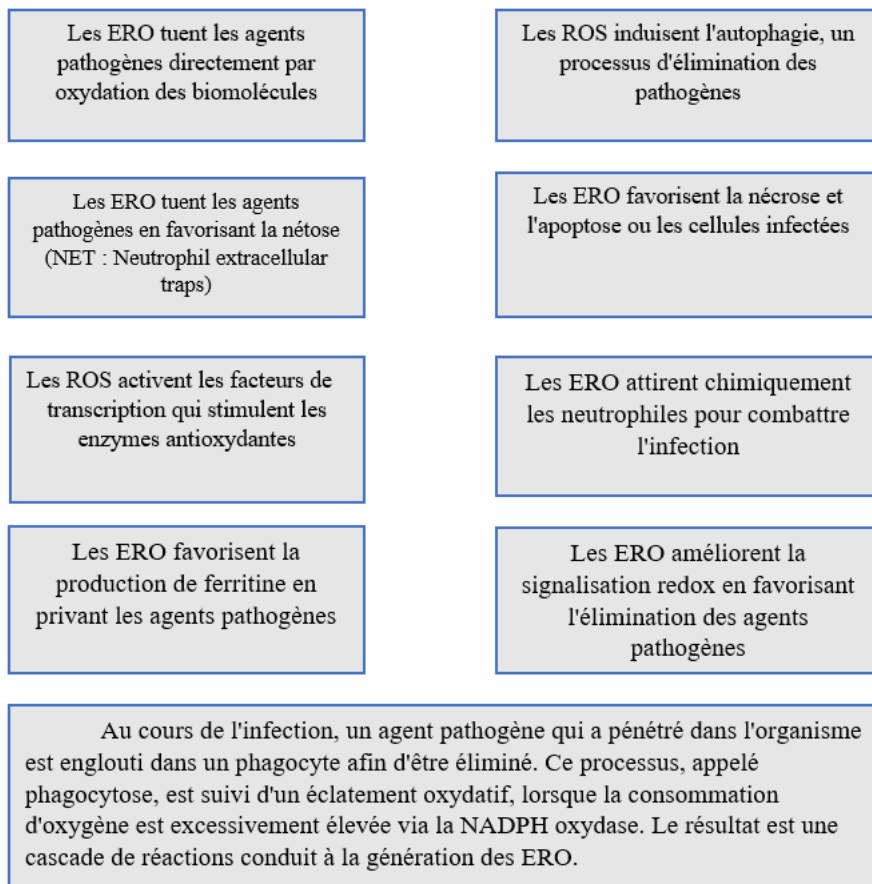
Les macrophages produisent des radicaux libres pour lutter contre les microorganismes mais ces radicaux libres peuvent également favoriser des réactions inflammatoires. Le stress oxydant semble entraîner une augmentation de la synthèse de cytokines inflammatoires comme le  $TNF-\alpha$ , ou l'IL-1.

De plus, les ERO comme le peroxyde d'hydrogène sont capables d'activer des facteurs de transcription comme la protéine NF-KB (Nuclear Factor-Kappa B) qui est impliquée dans la réponse inflammatoire. Egalement, les produits avancés de l'oxydation des protéines précurseurs de l'amyloïde agissent comme médiateurs du stress oxydatif. On retrouve aussi une corrélation entre l'inflammation et le stress oxydatif par une augmentation parallèle entre le taux de CRP (C-reactive protein) et de malonyl-dialdéhyde.

### 2.2.5.2.2 Phagocytose

La phagocytose est le processus biologique au cours duquel l'hôte infecté élimine les microorganismes pathogènes. Les ERO sont produits en partie par les NADPH-oxydase. Or, si par exemple une protéine constituant la NADPHoxydase du phagocyte est déficiente ou absente dans une pathologie on peut observer une granulomatose septique chronique.

Dans ce processus, le rôle des ERO, qui sont générés de manière excessive à la suite d'un éclatement oxydatif, est décisif. Ainsi, la mort des agents pathogènes est médiée par les ERO, dont l'action est régulée par les voies de signalisation redox. Cette figure résume quelques mécanismes fondamentaux, liés à l'oxydoréduction, qui permettent de réduire la charge pathogène.



**Figure 21:** Mécanismes d'élimination des agents pathogènes liés à l'oxydo-réduction

# **Stress oxydant et pathologie humaine**

### 3 Stress oxydant et pathologie humaine

Le stress oxydatif joue un rôle assez important dans plusieurs pathologies. La mise en œuvre de différentes espèces radicalaires ainsi que son association avec d'autres facteurs pathogènes ou avec des anomalies génétiques spécifiques et individuelles font que le SO est responsable d'une diversité des conséquences médicales. Notamment, c'est une étiologie essentielle et initiale dans de nombreuses maladies, tels, le cancer, la cataracte, la SLA, l'OAP, et aussi le vieillissement accéléré. En effet ceci est expliqué par la formation irréversible de molécules biologiques chimiquement anormales, ainsi qu'une expression exagérée de quelques gènes.

Ainsi, les radicaux libres interviennent dans l'activation des pro-carcinogènes en les transformant en carcinogènes, causent les lésions de l'ADN, intensifient les signaux de prolifération et inhibent les antioncogènes tels la protéine p53. Ceci explique la relation étroite du stress oxydant et cancer. Cependant, à un stade évolué de la carcinogène, les radicaux libres empêchent les NK (Natural killer) lymphocytes de lyser les cellules tumorales.

Dans certaines maladies multifactorielles à savoir le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires ; le stress oxydant agit comme un facteur potentialisant de la genèse. Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses, mais le rôle du stress oxydant dans la mise en route d'autres facteurs de risque est loin d'être négligeable : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs pro-oxydants (prostacycline, cytokines, facteurs de fibrinolyse, superoxydes, NO), augmentation de la prolifération des fibres lisses. Un facteur de risque découvert récemment, l'homocystéine, voit son action liée en partie à la production de radicaux libres lors de son métabolisme.

Cependant, dans d'autres pathologies le stress oxydatif n'en est pas forcément la cause initiale, mais plutôt il vient s'y ajouter, en second lieu, tout en l'aggravant. Dans ce cas, le sida en est un exemple concret ; le processus initial est l'infection par le VIH. Néanmoins, ce virus est responsable de la survenue secondaire du stress oxydatif, qui aide dans la lyse des lymphocytes T par apoptose.

D'autre part, dans des états aigus ou infectieux, la défense immunitaire est affaiblie par le stress oxydant facilité par l'abaissement des capacités antioxydantes. Notamment, chez les patients hospitalisés en réanimation, un mauvais pronostic est dénoncé par l'accroissement des peroxydes et la baisse des activités glutathion peroxydase.

En effet, les radicaux libres sont manifestement responsables dans les pathologies génétiques qui sont dus à des anomalies héréditaires.

D'une autre part, la SLA est une pathologie neurologique très sobre, elle apparaît de façon aiguë à l'âge de 40 ans, son évolution est marquée par une paralysie progressive puis le décès. Dans les formes familiales de cette maladie, on observe de nombreuses mutations de la Cu/Zn-SOD. Ainsi la dégénérescence maculaire liée à l'âge est une maladie sévère considérablement attachée à la forme valine/alanine du polymorphisme du gène de la SOD.[22]

Dans le cadre des maladies cardiovasculaires, le SO est avant tout lié à l'excès de production des ER.

La responsabilité la plus nette des radicaux libres est mise en évidence dans les maladies génétiques qui sont directement induites par des anomalies héréditaires d'un gène antioxydant. Ainsi, plusieurs mutations de la Cu/Zn-SOD ont été observées dans les formes familiales d'une maladie neurologique très sévère, la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) qui apparaît brutalement vers 40 ans et évolue rapidement vers une paralysie progressive et vers la mort. Une autre maladie sévère, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, est fortement associée avec la forme valine/alanine du polymorphisme du gène de la SOD [22]. Toutes ces causes sont associées à un phénomène appelé stress oxydatif (SO), caractérisé par le déséquilibre du système redox qui se produit lorsque la production d'espèces réactives (ER) dépasse la capacité de défense antioxydante, ou vice versa.

Dans le contexte des MCV, le SO est principalement dû à la surproduction de ER. Ces espèces comprennent les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERN), qui peuvent endommager les molécules - telles que l'ADN, les lipides, les glucides et les protéines - en modifiant leurs structures.

### **3.1 Stress oxydatif et maladies cardiovasculaires :**

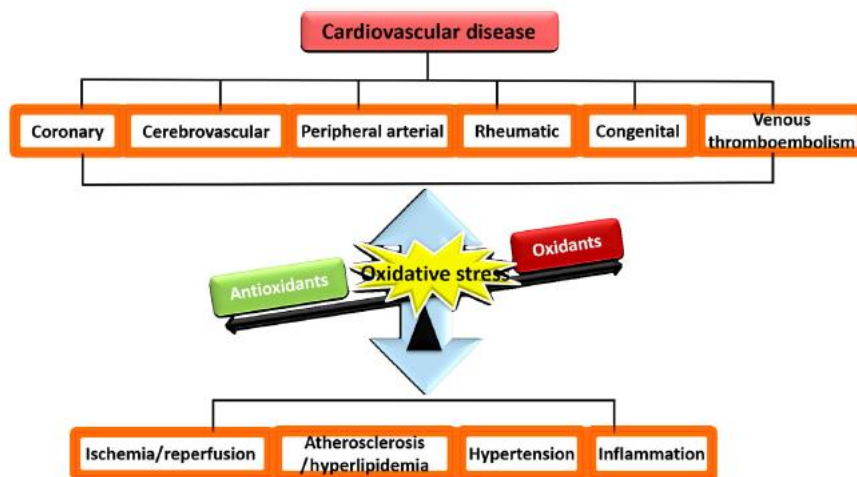
Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont les principales causes de décès dans le monde entier. Ce sont des maladies multifactorielles causées principalement par l'athérosclérose et dont la physiopathologie comprend le remodelage des vaisseaux, ce qui entraînerait une restriction du flux sanguin et donc affecterait le cœur et le système nerveux.

Plusieurs troubles ont été décrits tels que les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque (IC), les cardiopathies congénitales et les maladies vasculaires.

Le diabète, l'obésité, le tabagisme, un mode de vie sédentaire et une prédisposition génétique ont été incriminés comme facteurs de risque.

Un autre facteur de risque, le vieillissement, intervient clairement en augmentant la prévalence des maladies cardiovasculaires surtout en raison de l'accumulation des dommages oxydatifs.

Dans la physiopathologie des MCV, plusieurs compartiments et systèmes, y compris les systèmes enzymatiques, les cellules immunitaires et le dysfonctionnement des mitochondries, sont impliqués dans la production des ER et de SO. Ces facteurs sont étroitement liés au développement de changements compte tenu du fait que le cœur est un élément hautement métabolique en raison de sa forte demande énergétique, qui favorise un scénario favorable pour les dommages oxydatifs.



**Figure 22:** mécanismes de survenue des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont un terme général qui englobe plusieurs maladies étiologie multifactorielle et plusieurs mécanismes qui ont en commun le stress oxydatif. Les espèces réactives (ER) sont impliquées dans les processus physiologiques (prolifération, croissance, différenciation, apoptose, migration, contraction et régulation du cytosquelette) jouant un rôle clé à la fois dans la santé et la maladie en agissant comme des molécules de signalisation.

Toutefois, lorsqu'il sont excessives, les ER peuvent déclencher le développement de conditions pathologiques (maladies chroniques inflammation et maladies auto-immunes, déficience sensorielle, maladies cardio-vasculaires, cancer, maladie fibrotique, obésité, résistance à l'insuline, troubles neurologiques, et les maladies infectieuses) .

### 3.1.1 L'athérosclérose :

#### 3.1.1.1 Définition

L'athérosclérose est la principale cause de maladie coronarienne, cérébrale et vasculaire périphérique ainsi que d'infarctus. [2]

L'athérosclérose est une maladie systémique inflammatoire progressive affectant principalement la paroi des artères de grand et moyen calibre, telles que l'aorte, la carotide et les artères coronaires, caractérisée par la formation des plaques d'athérome (plaques de graisse, de cholestérol et d'autres substances) à l'intérieur des vaisseaux sanguins, provoquant leur rétrécissement par la formation d'un thrombus puis leur obstruction.

Cette obstruction a lieu dans des endroits sujets à des contraintes de cisaillement faibles, turbulentes ou oscillatoires, comme les branches, les courbures ou les bifurcations[34].

### **3.1.1.2 Mécanismes**

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de ces maladies, comme le tabagisme, l'hyperlipidémie, le syndrome métabolique, le diabète sucré, l'obésité et la sédentarité.

C'est une maladie multifactorielle dont les principales hypothèses mécanistiques reposent sur deux théories : la théorie oxydative et la théorie inflammatoire[35].

Ci-dessous les étapes concomitantes ou successives de la formation ainsi que l'évolution athéromateuse :

- La rétention des lipoprotéines athérogènes dans l'intima ;
- La modification oxydative des lipoprotéines retenues,
- Le recrutement des monocytes circulants et leur transformation en cellules spumeuses,
- La formation du cœur lipidique et nécrotique,
- L'isolement de la lésion par mise en place de la chape fibromusculaire et la calcification de la lésion.[27]

Ce processus est étroitement lié à l'environnement pro-oxydant dans lequel l'ER participe à l'athérogenèse par oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL).

Le LDL oxydé (oxLDL) est englouti par les macrophages de la paroi vasculaire pour former des cellules mousseuses, qui sont parmi les signatures initiales de l'athérogenèse.[2]

L'oxydation du LDL constitue l'un des processus modificateurs du LDL, par exemple par glycation ou agrégation, qui permettra ainsi sa fixation au niveau intra pariétal vasculaire et finalement effectuer son action toxique sur les cellules environnantes. In vivo, différentes ERO peuvent permettre l'oxydation de LDL, ce qui pourra produire de nombreuses modifications des lipides et de la copule protéique (apolipoprotéine B, apo B) de la lipoparticule.[27]

Les LDL, d'abord faiblement oxydées, subissent une oxydation plus poussée grâce à des mécanismes multiples faisant intervenir l'action d'espèces réactives de l'oxygène (anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , radical hydroxyle  $OH^\bullet$ , peroxydite  $ONOO^-$ , acide hypochloreux  $HClO$ ) et impliquant donc les activités de la NADPH oxydase, de la xanthine oxydase et de la myéloperoxydase des cellules résidentes. [35]

Par la suite, un processus inflammatoire est installé afin d'éliminer ces particules, en commençant par la migration des monocytes de la circulation sanguine ciblant les tissus vasculaires lésés où ces cellules se différencient en macrophages. Les macrophages dérivés de monocytes absorbent les oxLDL et deviennent des cellules spumeuses riches en lipides, conduisant à la surproduction de ERO, principalement par les oxydases de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), pour digérer la graisse. Ces cellules libèrent des cytokines pro-inflammatoires contribuant à l'amplification de l'inflammation et à la migration de nouvelles cellules inflammatoires, contribuant à l'augmentation de l'épaisseur de l'endothélium formant la plaque d'athérome.[2]

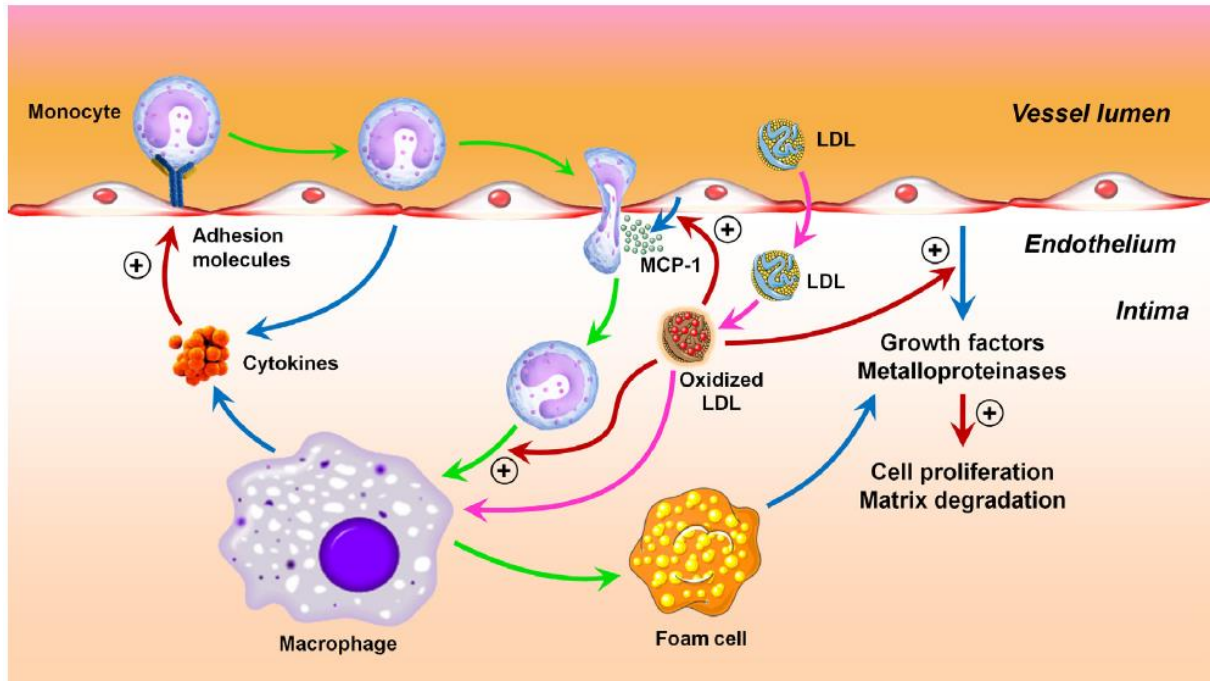
Les HDL sont reconnues pour leurs effets protecteurs contre le risque athéromateux en favorisant l'efflux cellulaire et le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

En revanche, ces lipoprotéines peuvent subir une oxydation et donc être sources de nombreux effets délétères.

Les HDL contiennent des enzymes (paraoxonase et la PAF-acétylhydrolase) ayant la capacité de détruire les lipides oxydés pro-inflammatoire ce qui leur procure ces propriétés anti inflammatoires et antioxydantes.

Lorsque les ERO agissent sur ces enzymes, la capacité du HDL à détoxifier les lipides oxydés provenant des autres lipoprotéines serait inhibée.

Donc il est très probable que l'oxydation in vivo des HDL ait lieu dans le liquide interstitiel au niveau des sites d'inflammation et non au niveau systémique.



**Figure 23:** processus de l'athérosclérose

L'athérogenèse commence lorsque les particules de lipoprotéines de basse densité (LDL) passent au niveau sous-endothélial l'espace s'oxydant. Les LDL oxydés activent les cellules endothéliales en provoquant la sécrétion de molécules d'adhésion et de monocytes chimiotactiques protéine 1 (MCP-1), conduisant au recrutement de monocytes qui se différencient en macrophages dans l'intima. Les macrophages sécrètent une foule de des cytokines pro-inflammatoires qui entraînent un nouveau recrutement de monocytes. De plus, les macrophages activés reconnaissent et englobent les LDL oxydés, se transformant en cellules de mousse. Enfin, les cellules en mousse ainsi que les cellules endothéliales activées sécrètent des facteurs de croissance et des métalloprotéases qui dégradent la matrice extracellulaire et fragilisent la plaque athérogène.

## **3.1.2 Insuffisance cardiaque**

### **3.1.2.1 Définition :**

L'IC est définie comme étant une situation dans laquelle 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 soit une anomalie de la contraction du muscle cardiaque ventriculaire (dysfonction systolique) ou de remplissage (dysfonction diastolique), voire des deux.

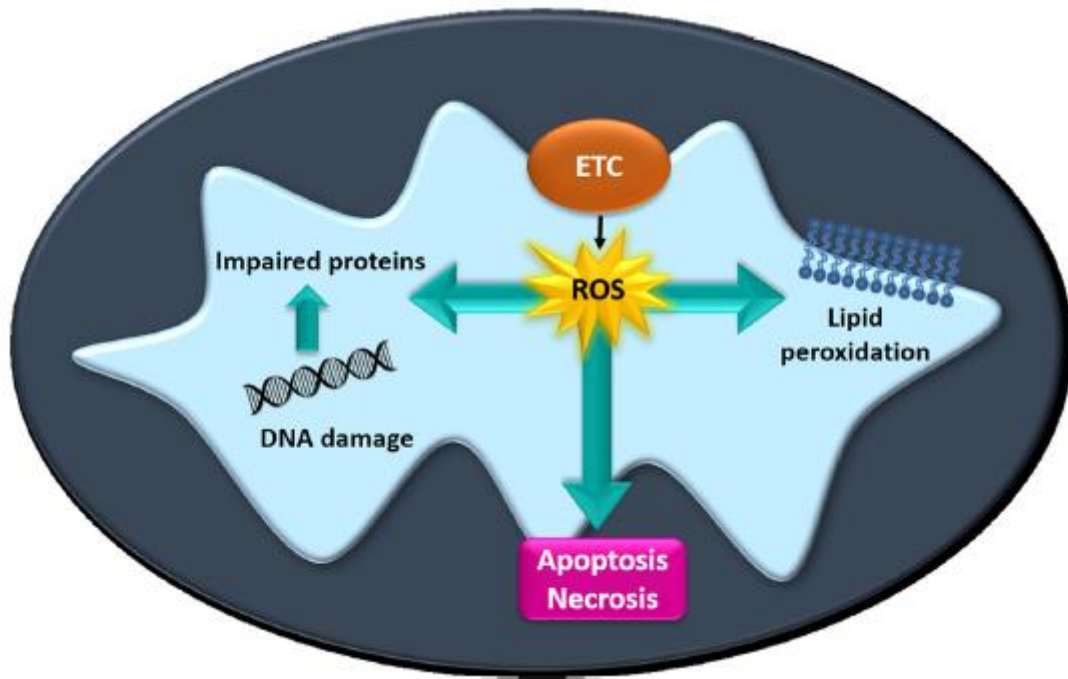
### **3.1.2.2 Mécanisme :**

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.

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 d'ERO mais également la cible privilégiée de leurs actions délétères et joue, à ce titre, un rôle important dans la pathologie cardiaque.



**Figure 24:** La production mitochondriale des espèces réactives de l’oxygène. (Dysfonctionnement mitochondrial, activation des mécanismes apoptotiques, et la nécrose.)

Production d'espèces d'oxygène réactif (ER) par les mitochondries se produit physiologiquement par le transport des électrons chaîne (ETC). Dans des conditions pathologiques comme dans le domaine des MCV, une production importante d'ERO se produit, entraînant des dommages dans l'ADN mitochondrial, la production d'altération des protéines et de la membrane lipidique peroxydation des lipides, déclenchant le changement de la perméabilité de la membrane.

Ces dommages sont associés à l'altération de la capacité des mitochondries pour produire de l'ATP.

La mitochondrie produit de l'adénosine triphosphate (ATP) avec, comme apport principal, les électrons issus principalement de l'oxydation des acides gras pendant le cycle de Krebs.

Ces électrons, transportés à travers la chaîne mitochondriale permettent la formation d'ATP et d'eau à partir de l'oxygène.

Cependant, ces systèmes peuvent être insuffisants lors d'une augmentation massive d'ERO. Cette production peut intervenir au niveau du complexe I ou du complexe III de la chaîne respiratoire. Ceci a été montré dans l'insuffisance cardiaque expérimentalement par Ide et al. ayant observé une augmentation de la production mitochondriale d'anions superoxyde associée à un blocage du transport des électrons au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire.

Cette production d'ERO au niveau de la mitochondrie lui est dommageable et se traduit par une altération des macromolécules mitochondriales. C'est ainsi que la peroxydation lipidique, provoquée par une oxydation des lipides au niveau des acides gras polyinsaturés des membranes, produit des aldéhydes tels que l'hydroxynonenal dont il a été montré récemment qu'il pouvait inactiver l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale. L'altération de cette enzyme clé du métabolisme énergétique myocytaire intervient précocement au cours du développement de l'hypertrophie cardiaque et suggère fortement l'implication du stress oxydant dans les altérations métaboliques observées au cours de l'insuffisance cardiaque.

La xanthine oxydoréductase est une enzyme dont la fonction principale est la dégradation des purines, conduisant à la production d'acide urique. Chez les mammifères, cette enzyme se présente sous deux formes. La xanthine deshydrogénase qui utilise le  $\text{NAD}^+$  comme accepteur d'électrons et la xanthine oxydase qui utilise l'oxygène moléculaire comme accepteur d'électrons, générant  $\text{O}_2^{\cdot-}$  et  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

L'expression et l'activité de la xanthine oxydase, faible à l'état de base, est augmentée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'inhibition de l'activité de cette enzyme, par de l'allopurinol, permet d'améliorer la fonction contractile du myocarde, à la fois dans l'insuffisance cardiaque expérimentale et chez l'homme.

La NADPH oxydase : Cette enzyme, complexe protéique constitué de plusieurs sous-unités, a initialement été localisée au niveau des polynucléaires neutrophiles où elle est activée durant la phagocytose pour produire de grandes quantités d'ERO ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) mais également au cours de l'insuffisance cardiaque.

Un complexe enzymatique similaire est également exprimé dans de nombreuses cellules non phagocytaires de l'appareil cardio-vasculaire. Cette enzyme non phagocytaire est également induite par le TNF $\alpha$  et d'autres cytokines mais aussi par l'angiotensine II ou encore les catécholamines. Elle participerait ainsi au développement de l'hypertrophie de la cellule musculaire lisse, à celui de l'athérosclérose et de la dysfonction endothéliale.

Les catécholamines : elles exercent, par leurs effets  $\beta$ -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

L'atteinte cardiaque qui en résulte fait intervenir différents mécanismes dont le plus important est une surcharge intracellulaire en calcium

Cette surcharge calcique pourrait également être imputable au stress oxydant qui accompagne un excès de catécholamines. 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 stress oxydant. 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. Des études expérimentales durant lesquelles une stimulation sympathique importante conduit à une élévation soutenue de noradrénaline circulante ont permis de mettre en évidence une augmentation de la production du radical hydroxyle.[36]

### **3.1.3 Ischémie-reperfusion**

#### **3.1.3.1 Définition :**

La préservation des conditions macro et micro-circulatoires est une nécessité pour maintenir une oxygénation tissulaire adaptée pour maintenir un métabolisme normal afin d'assurer le bon fonctionnement des différents organes.

Un accident ischémique est la conséquence d'une agression tissulaire hypoxique suite à un apport insuffisant en oxygène, il en résulte des conséquences dramatiques.

Les cibles de cette agression sont nombreuses et comprennent le cœur, le cerveau, les reins le tube digestif et les muscles. Quant aux causes, on peut citer la thrombose, l'embolie, l'intoxication ou un phénomène compressif.

Une fois l'obstacle levé, une restauration de la perfusion et l'oxygénation des tissus peut avoir lieu, on observera immédiatement au décours de la réoxygénation, une aggravation de l'état initial et le développement d'une ischémie microcirculatoire.

Lorsque la circulation sanguine artérielle est réduite ou obstruée suite à un déséquilibre important entre l'oxygène et les substrats métaboliques, il en résulte une ischémie.

Néanmoins, la restauration du flux sanguin artériel et la réoxygénation entraîne une exacerbation des lésions tissulaires et de la réponse inflammatoire. Ceci est connu sous le nom de lésion d'ischémie / reperfusion.

### **3.1.3.2 Mécanisme**

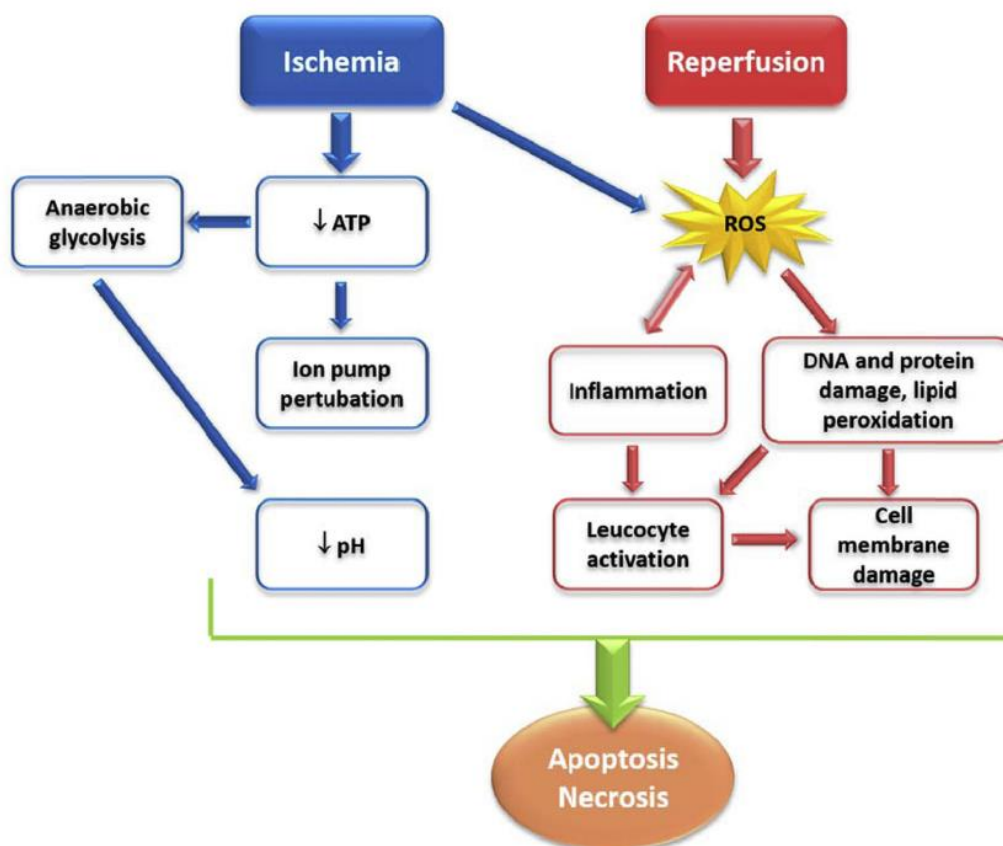
L'ischémie-reperfusion est de façon importante associée à des lésions tissulaires dans une gamme de situations cliniques telles que l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et la transplantation d'organes.

Certains processus physiopathologiques contribuant à la formation de lésions dans l'ischémie sont associés à une diminution des taux d'ATP et du pH intracellulaire ce qui entraîne la mort cellulaire par nécrose et l'activation de mécanismes apoptotiques et autophagiques.

Cependant, en reperfusion, la disponibilité d'oxygène augmente et donc il y a une augmentation de la formation des ER, ce qui représente le facteur déclenchant de la lésion tissulaire.[37]

L'augmentation de ER peut provoquer des lésions tissulaires par la lésion directe des macromolécules et / ou de l'ADN, ou par l'activation de voies liées à divers mécanismes. Parmi eux, nous signalons l'induction de la réponse inflammatoire par l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), aboutissant à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de protéines pro-hypertrophiques.

Le NF- $\kappa$ B conduit également à une fibrose par l'activation de médiateurs pro-fibrotiques favorisant le processus de différenciation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes, augmentant la production de matrice extracellulaire et perturbant la capacité de traitement du calcium qui interfère dans le processus d'autophagie. Tous ces événements qui sont modulés par les ERO orchestrent le développement de l'insuffisance cardiaque. Ces processus peuvent agir séparément ou simultanément, et bien que leur ordre varie selon les tissus, ils comportent tous deux étapes cruciales : une lésion mitochondriale permanente et une perturbation de la signalisation redox.[2]



**Figure 25:** Le phénomène de l'ischémie et de la reperfusion.

L'ischémie entraîne une diminution de la production d'ATP et, par conséquent, une perturbation de la pompe à ions conduisant à l'accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{H}^+$ . En outre, il y a un changement dans la production d'énergie par la glycolyse anaérobie, qui contribue également à l'acidification intracellulaire. Pendant l'ischémie, l'activation et l'augmentation de l'expression des enzymes productrices d'ERO et le dysfonctionnement de la chaîne de transport d'électrons (CTE) se produisent. Lorsque l'oxygène retourne dans le tissu ischémique, sur la reperfusion, la production des ERO est intensifiée.

Les ERO représentent un stimulus pro-inflammatoire qui contribue à l'ampleur du stress oxydatif en activant les cellules du système immunitaire. Par leur action directe, les ERO entraînent des dommages à l'ADN et à la peroxydation des protéines et des lipides. Ces événements entraînent la mort cellulaire.

### **3.1.4 HTA :**

#### **3.1.4.1 Définition :**

L'hypertension est une maladie très répandue dans le monde entier. Elle est connue pour être l'une des facteurs de risque les plus importants pour le développement de maladies cardiovasculaires, notamment l'IDM et l'AVC.

C'est un facteur de risque importants pour le développement de maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus aigu du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

C'est pourquoi, au cours des dernière décennies, de multiples efforts ont été déployés pour comprendre les mécanismes qui sont derrière la survenue de l'hypertension, puis mettre au point des interventions visant à atténuer la morbidité et la mortalité associée à cette affection. Dans cette à cet égard, le stress oxydatif a été proposé comme médiateur mécanique clé de l'hypertension, qui est un déséquilibre entre les espèces oxydantes et les systèmes de défense antioxydants.

Une grande quantité de données probantes confirment le rôle de la paroi vasculaire en tant que décennies, de multiples efforts ont été déployés pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'hypertension, puis mettre au point des interventions visant à atténuer la morbidité et la mortalité associée à cette affection. Dans cette à cet égard, le stress oxydatif a

été proposé comme médiateur mécanique clé de l'hypertension, qui est un déséquilibre entre les espèces oxydantes et les systèmes de défense antioxydants. Une grande quantité de les données probantes confirment le rôle de la paroi vasculaire en tant que source majeure d'espèces réactives de l'oxygène.

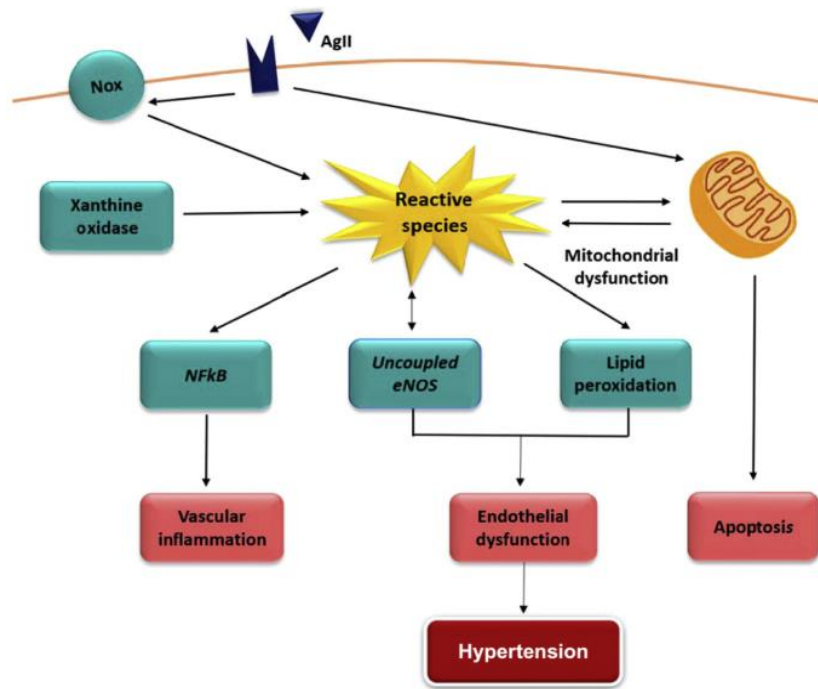
Celles-ci comprennent l'activation d'enzymes, telles que NADPH oxydase et xanthine oxydase, le découplage de l'eNOS et du dysfonctionnement mitochondrial, ayant comme produit principal l'anion superoxyde. [38]

#### **3.1.4.2 Mécanismes :**

En effet, 95% des cas d'hypertension signalés sont considérés comme une « hypertension essentielle », et au niveau moléculaire, le SO semble être une caractéristique commune des états hypertensifs. Au niveau vasculaire, les ERO et les ERN sont responsables de la régulation de la signalisation physiologique et pathologique. Dans les conditions physiologiques, les ER sont responsables du maintien d'un flux sanguin adéquat et de la dilatation des vaisseaux sanguins. Pendant le SO, ils favorisent les dommages vasculaires observés dans les conditions chroniques.

Les preuves soutiennent le rôle de la paroi vasculaire comme une source majeure des ERO qui sont générés par les systèmes enzymatiques et non enzymatiques existant dans les vaisseaux sanguins.

Plusieurs de ces systèmes sont connus pour être prédominants dans les processus pathologiques. La source de ERO la mieux caractérisée est la NADPH oxydase (Nox). D'autres sources de ERO sont la xanthine oxydase (XO), la NO synthase (NOS) et les enzymes mitochondriales .



**Figure 26:** les espèces réactives et HTA

Certains facteurs induisent la production d'espèces réactives (ER) en activant la production mitochondriale et les oxydases NADPH (Nox). Une autre source d'ER est l'enzyme xanthine oxydase (XO). Quelle que soit la source, ces espèces entraînent l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-κB) et, par conséquent, une réponse inflammatoire. En outre, les ER sont associées à la peroxydation des lipides et au dysfonctionnement des mitochondries. Tous ces facteurs conduisent à un dysfonctionnement mitochondrial et sont considérés comme les piliers du développement de l'hypertension basée sur le stress oxydatif.

a. Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase NADPH :

Les NADPH oxydases sont une famille de protéines transmembranaires qui sont des oxydoréductases dépendantes de l'oxygène et du NADPH qui produisent de l' $O_2^{\cdot-}$  et / ou de l' $H_2O_2$  dans divers types de cellules et tissus. Nox est la principale source biochimique des ERO dans le système vasculaire, en particulier d' $O_2^{\cdot-}$ .

L'expression de l'isoforme Nox varie selon les différents types de cellules des systèmes vasculaires rénaux et systémiques, souvent avec plus d'une isoforme exprimée dans divers types cellulaires. Le rein et le système vasculaire sont de riches sources de ERO dérivées de Nox, qui, dans des conditions pathologiques, jouent un rôle important dans la dysfonction rénale et les lésions vasculaires.

Plusieurs facteurs tels que les hormones, les facteurs de croissance, les médiateurs immunitaires et certains peptides vasoactifs comme l'angiotensine II (AT-II), l'endothéline-1 (ET-1) et l'urotensine II (UT-II) pourraient activer le système NADPH, conduisant à l'hypertension. Cela se produit car les ER produites en réponse à ces facteurs sont capables d'inactiver l'oxyde nitrique (NO) formant du peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), conduisant à une vasodilatation endothéliale altérée et à un découplage de l'enzyme NO synthétase endothéliale (eNOS, endothelial nitric oxide synthase), produisant ainsi des  $\text{O}_2^{\cdot-}$ .

De cette manière, le processus est lié au développement de l'hypertension par l'augmentation de la vasoconstriction et de l'accumulation de matrice extracellulaire.

b. La xanthine oxydase :

La XO est une autre source importante de ERO et de ERN dans l'endothélium vasculaire. Il catalyse les deux dernières étapes du métabolisme des purines (c'est-à-dire la conversion de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique). Dans cette réaction, la formation de  $\text{O}_2^{\cdot-}$  et de  $\text{H}_2\text{O}_2$  se produit à partir de la consommation d'oxygène, et ces ER contribuent au développement de l'hypertension par dysfonctionnement endothélial. Les protéines animales (par exemple, la viande et les fruits de mer) ainsi que l'alcool et le fructose entraînent une augmentation de l'activité de cette enzyme, avec pour conséquence une augmentation du SO.

Un autre facteur qui se démarque dans le développement de l'hypertension artérielle est l'augmentation des taux sériques d'acide urique, un métabolite qui, à des concentrations élevées a des propriétés pro-oxydantes en favorisant l'oxydation des lipides avec une inhibition évidente du transport inverse du cholestérol et des effets pro-inflammatoires importants au niveau des tissus. L'hyperuricémie a donc plusieurs conséquences physiopathologiques sur la santé vasculaire.

Les deux facteurs pro-oxydants, l'activité de la XO et l'hyperuricémie, conduisent à des lésions vasculaires par action cytotoxique des ERO, notamment par l'augmentation de la synthèse d'ONOO<sup>-</sup>, conduisant à une diminution du NO, entraînant un dysfonctionnement endothélial, et une progression rapide de la maladie athéroscléreuse. Ces altérations sont associées à l'agrégation plaquettaire, à la vasoconstriction, à la prolifération des cellules musculaires lisses, au remodelage fibrotique et à l'inflammation vasculaire, qui contribuent tous au développement des MCV.

c. L'enzyme « eNOS » non couplée

L'enzyme « eNOS » représente la principale source de NO dans le système vasculaire, qui est produit dans les cellules endothéliales de la surface interne des artères sanguines. Le NO est connu comme un facteur antihypertenseur et antithrombotique car il régule la vasodilatation, l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Les eNOS transfèrent des électrons du NADPH au domaine oxygénase, qui est également le site de liaison de la tétra-hydrobioptérine (BH<sub>4</sub>), de l'oxygène et de la L-arginine ; les électrons sont utilisés pour réduire l'O<sub>2</sub> et pour oxyder la L-arginine en L-citrulline et NO.

Dans des conditions pathologiques comme en l'absence de cofacteurs BH<sub>4</sub> et L-arginine ou en présence d'OS, l'eNOS peut cesser de produire du NO et commencer à générer de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

Le processus dans lequel les eNOS perdent leur propriété physiologique est appelé « découplage des eNOS ». En conséquence, il y a un compromis dans la formation de NO, et une augmentation de la génération de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> médiée par l'eNOS contribuant à améliorer le SO préexistant.

Cet événement de SO associé au découplage de l'eNOS est caractéristique des conditions cliniques couramment liées aux maladies cardiovasculaires telles que le diabète sucré, l'athérosclérose, l'ischémie cérébrale et l'hypertension.

#### d. Dysfonctionnement mitochondrial dans l'hypertension

Les mitochondries peuvent être impliquées dans la genèse de l'hypertension, et l'hypertension elle-même peut favoriser un dysfonctionnement mitochondrial. L'hypertension est associée à des changements mitochondriaux structurels tels qu'une diminution de la masse et de la densité, un gonflement, un remodelage des crêtes et une fragmentation.

De toute évidence, ces altérations structurelles s'accompagnent d'une altération des fonctions métaboliques et bioénergétiques mitochondriales, y compris une surproduction de ERO et une diminution de la production d'ATP.

De plus, l'hypertension a été associée à la peroxydation de la cardiolipine, qui est un phospholipide que l'on trouve exclusivement dans la membrane mitochondriale interne et qui est nécessaire pour une formation adéquate de crêtes.

L'oxydation de la cardiolipine déclenche des mécanismes d'apoptose et le ERO diminue la fluidité de la membrane mitochondriale et la production d'énergie, créant un cycle de dommages oxydatifs.

### **3.2 Stress oxydatif et diabète :**

Un état de stress oxydant a été décrit dans le diabète ; il s'agit d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), en particulier des radicaux libres, et les défenses antioxydantes. Ce stress oxydant pourrait être impliqué dans les atteintes tissulaires et pourrait représenter un nouveau facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires au cours du diabète de type 2. L'hyperglycémie, en conduisant à un état de stress oxydant, peut être impliquée dans de nombreuses complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), en particulier par la production de produits de glycation avancée (AGE : « advanced glycation end products ») et l'oxydation de macromolécules, notamment celles de la matrice extracellulaire.

Les radicaux libres sont essentiels pour certaines réactions biologiques, y compris la transduction du signal de l'insuline. Cependant, les radicaux libres peuvent être impliqués dans la résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline est une diminution de l'action de l'insuline à deux niveaux : la capture cellulaire de glucose par les tissus musculaires et adipeux et l'inhibition de la production hépatique de glucose.

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la genèse d'un stress oxydant dans des conditions d'hyperglycémie chronique : auto-oxydation du glucose, surproduction de radicaux superoxyde par la chaîne respiratoire mitochondriale et par activation de la NAD(P)H oxydase vasculaire, voie des polyols, et formation de produits de glycation avancée.

Le gradient de protons généré par la chaîne mitochondriale de transport des électrons conduit à une production intracellulaire de radicaux superoxydes ( $O_2^{\cdot-}$ ), au niveau de deux sites principaux : la NADH deshydrogénase du complexe I, et l'interface entre l'ubiquinone et le complexe III. Cette surproduction de superoxyde est accrue en présence de fortes concentrations de glucose qui sont susceptibles d'induire la synthèse de diacylglycérol ou l'hydrolyse des phosphatidylcholines, activant ainsi la protéine kinase C (PKC).

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.

### **3.3 Stress oxydant et insuffisance rénale chronique :**

#### **3.3.1 Définition**

L'insuffisance rénale chronique est la conséquence d'une perte progressive de la fonction rénale.

Elle résulte de la réduction du parenchyme rénal fonctionnel au cours de diverses maladies. Elle se traduit par un ensemble d'altération cliniques et biologiques qui réalisent le syndrome urémique. Les altérations biochimiques sanguines apparaissent précocement et se majorent petit à petit avec la réduction de la masse néphronique active alors que les manifestations cliniques de la toxicité urémique sont plus actives.

### 3.3.2 Mécanisme

Le SO est défini comme la rupture de l'équilibre entre la génération d'oxydants et l'activité des systèmes antioxydants. Le SO est noté dès les premiers stades de l'IRC, et il est fortement majoré par les phénomènes de biocompatibilité des membranes au moment de la dialyse. Son résultat est une augmentation de la concentration plasmatique des produits de la peroxydation lipidique et de l'oxydation avancée des protéines. Altérant l'endothélium vasculaire, attirant les macrophages et déclenchant une réaction inflammatoire, ces molécules favorisent l'athérogenèse accélérée.

Différents composants des structures rénales comme le glomérule, la membrane basale et les cellules endothéliales sont très sensibles aux attaques des radicaux libres car ils ne subissent pas d'adaptation au SO.

Dans les cellules rénales, des radicaux libres pourraient être produits par NOX2, AGE, NOS3, voies polyols, auto-oxydation du glucose et altération de la chaîne respiratoire mitochondriale. En outre, certains défauts génétiques peuvent prédisposer les conditions optimales au développement du SO. Il a été suggéré qu'une altération de l'expression du gène Nrf24 conduit à une régulation négative de la défense antioxydante et à un SO. En revanche, les AGE 5 circulants, les aldéhydes réactifs, les AOPPs6, les produits d'oxydation des amines, les composés carbonylés, les alcanes exhalés, la nitrotyrosine et le 8-OHdg7 sont les principaux biomarqueurs qui, lorsqu'ils atteignent certains niveaux, indiquent la survenue d'un stress oxydatif dans les reins. Il est connu que des quantités excessives de radicaux libres modulent d'autres voies moléculaires, par ex. réponses inflammatoires et activation des facteurs de transcription ainsi, ils déclenchent ou exacerbent divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRC.

Le SO est noté dès les premiers stades de l'IRC, et il est fortement majoré par les phénomènes de biocompatibilité des membranes au moment de la dialyse. Son résultat est une augmentation de la concentration plasmatique des produits de la peroxydation lipidique et de l'oxydation avancée des protéines. Altérant l'endothélium vasculaire, attirant les macrophages et déclenchant une réaction inflammatoire, ces molécules favorisent l'athérogenèse accélérée.

En outre, il a été proposé que la production de radicaux libres ait une corrélation directe avec le dysfonctionnement rénal et la réduction du DFG[36-39]

### **3.4 Stress oxydant et maladies auto-immunes :**

#### **3.4.1 Polyarthrite rhumatoïde :**

##### **3.4.1.1 Définition :**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) 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.

##### **3.4.1.2 Mécanisme :**

Un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants dû à une réaction chimique accrue ou à un système de défense antioxydant insuffisant entraîne un stress oxydatif. Ces ERO, s'ils ne sont pas correctement récupérés, peuvent endommager les macromolécules biologiques.

Les macrophages et les cellules polynucléaires présents sur le site de la synovite favorisent la formation d'espèces oxygénées réactives et l'activation subséquente de molécules inflammatoires impliquées dans la progression de la PR.

Il est bien documenté que les ERO peuvent activer différentes voies de signalisation ayant une importance vitale dans la physiopathologie de la PR.

Par conséquent, la compréhension des voies moléculaires et de leur interaction pourrait être avantageuse dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour la polyarthrite rhumatoïde.[41]

Le système antioxydant modifié et les taux élevés de peroxydation des lipides dans le sérum et le liquide synovial ont été rapportés dans la PR. La confirmation indirecte du rôle du ERO dans la dégradation des ligaments provient de la présence de produits de peroxydation dérivés du cartilage, de la lipoprotéine à faible densité modifiée (LDL), un peptide de collagène de type II nitreux, et d'IgG oxydé dans le sérum et l'urine des patients atteints d'arthrite.

Depuis que l'on a observé que les protéines nitrées, la nitrotyrosine et le LDL oxydé sont agrégés dans le cartilage des patients souffrant d'arthrite, on a proposé une complication immédiate du ERO dans l'arthrite chronique. En outre, il a été démontré qu'un faible taux d'antioxydants semblait être un facteur de risque pour le déclenchement et le développement de l'AR, selon une étude de cas témoin réalisée au sein d'une cohorte finlandaise de 1 419 adultes, hommes et femmes.[42]

La destruction du tissu synovial, responsable de la libération de fer, de cuivre et de protéines héminiques qui favorisent certaines réactions générant des RLO, ainsi que la présence de lymphocytes, mais surtout de macrophages activés et de PNN, au sein de la cavité synoviale, réunit toutes les conditions nécessaires au développement d'un stress oxydant [43]

Sur le lieu de l'inflammation, l'activation des lymphocytes T et autres cellules immunitaires (macrophages) nécessite une augmentation considérable de consommation d'oxygène et parallèlement la production des RLO par ces cellules est augmentée. Des études in vitro ont montré que la formation du  $\text{ONOO}^-$  diminue la synthèse de collagène de type II et d'agrécan, ainsi que la réponse chondrocytaire au facteur de croissance IGF-1. Par ailleurs, le  $\text{ONOO}^-$  augmente l'expression des MMP-3 et diminue la synthèse et l'activité des inhibiteurs tissulaires des MMPs (TIMPs) [3]. L'ensemble de ces changements aboutit à une augmentation de la dégradation matricielle. Le  $\text{TNF-}\alpha$  est produit de façon excessive au cours de la PR, et décrit comme principal activateur de la production des RLO. Hormis les effets cellulaires délétères de cette cytokine, le TNF est un inhibiteur de la SOD1 et SOD3.[2]

### **3.4.2 Lupus érythémateux aigu disséminé LEAD :**

#### **3.4.2.1 Définition :**

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

#### **3.4.2.2 Mécanisme :**

Le stress oxydatif est accru dans le lupus érythémateux aigu disséminé et il contribue au dérèglement du système immunitaire, à l'activation et au traitement anormaux des signaux de mort cellulaire, à la production d'autoanticorps et à des comorbidités mortelles.

Le dysfonctionnement mitochondrial des cellules T favorise la libération d'hydroperoxydes lipidiques inflammatoires hautement diffusibles, qui propagent le stress oxydatif à d'autres organites intracellulaires et à travers la circulation sanguine. La modification oxydative des auto-antigènes déclenche l'auto-immunité, et le degré d'une telle modification des protéines sériques montre une corrélation frappante avec l'activité de la maladie et les dommages aux organes dans le SLE. Dans les cellules T de patients atteints de LED et de modèles animaux de la maladie, le glutathion, le principal antioxydant intracellulaire, est appauvri et la sérine / thréonine-protéine kinase mTOR subit une activation redox dépendante.

À son tour, l'inversion de l'épuisement du glutathion par l'application de son précurseur d'acide aminé, la N-acétylcystéine, améliore l'activité de la maladie chez les souris sujettes au lupus ; des études pilotes chez des patients atteints de LED ont donné des résultats positifs qui justifient des recherches supplémentaires. Le blocage de l'activation de mTOR dans les cellules T pourrait fournir une approche alternative bien tolérée et peu coûteuse au blocage des cellules B et aux traitements immunosuppresseurs traditionnels. Néanmoins, le stress oxydatif compartimenté dans les cellules T auto-réactives, les cellules B et les cellules phagocytaires pourrait servir à limiter l'auto-immunité et son inhibition pourrait être préjudiciable[44].

### **3.5 Stress oxydant et arthrose :**

La substance fondamentale du cartilage subit des changements structuraux, moléculaires, et mécaniques substantiels au cours du vieillissement, comme la fibrillation de surface, les altérations de la structure et la composition des protéoglycannes, la dégradation accrue de collagène. La résistance à la traction et sa rigidité sont diminuées. Parmi les facteurs impliqués dans l'arthrose, l'IL-1 $\beta$  est l'une des cytokines les plus actives. L'IL-1 $\beta$  diminue l'expression du collagène de type II et de l'agrécan, et augmente l'expression des métalloprotéases-1 et 3 (MMP-1 et 3). Elle stimule également la production du NO aboutissant à la formation de ONOO<sup>-</sup> attaquant directement les répétitions de guanine dans les télomères de l'ADN, reliant ainsi directement le stress oxydant à l'érosion des télomères.

Le vieillissement du cartilage et la sénescence du chondrocyte peuvent jouer un rôle important dans la pathogénie et le développement de l'arthrose. Les RLO possèdent une forte réactivité et une courte demi-vie. Afin d'étudier l'impact in vivo des marqueurs de l'attaque radicalaire comme la nitrotyrosine, qui résulte de l'oxydation de l'acide aminé naturel tyrosine en présence de l'oxyde d'azote (NOO), est maintenant utilisée. Il a été démontré que la nitrotyrosine est surexprimée dans le cartilage normal des patients âgés et dans le cartilage arthrosique, suggérant l'implication du stress oxydant dans le vieillissement et dans la dégénération du cartilage. Ces résultats montrent que le stress oxydant affecte la fonction chondrocytaire dans le cartilage articulaire.[6]

### **3.6 Stress oxydatif et Arthropathies microcristallines**

Les microcristaux sont également impliqués dans la genèse des arthropathies dégénératives. Le prototype de l'inflammation aiguë microcristalline est représenté par la goutte. Dans ce cas, les cristaux d'urate de sodium présent dans la cavité synoviale sont responsables d'une inflammation synoviale aiguë et contribuent également au long terme, à la dégradation du cartilage et aux lésions osseuses. Diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) sont produites par les cellules synoviales et sont responsables du recrutement des PNN dans le liquide synovial. L'action des cytokines nécessite l'activation des voies de signalisation intracellulaire, en particulier la phosphorylation de la kinase Syk, qui joue un rôle essentiel et central dans l'activation des PNN responsables de la production de l'anion superoxyde. Le processus de phagocytose des cristaux d'urate par les PNN est accompagné de la libération d'enzymes lysosomiales et d'une importante production de radicaux libres, de prostaglandines et de leucotriènes LTB<sub>4</sub> impliqués dans l'activation de la réaction inflammatoire.

D'autres cristaux tels les cristaux de phosphate de calcium basique (BCP) ont été mis en évidence dans les liquides articulaires dans des situations variées allant de l'articulation asymptomatique à l'arthrite aiguë et l'arthropathie destructrice. Les BCP, dont le plus connu est l'apatite, constituant le minéral de l'os sous forme d'hydroxyapatite (HA) et d'apatite carbonatée (CA), comportent également le phosphate octacalcique (OCP), le phosphate tricalcique, et la whitlockite. Ils sont retrouvés dans une grande partie des arthropathies

dégénératives et seraient corrélés à leur degré de sévérité. Ils ont été isolés dans des dépôts extra-articulaires qui, eux aussi, peuvent être ou non symptomatiques. Leur pouvoir phlogistique et le type de réponse cellulaire varient d'un cristal à l'autre, aussi bien pour les fibroblastes synoviaux que pour les chondrocytes. Les cristaux d'OCP entraînent en particulier une production majoritaire de TNF- $\alpha$  et par conséquent une surproduction de radicaux superoxydes due à l'inhibition de la SOD1. Il existe cependant dans ces situations cliniques un équilibre qui se crée entre la production de cytokines pro-inflammatoires et leurs inhibiteurs. Les microcristaux calciques sont connus pour stimuler la production de TNF- $\alpha$  par de nombreuses cellules telles que les monocytes, les chondrocytes, et probablement les fibroblastes synoviaux. Les BCP activent en effet ces cellules pour la production de MMP-1, MMP-3, MMP-8 et MMP-13, notamment pour les deux premières par l'intermédiaire de la protéine kinase-C. Nous avons cherché à déterminer s'il existait une action des BCP (HA et CA) sur la SOD1. Nos résultats suggèrent que les BCP répriment la SOD1 en inhibant sa voie activatrice NF- $\kappa$ B.

Comme par ailleurs, il est largement démontré que les micro-cristaux stimulent la production de TNF- $\alpha$ , ainsi que la voie de signalisation JNK/AP-1, la diminution du gène antioxydant SOD1 par les microcristaux pourrait être liée à l'action directe du TNF- $\alpha$ , dont la conséquence est une accumulation du radical superoxyde dans la cavité synoviale. [6]

### **3.7 Stress oxydatif et hépatopathie :**

La pathogenèse des maladies du foie intègre les processus et les dommages du stress oxydatif, y compris les lipides, les protéines et les altérations de l'ADN ainsi que la modulation des voies de signalisation fonctionnelles.

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la capacité antioxydante et le niveau de ERO dans les cellules. Les ERO et les réactifs les espèces azotées (ERN) sont maintenant utilisées pour décrire les radicaux libres dérivés de l'oxygène moléculaire et les oxydants dérivés de l'azote, respectivement. En outre, les ERO peuvent être produits par le réticulum endoplasmique dans le foie par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450 au niveau des macrophages et les niveaux de neutrophiles. L'un des mécanismes conduisant au stress oxydatif est la modulation des protéines l'expression sous l'effet du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Cette altération

expose le foie à un stress oxydatif sévère, qui se traduit par l'apoptose des hépatocytes. Les maladies hépatiques induites par le stress oxydatif peuvent également provoquer des troubles cérébraux et insuffisance rénale.

De nombreux facteurs étiologiques ont été associés à la maladie du foie et sont hautement productifs de ERO.

En fait, des études ont démontré que l'éthanol peut entraîner une augmentation significative des ERO mitochondriaux dans les hépatocytes. L'oxydation de l'éthanol implique au moins trois voies enzymatiques distinctes.

L'alcool déshydrogénase (ADH) oxyde d'abord l'éthanol en acétaldéhyde et ce dernier est ensuite oxydé à l'acétate par les aldéhydes déshydrogénases (ALDH) dans les mitochondries. L'oxydation de l'éthanol est également favorisée par le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS), l'enzyme cytochrome P450 Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et la catalase dans les peroxysomes. Une consommation excessive d'alcool entraîne une activité métabolique plus élevée qui augmente les ERO et les lésions hépatiques.

D'autre part, l'hépatotoxicité des médicaments est liée à la production de ERO et de ERN. En fait, la prise de médicaments peut induire un stress oxydatif via l'augmentation des oxydants cellulaires et la peroxydation des lipides et la déplétion des antioxydants dans le foie. Par exemple, la sulfasalazine réduit la superoxyde dismutase (SOD) mais augmente l'activité de la catalase (CAT). L'acide zolédronique entraîne une augmentation significative des niveaux de malondialdéhyde (MDA) et d'oxyde nitrique, tandis que les niveaux de glutathion (GSH) sont réduits.

Même le paracétamol augmente également le MDA, les nitrites et les nitrates dans le foie et réduit les activités SOD totales et Cu/Zn-SOD. En plus de ces facteurs, il a été démontré que l'exposition aux métaux lourds, à la microcystine, aux radiations et à la température provoquait également des dommages oxydatifs dans le foie.[45]

## **3.8 Stress oxydant et maladies cancéreuses :**

### **3.8.1 Définition :**

Le cancer est une maladie due à la transformation de cellules qui deviennent anormales et suite à une prolifération excessive. Ce dérèglement conduit à la formation d'une masse appelée : tumeur maligne. Les cellules cancéreuses envahissent les tissus de voisinage puis se détachent de la tumeur et migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour former des métastases.

### **3.8.2 Mécanismes**

Le stress oxydant joue un rôle particulier dans les différents processus de cancérisation. Le radical hydroxyle HO• semble être le principal responsable des dommages oxydatifs sur l'ADN

La réaction d'un ERO avec une base nucléique induit une modification de l'ADN. L'ADN humain est constamment soumis à l'action des radicaux libres. De nombreux systèmes, notamment enzymatiques, ont été développés par l'organisme et ont été dédiés à la reconnaissance ainsi qu'à la réparation de l'ADN). Mais parfois ces systèmes sont insuffisants, ce qui aboutit à la création de protéines mutantes et plus précisément quand la mutation a lieu sur une partie de l'ADN.

Par ailleurs, les cellules tumorales immortelles seront reconnues par le système immunitaire qui luttera en activant les mécanismes de défenses (phagocytoses, inflammation) et donc le taux des ERO augmentera et sera susceptible de faire muter à nouveau les cellules environnantes. L'apparition de tumeur survient lorsque la balance protection/mutation tourne en faveur des cellules tumorales.

Certaines portions de l'ADN présentent des métaux de transition (Fe, Cu) et ne sont pas protégées par les histones donc ces zones peuvent être le siège des réactions qui sont catalysées par les métaux de transition.

De nombreux facteurs cancérogènes agissent en produisant des espèces radicalaires. Cela peut se faire directement par le tabac (après phagocytose), l'amiante par (réaction de Fenton par des métaux carcinogènes), le nickel (par photolyse).

## **3.9 Stress oxydant et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :**

### **3.9.1 Définition :**

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

La défense de l'organisme contre les infections est assurée par le système immunitaire. Sa destruction graduelle rend le corps plus vulnérable aux maladies graves qui se développent. Ces maladies prennent le nom de « maladies opportunistes », vu qu'elles profitent de la disparition de l'immunité pour se développer.

Quand une personne est atteinte de l'une de ces maladies on dit qu'elle a le SIDA (Syndrome d'Immuno- Déficience Acquise)

### **3.9.2 Mécanisme :**

Les changements dans les composants de la défense antioxydante et des niveaux accrus de produits d'oxydation ont été observés chez des patients asymptomatiques infectés par le VIH et chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Ces preuves indiquent de manière convaincante une accélération du stress oxydatif chez ces patients.

Perturbations du système de défense antioxydant chez l'homme :

#### **a. Le glutathion :**

Les niveaux totaux de glutathion (dans certains cas, mesurés en tant que thiols totaux) sont épuisés dans le plasma, le liquide de la muqueuse épithéliale des poumons, les érythrocytes et les lymphocytes, y compris les sous-ensembles de cellules T des personnes infectées par le VIH. Il est à noter, cependant, que même si les patients infectés par le VIH ont un niveau moyen de glutathion constamment inférieur à celui des sujets sains, la distribution des valeurs est large, ce qui suggère une variation individuelle.

Le taux de glutathion diminue rapidement en cas d'infection par le VIH et continue de baisser au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. LT Dans le plasma et le liquide de lavage pulmonaire bronchiolaire, l'épuisement du glutathion est la conséquence d'une diminution du niveau de sa forme réduite (GSH) avec peu de changement dans la quantité de sa forme oxydée (GSSG).

La cystéine, un acide aminé composant le glutathion, est épuisée dans le plasma des patients infectés par le VIH asymptomatiques et symptomatiques.

Cette constatation est cohérente avec la déplétion du glutathion. En outre, elle suggère que l'apport cellulaire de cystéine pourrait limiter la synthèse de glutathion chez ces patients.

Des défauts dans les voies de synthèse du glutathion peuvent également se produire ; cependant, les Des niveaux relativement normaux de GSSG dans certains tissus de patients infectés par le VIH suggèrent que la voie de recyclage du GSSG-GSH fonctionne efficacement.

Les carences en acide ascorbique, tocophérols, caroténoïdes et sélénium peuvent contribuer aux dommages tissulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène.

Des niveaux réduits de ces composés ont été observés dans les patients asymptomatiques infectés par le VIH et atteints du sida.

Une mauvaise nutrition et une malabsorption sont susceptibles d'exacerber l'épuisement de ces composés et le stress oxydatif.

#### b. Enzymes de défense antioxydantes.

Modification des niveaux et/ou des activités de superoxyde dismutase (SOD), de catalase et de glutathion peroxydase ont été observées chez des patients infectés par le VIH. Par exemple, l'activité de la SOD serait déprimée dans les cellules sanguines périphériques isolées chez les enfants infectés par le VIH. La protéine Tat du VIH régule la synthèse et l'emporte sur l'induction de la forme de SOD dépendante du manganèse, qui est induite par le stress oxydatif dans les cellules cultivées. Dans une autre étude, ils ont constaté que l'activité de la catalase sérique augmente à mesure que le SIDA progresse, tandis que les niveaux de glutathion peroxydase sérique semblent rester similaires à ceux de sujets sains. En revanche,

il a été rapporté que les niveaux de glutathion peroxydase plasmatique et érythrocytaire étaient déprimés chez les patients infectés par le VIH. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour établir l'ampleur réelle des taux des enzymes du système de défense et de concilier ces observations apparemment contradictoires.

c. Mesures du stress oxydatif et des dommages chez l'homme :

Plusieurs mesures indiquent que le stress oxydatif est élevé chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH et atteints du SIDA.

Par exemple, des niveaux sériques élevés de peroxydation des lipides par des produits tels que les hydroperoxydes et le malondialdéhyde, ont été observées chez des patients infectés par le VIH et indiquent une détérioration de la membrane.

En outre, la dépense énergétique au repos (c'est-à-dire la consommation d'oxygène) est accrue chez les patients infectés par le VIH.

Parce que la production de radicaux libres est intimement liée au métabolisme de l'oxygène, plus la consommation d'oxygène est élevée implique un stress oxydatif accru. Cette théorie est soutenue par une étude montrant une augmentation de la production de radicaux libres par des neutrophiles provenant de patients infectés par le VIH. [22][46]

### **3.10 Stress oxydant et vieillissement :**

#### **3.10.1 Définition :**

Le vieillissement est le cumul des modifications responsables à la fois des altérations progressives qui accompagnent le vieillissement et de l'augmentation graduelle des risques de maladie et de décès qui y est associée. Le risque de décès sert à mesurer le nombre de ces changements accumulés, c'est-à-dire l'âge physiologique, tandis que le taux de changement de ce paramètre avec le temps mesure le taux d'accumulation, c'est-à-dire le taux de vieillissement.[47]

### 3.10.2 Mécanismes :

Le stress oxydant est largement impliqué dans le vieillissement, pour une part importante parce qu'il est induit par l'ischémie cérébrale et cardiaque, mais aussi dans le diabète et la maladie d'Alzheimer. Les défenses antioxydantes diminueraient avec l'âge ; elles deviendraient insuffisantes devant les sources d'ERO de plus en plus nombreuses.

Le vieillissement est la perte progressive de la fonction des tissus et des organes au fil du temps.

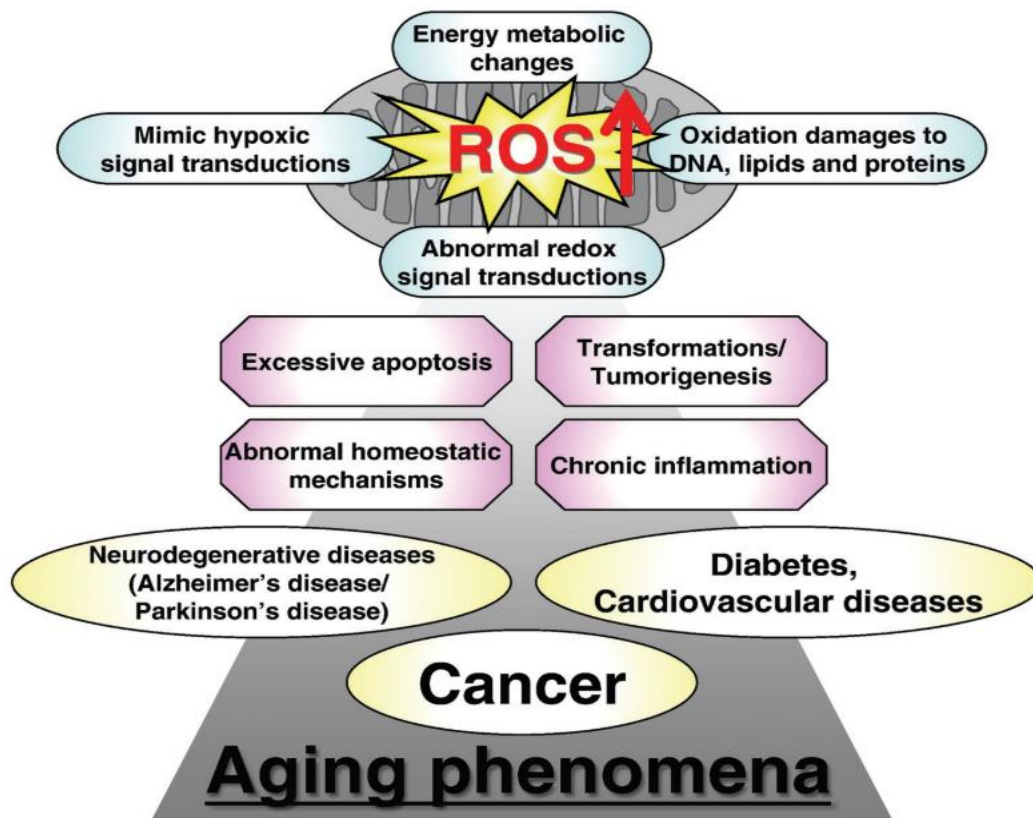
La théorie du vieillissement par radicaux libres, appelée plus tard théorie radicalaire du vieillissement, repose sur l'hypothèse des dommages structurels selon laquelle les pertes fonctionnelles liées à l'âge sont dues à l'accumulation de dommages oxydatifs sur les macromolécules (lipides, ADN et protéines) par les ERO et les ERN.<sup>18</sup> Le mécanisme exact du vieillissement induit par le stress oxydatif n'est pas encore clair, mais il est probable que l'augmentation des niveaux de RONS entraîne la sénescence cellulaire, un mécanisme physiologique qui arrête la prolifération cellulaire en réponse aux dommages qui se produisent pendant la réplication.

Les cellules sénescents acquièrent un phénotype sécrétoire associé à la sénescence irréversible impliquant la sécrétion de facteurs solubles (interleukines, chimiokines et facteurs de croissance), d'enzymes dégradantes comme les métalloprotéases matricielles (MMP) et de composants insolubles protéine/ matrice extracellulaire (MEC).

Les ERON induisent la sénescence cellulaire en agissant sur divers composants du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) :

- régulation de la cible mammalienne des fonctions des complexes de rapamycine ;
- production d'IL-1 $\alpha$  conduisant à un état pro-inflammatoire, qui augmente l'activité du facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B) et la transition épithélio-mésenchymateuse et la progression métastatique de la tumeur ;
- l'induction de l'expression des MMP, qui est associée à des maladies chroniques et liées à l'âge, telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose, l'arthrose et l'emphysème pulmonaire ;

- l'inhibition de l'activité des protéines FOXO (Forkhead box), qui est impliquée dans la protection contre le stress oxydatif par l'insuline/facteur de croissance analogue à l'insuline1
- réduction du sarco/réticulum endoplasmique  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, activité conduisant à la sénescence cardiaque ;
- inhibition de l'activité des sirtuines conduisant à une production accrue de RONS par inhibition de la SOD, un état pro-inflammatoire en empêchant leur inhibition du facteur de nécrose tumorale alpha ( $\text{TNF}\alpha$ ) et  $\text{NF}\kappa\text{B}$ , et un effet tumorigène en empêchant leur effet inhibiteur sur c-Jun et c-Myc ;20
- la régulation des voies p16INK4a/pRB et p53/p21 menant à la sénescence.[48]



**Figure 27:** les effets d'une élévation des ERO dans les mitochondries, et les diverses conséquences d'un excès de ERO sur divers phénomènes liés au vieillissement

## **3.11 Stress oxydatif et pathologies pulmonaires**

Au cours des dernières années, de nombreux arguments expérimentaux sont venus étayer le rôle du stress oxydant dans la pathogénie de certaines maladies inflammatoires chroniques respiratoires comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, ou encore la mucoviscidose.

### **3.11.1L'asthme**

Un certain nombre d'études ont été consacrées aux effets des ERO sur les différentes composantes de la fonction respiratoire.

Chez l'homme, les premières études ont mesuré la production in vivo ERO par les cellules inflammatoires du sang périphérique ou de l'arbre respiratoire ainsi que la concentration d'anti-oxydants au niveau des voies respiratoires. Ainsi, Chanez et al. ont rapporté par chemoluminescence une augmentation de la production ERO par les polynucléaires éosinophiles chez des malades asthmatiques symptomatiques comparés à des patients allergiques asymptomatiques.

Des résultats comparables ont été observés avec des PNN et des monocytes isolés du sang périphérique de malades asthmatiques. Les cellules isolées du fluide de lavage bronchoalvéolaire (LBA ; contenant 85 % de macrophages alvéolaires) chez des malades asthmatiques produisent spontanément plus de dérivés réactifs de l'oxygène après exposition des malades à des allergènes, et l'aggravation nocturne des symptômes respiratoires chez des asthmatiques est associée à une production accrue d'ion superoxyde par les cellules du LBA. Enfin, les cellules du LBA de malades ayant un asthme discret à modéré produisent également davantage d'ion superoxyde en réponse à une activation par du phorbol myristate acétate que des cellules de LBA de sujets contrôles.[2]

### **3.11.2La mucoviscidose**

Au cours de la mucoviscidose, deux éléments majeurs concourent au déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants. Il s'agit d'une part de l'inflammation chronique qui est une étape « précoce, prolongée et sévère » intervenant dans la dégradation de la fonction pulmonaire, et d'autre part de la malabsorption suite à une maldigestion essentiellement d'origine pancréatique, touchant en particulier les vitamines liposolubles.

Dans la mucoviscidose, le syndrome inflammatoire chronique n'est pas seulement la conséquence des infections respiratoires à répétition (en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*) ; la réponse inflammatoire anormale est en fait présente dès le plus jeune âge. Comme le rapportent quelques études, il existe une élévation significative de plusieurs marqueurs de l'inflammation (ARNm pour l'IL-8 dans les macrophages alvéolaires, activité élastase libre des PNN, concentration de TNF- $\alpha$ , etc.) dans le lavage broncho-alvéolaire LBA des nourrissons ayant une mucoviscidose sans infection patente au moment de l'examen. [43]

Récemment, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension du défaut génétique sous-jacent de la mucoviscidose. Cependant, les causes des dommages et de la fibrose pulmonaire, qui sont responsables de la majorité des décès dus à la mucoviscidose, restent flous.

Le dysfonctionnement pulmonaire consiste en une obstruction progressive de la circulation de l'air causée par l'accumulation de sécrétions épaisses et visqueuses et la destruction progressive des bronchioles et des voies respiratoires plus larges.

En outre, les patients atteints de mucoviscidose souffrent d'une diminution de la fonction pancréatique, ce qui entraîne une dégradation et une absorption inadéquates des nutriments liposolubles. Cela entraîne des carences en  $\alpha$ -tocophérol et  $\beta$ -carotène, et donc une réduction de la défense antioxydante globale.

En outre, le nombre de neutrophiles pulmonaires est 1000 fois plus élevé chez les patients atteints de mucoviscidose, ce qui est dû à une réponse immunitaire accrue à la suite d'infections pulmonaires répétitives. Une fois activés, ces neutrophiles sont une source majeure de radicaux libres.

Ces patients sont donc soumis à un stress oxydatif accru. En conséquence, les patients dont l'état antioxydant est normal présentent des dommages oxydants accrus et comme les patients atteints de mucoviscidose ne disposent pas de défenses antioxydantes suffisantes pour faire face à cette augmentation du stress oxydatif, il en résulte des dommages oxydatifs aux poumons, ce qui est susceptible d'exacerber la diminution progressive de la fonction pulmonaire constatée. [48,49]

### **3.11.3 La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :**

#### **3.11.3.1 Définition**

La BPCO est un trouble respiratoire à long terme accompagné de caractéristiques systémiques graves et de maladies connexes qui ont des effets néfastes sur la nature de la vie. Il s'agit d'une maladie inflammatoire caractérisée par une inflammation pulmonaire et un flux d'air limité dans les voies respiratoires qui ne peut pas être complètement inversé, ce qui, à son tour, entraîne une baisse accélérée de la fonction pulmonaire. La BPCO est étroitement associée à l'hypertension artérielle pulmonaire, à l'hypoxémie et à l'hypercapnie, ce qui entraîne un risque considérablement accru de complications cardiorespiratoires et une aggravation de l'état des patients. Bien que le taux d'incidence de la BPCO s'intensifie dans les pays développés et en développement.

#### **3.11.3.2 Mécanisme :**

L'aspect le plus significatif de la pathogenèse de la BPCO et de ses maladies concomitantes associées est l'effet progressif du stress oxydatif.

Dans les cas inflammatoires chroniques comme la BPCO, le stress oxydatif est principalement causé par l'augmentation de la production de ERO en raison de la vulnérabilité aux toxines (par exemple, la fumée de cigarette, l'infection) et la stimulation ininterrompue des enzymes endogènes (p. ex., NADPH oxydases).

Le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse de la maladie pulmonaire obstructive chronique :

L'augmentation continue du stress oxydatif est un facteur clé dans la promotion de l'inflammation des voies respiratoires et de l'inflammation systémique dans la BPCO, et joue un rôle majeur dans l'émergence et le développement de la BPCO et des maladies associées.

L'oxydation causée par l'augmentation des niveaux des ERO et les ERN provoque des dommages directs qui, à leur tour, entraînent une inflammation pulmonaire et systémique.

L'augmentation des marqueurs de stress oxydatif (tels que le superoxyde et le malondialdéhyde) dans les espaces aériens, le mucus, la respiration, les poumons et le sang des patients atteints de BPCO, et qui peuvent également contribuer à la pathogénèse de nombreuses maladies humaines, révèle l'existence de niveaux plus élevés de ERO dans les voies aériennes.

Les résultats de certaines études ont démontré que chez les patients atteints de la BPCO il y a une augmentation des niveaux de stress oxydatif, accompagnée d'une diminution de plusieurs antioxydants enzymatiques endogènes.

Le stress oxydatif peut être stimulé par l'exposition à des sources exogènes des ERO comme la pollution de l'air, l'alcool, la fumée de tabac, les métaux lourds, ou les ERO libérés de façon endogène par les leucocytes et les macrophages engagés dans le système inflammatoire.

La libération de médiateurs nocifs tels que l'élastase des neutrophiles et les métalloprotéases matricielles leur fait jouer un rôle clé dans les processus inflammatoires et ont été impliqués dans le développement, et l'évolution, de toutes les caractéristiques pulmonaires de la BPCO.

En outre, l'inflammation pulmonaire neutrophile est une caractéristique du tabagisme, mais elle est considérablement persistante chez les patients atteints de BPCO, même chez ceux qui ont arrêté de fumer.

Les neutrophiles et les macrophages, qui sont considérés comme des cellules immunitaires activées, libèrent des ERO dans le cadre du système inflammatoire. Même si le niveau idéal de production de ERO est obligatoire pour un métabolisme oxydatif normal, d'énormes ERO ont un effet néfaste sur la continuité cellulaire et peuvent détruire d'autres molécules essentielles telles que les lipides, les protéines, l'ADN, l'ADNmt et l'ARN.

Les troubles de l'activité de la fonction de l'ADNmt entraînent des lésions et la mort des cellules épithéliales, ce qui se traduit par la progression de la BPCO.

L'hypochlorite de ERO anionique ( $\text{OCl}^-$ ) ou son acide conjugué, l'acide hypochloreux ( $\text{HClO}$ ), est synthétisé lors de l'éclatement de la respiration, où la myéloperoxydase neutrophile (MPO) catalyse l'oxydation des ions chlorure par le peroxyde d'hydrogène.

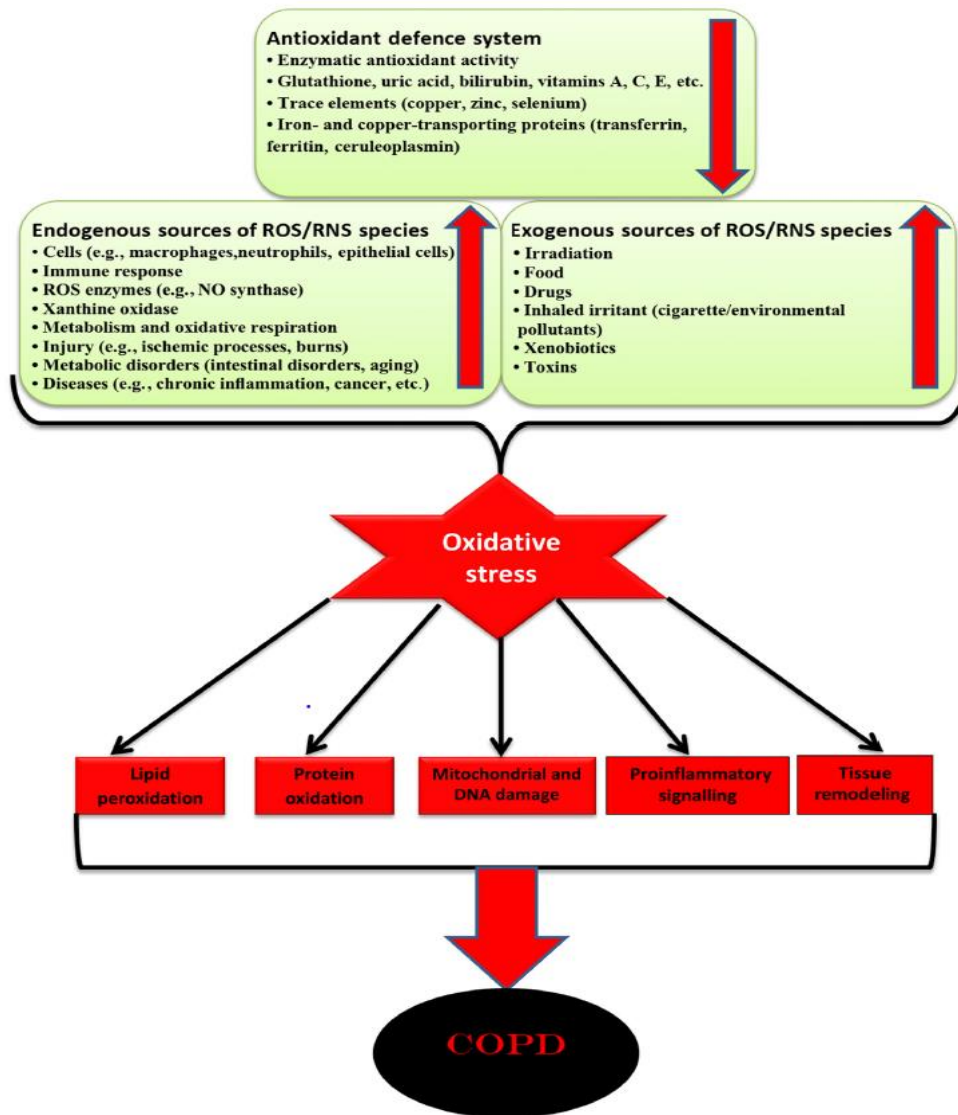
L' $\text{HClO}$  est extrêmement réactif, interagit rapidement avec différentes biomolécules et ne peut pas atteindre des cibles intracellulaires éloignées.

Néanmoins, de nombreuses chloramines plus stables, qui peuvent se diffuser sur de plus grandes distances, peuvent être générées par la réaction du  $\text{HClO}$  avec les amines. Il a été détecté qu'un petit nombre d'amines de faible poids moléculaire (en particulier la nicotine dans la fumée de cigarette) peuvent créer une chloramine capable de naviguer à travers les membranes cellulaires et d'intervenir dans la dégradation des protéines intracellulaires par l'intermédiaire du  $\text{HClO}$ .

Au niveau moléculaire, les ERO peuvent stimuler la peroxydation des lipides et produire du malondialdéhyde, qui peut désactiver de nombreuses protéines cellulaires en produisant des réticulations protéiques.

Cela peut induire une inflammation pulmonaire, renforçant la dévastation de la paroi alvéolaire et l'émergence de l'emphysème. Un autre produit de la peroxydation des lipides, qui a de nombreux effets cytotoxiques, est le 4-hydroxy-2,3-nonéanal (4-HNE) qui peut sembler provoquer l'accumulation de  $\text{Ca}^{2+}$  cytoplasmique, stimuler les cytokines pro-inflammatoires et l'expression de NF- $\kappa$ B, le dysfonctionnement mitochondrial et l'apoptose.

L'oxydation des protéines pourrait entraîner une stimulation de l'expression de NF- $\kappa$ B, p38 MAPK, une induction de gènes inflammatoires, et la suppression de l'efficacité des antiprotéases endogènes, qui peuvent participer à la pathogénèse de la BPCO.



**Figure 28:** Le rôle du stress oxydatif dans la pathogénèse de la BPCO.

La génération d'espèces activées exogènes et endogènes, en plus d'un appauvrissement important du système de défense antioxydant, peut conduire au développement de la BPCO et de ses comorbidités.[2]

## **3.12 Stress oxydatif et l'inflammation**

### **3.12.1 Définition**

L'inflammation est une réponse protectrice contre les agressions, essentielle pour éliminer ou neutraliser les organismes et les corps étrangers.

Cette réponse comprend la participation de nombreux types de cellules immunitaires comme les granulocytes, les mastocytes, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules (NK) et les lymphocytes T et B.

### **3.12.1 Mécanisme**

Cependant, l'activation chronique des processus inflammatoires est liée à une action majeure des cytokines et à la promotion de la SO.

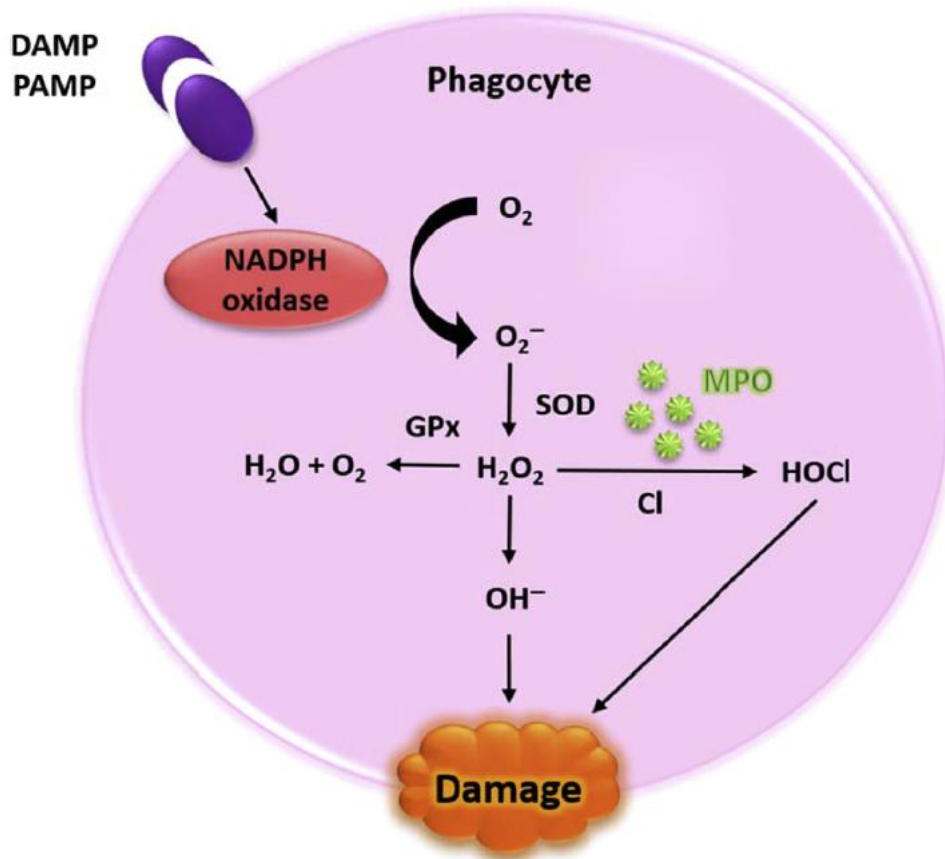
Les cytokines sécrétées par les cellules immunitaires agissent comme des signaux intracellulaires et, lors du recrutement et de l'activation des cellules phagocytaires, contribuent à l'exacerbation du processus inflammatoire.

L'activation des phagocytes en réponse aux schéma moléculaire associé et aux agents pathogènes (PAMP), et la liaison des cytokines à leurs récepteurs, est responsable de la production de ER par le biais de la Nox et de la myéloperoxydase (MPO).

Cette production se fait par des réactions d'oxydoréduction ayant plusieurs objectifs, notamment l'amplification de la réponse inflammatoire et la destruction des micro-organismes et des débris cellulaires. Cependant, étant donné la stimulation excessive de ces cellules immunitaires, des dommages cellulaires et tissulaires se produisent.

Ces ER sont des signaux intracellulaires importants au sein des cellules du système immunitaire, impliquant l'activation de NF- $\kappa$ B, un facteur de transcription majeur impliqués dans le signallement des cytokines.

Nous pouvons donc établir un lien entre la production des ER, le système immunitaire, et l'inflammation.



**Figure 29:** Inflammation et production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Le modèle moléculaire associé aux dommages (DAMP) et le modèle moléculaire associé aux agents pathogènes (PAMP) activent les phagocytes en se liant à leurs récepteurs.

Par la suite, la NADPH oxydase (Nox) produit du superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) qui subit l'action de la superoxyde dismutase (SOD) et est converti en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et dans ce dernier est converti en  $H_2O$  et  $O_2$ . Toutefois, pour neutraliser l'agent agressif, la myéloperoxydase (MPO) transforme  $H_2O_2$  en acide hypochloreux.

Cet acide, en plus d'agir sur le phagosome, est libérée dans le milieu extracellulaire. Une stimulation exacerbée de ce mécanisme conduit au

### **3.13 Stress oxydatif et prééclampsie :**

Une grossesse normale est une série d'événements temporaires complexes finement orchestrés qui comprend la décidualisation, la placentation et l'accouchement. Les transitions chronologiques sont essentielles pour une grossesse normale et toute altération aura des effets sur la santé de la mère et du fœtus.

Il est bien connu que la grossesse augmente le stress oxydatif, un phénomène généré par une réponse inflammatoire systémique normale, qui entraîne la circulation de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). La principale source d'ERO pendant la grossesse est le placenta.

À cet égard, le stress oxydatif accru observé pendant la grossesse pourrait entraîner des lésions tissulaires potentielles. Cependant, l'augmentation du stress oxydatif est équilibrée par l'augmentation de la synthèse des antioxydants [6].

La prééclampsie est un syndrome clinique spécifique à la grossesse qui touche plusieurs systèmes.

La définition classique de la prééclampsie comprend à la fois l'apparition d'une HTA et une protéinurie d'apparition récente  $\geq 300$  mg/24 h après 20 SA, le plus souvent à court terme. Cependant, en l'absence de protéinurie.

Le diagnostic de la prééclampsie est basé sur une HTA associée à une thrombocytopénie, une altération de la fonction hépatique, une insuffisance rénale, un œdème pulmonaire ou des troubles cérébraux ou visuels d'apparition récente.

Bien que l'étiologie de la prééclampsie ne soit pas claire, l'insuffisance placentaire due à un remodelage inadéquat du système vasculaire maternel perfusant l'espace inter-villaire joue un rôle important dans le développement de ce syndrome. Cela peut conduire à un processus complexe d'ischémie-reperfusion dans le placenta avec la libération de facteurs cytotoxiques dans la circulation maternelle. L'hypoperfusion placentaire est liée à un déséquilibre de l'angiogenèse, à des lésions endothéliales vasculaires, à des complications cardiovasculaires et à une réponse inflammatoire exagérée. L'hypoperfusion utéroplacentaire pendant la prééclampsie augmente le stress oxydatif chez la mère et le fœtus.

Les radicaux libres libérés par l'unité fœto-placentaire mal perfusée déclenchent un stress oxydatif dans les cellules placentaires.

Les membranes plasmiques des cellules sanguines en circulation peuvent être oxydées lors de leur passage à travers le placenta ischémique, contribuant ainsi à propager le stress oxydatif vers les tissus distaux. De plus, la défense antioxydante est réduite dans la prééclampsie, probablement en raison d'une diminution de plusieurs capteurs de radicaux libres et de l'activité des enzymes antioxydantes.

Deux événements potentiellement liés semblent sous-tendre les caractéristiques cliniques de la prééclampsie : l'hypoxie/ischémie placentaire et l'activation diffuse des cellules endothéliales maternelles. Il est possible qu'une altération préexistante de la fonction vasculaire résultant d'une réponse systémique à l'inflammation et au stress oxydatif/nitratif chez la mère, due à un placenta insuffisamment perfusé, soit l'une des causes fondamentales de la prééclampsie.

Une grossesse normale est elle-même caractérisée par une inflammation systémique, un stress oxydatif et des altérations du niveau des facteurs angiogéniques et de la réactivité vasculaire. Cette situation est exacerbée dans la prééclampsie par l'absence de compensation mécanismes, conduisant finalement aux dysfonctionnements placentaires et vasculaires.

Les lésions locales du placenta dans la prééclampsie, sont considérées comme une perturbation de la production de facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques, et entraînent une inflammation systémique, une activation endothéliale, un stress oxydatif systémique et une altération de la production endothéliale de NO.

Lorsque cette activation et ce dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire se produisent au niveau du foie, des reins, du cerveau et du placenta, la présentation clinique de la prééclampsie s'aggrave.

L'expression anormale des récepteurs endothéliaux sur le cytotrophoblaste (CTB) envahi est la cause de l'invasion défectueuse des trophoblastes endovasculaires et interstitiels que l'on trouve dans la prééclampsie.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et les interactions avec son récepteur, la Flt-1 (VEGF-Flt-1), gèrent la transformation du phénotype épithélial en endothélial sur la CTB envahissante.

L'activation de la Flt-1 (fms like Related tyrosin kinase) par le VEGF augmente la libération de l'oxide nitrique et sa chute pendant la prééclampsie entraîne une synthèse défectueuse de NO- causant une vasoconstriction et une perfusion inadéquate. L'hypoperfusion placentaire et la perfusion intermittente qui en résultent créent un environnement d'hypoxie-réoxygénation qui favorise le dommage oxydatif. La synthèse et l'action des facteurs de croissance angiogéniques tels que le VEGF, sFlt-1, le facteur de croissance placentaire (PlGF) et l'endogline, ainsi que leurs récepteurs dans le lit utérin et le placenta, sont alors cruciales pour le développement normal du placenta et la grossesse.

Les modifications des niveaux de ces facteurs dans le placenta et la circulation peuvent identifier les grossesses qui développent une prééclampsie.

De plus, l'endogline, un co-récepteur du facteur de croissance transformant (TGF), a augmenté la perméabilité vasculaire induisant une hypertension modérée dans certains essais. Une augmentation du niveau de circulation de l'endogline soluble au début de la prééclampsie est associée à un rapport sFlt1/PlGF accru.[50,51]

### **3.14 Stress oxydatif et SARS-Cov 2 :**

De nombreuses études ont établi un lien entre l'attaque de cytokines et la détérioration de l'état des patients atteints d'une infection par COVID-19 et on considère qu'elle est un facteur majeur dans le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë et du dysfonctionnement de plusieurs organes.

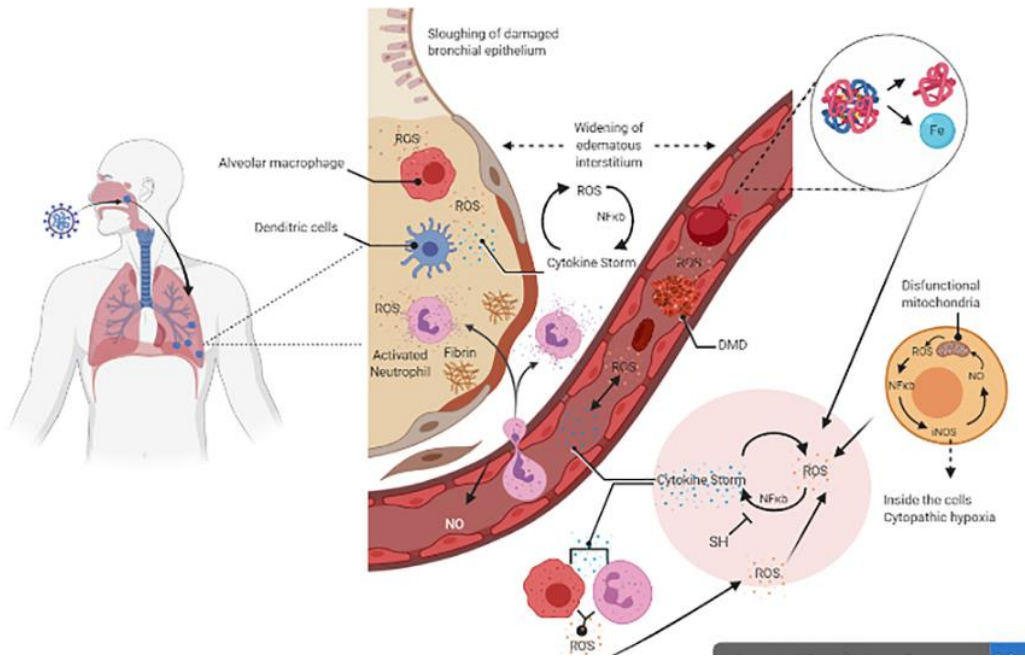
Une étude a démontré que l'infection grippale induisait l'expression de cytokines par l'activation de récepteurs de reconnaissance de formes, notamment les récepteurs de type Toll : TLR3, TLR7 et TLR8, le gène I inducible à l'acide rétinoïque et les membres de la famille des récepteurs de type NOD dans les cellules épithéliales pulmonaires, les macrophages et les cellules dendritiques.

Il est possible que la réponse immunitaire innée dans l'infection par COVID-19 suit les mêmes voies. L'inflammasome (complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée) est un élément important dans l'attaque de cytokines et des études ont montré que l'ERO est un ligand puissant et un médiateur direct qui déclenche l'inflammasome NLRP3 (récepteurs P3 de type NOD).

En outre, les ligands TLR et NLR ont augmenté les niveaux de transcription de la PNLRP3 induits par NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B, à son tour, est activé par les ERO, donc directement ou indirectement, l'inflammation est augmentée par les ERO [17-19].

Mis à part les ERO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> active principalement NF- $\kappa$ B pour produire des cytokines inflammatoires. L'hyperproduction d'IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , la protéine 10 inducible par l'interféron gamma, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes, le chimio-attractif des monocytes, les protéines inflammatoires des macrophages 1- $\alpha$  et une ferritine sanguine élevée sont également observés chez les patients COVID-19.

Comme dans le cas de la grippe, l'infection par COVID-19 semble avoir une phase pulmonaire initiale qui consiste en une réplication et une inflammation du virus, avec l'implication des ERO comme activateur direct et indirect de l'inflammasome NLRP3, et une dissémination sanguine subséquente, probablement associée à la réponse immunitaire adaptative au stress oxydatif comme mécanisme de lésion systémique. Il est important de comprendre le mécanisme par lequel le SRAS-CoV-2 induit des lésions pulmonaires et systémiques, et de savoir si le virus est le seul responsable ou s'il existe d'autres mécanismes synergiques qui maintiennent et aggravent les lésions tissulaires observées dans cette maladie.



**Figure 30:** Sars-Cov 2 et espèces réactives de l'oxygène

Après que le virus ait pénétré dans les voies respiratoires, sa réplication se produit, et la réponse immunitaire innée commence par l'activation des cellules macrophages et dendritiques via les récepteurs TLR et NOD (*nucleotide oligomerization domain receptors*) contre la production de cytokines inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). La propagation qui en résulte dans le sang a deux conséquences :

1) les érythrocytes sont endommagés par les ERO et d'autres mécanismes inflammatoires conduisant à la génération d'hème et de fer libre ;

2) les macrophages et les neutrophiles activés produisent des salves respiratoires générant des radicaux superoxydes et du  $H_2O_2$  conduisant au stress oxydatif. Le stress oxydatif et le fer libre convertissent le fibrinogène plasmatique soluble en caillots de fibrine anormaux sous la forme de dépôts denses et mats (DMD résistant à la dégradation enzymatique ; caillots sanguins), ce qui entraîne une micro-thrombose dans le système vasculaire et la microcirculation pulmonaire. L'attaque de cytokines se produit par la régulation à la hausse de l'expression des cytokines via NF- $\kappa$ B.

Une fois ce scénario établi, l'attaque de cytokines induit un stress oxydatif via l'activité des macrophages et des neutrophiles dans les voies respiratoires, et le stress oxydatif induit l'attaque de cytokines. Ce cycle provoque de graves dommages tissulaires indépendants du virus. En outre, les mitochondries produisent des ERO, ce qui augmente l'expression d'iNOS via NF- $\kappa$ B et, par conséquent, la formation de NO. Le NO induit des mitochondries dysfonctionnelles qui, à leur tour, entraînent une hypoxie cytopathique. De plus, le virus inhibe le Nrf2, responsable de l'augmentation des antioxydants enzymatiques, établissant ainsi le stress oxydatif.

Dans l'ensemble, un exsudat protéique pulmonaire élevé et faiblement porteur d'hémoglobine entraîne une hypoxie pulmonaire, une hypoxie cytopathique et des lésions de l'endothélium, et la coagulation disséminée entraîne l'effondrement de plusieurs organes.[53,55]

### **3.15 Stress oxydatif et maladies neurodégénératives :**

Les maladies neurodégénératives sont une classification des troubles dans lesquels on observe une perte neuronale et un déclin cognitif progressif. Ces deux conséquences contribuent à la perte de mémoire des personnes atteintes de maladies neurodégénératives. Ce niveau de déclin est accéléré, contrairement au processus normal de vieillissement.

En fonction de la maladie spécifique, d'autres caractéristiques et symptômes peuvent être observés, notamment la démence, un déclin de la fonction motrice et la dépression. Le phénomène de stress oxydatif a été bien établi dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer. Cette section ne fera que mettre en évidence la corrélation entre l'autophagie, l'apoptose et le stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives suivantes : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.[30]

### **3.15.1 Le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer :**

#### **3.15.1.1 Définition**

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus courante et la cause la plus fréquente de la maladie la démence, étant responsable d'environ 70 % des cas.

Il s'agit d'un trouble neurologique irréversible, caractérisé par des troubles de la mémoire, des dysfonctionnements cognitifs, des troubles du comportement, des difficultés à bien mener les activités quotidiennes et une désorientation dans le temps et l'espace.

La pathogenèse de la MA est liée à l'accumulation de plaques amyloïdes extracellulaires  $\beta$ , à une pathologie intracellulaire progressive de la protéine tau, à des anomalies mitochondriales et à des processus neuro-inflammatoires, qui affectent lentement les neurones, entraînant une perte de mémoire et de capacité à stocker de nouvelles informations.[2]

#### **3.15.1.2 Mécanisme**

On pense que la principale cause de la MA est la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à la suite du stress oxydatif (SO). Dans des conditions pathologiques, comme la MA, divers facteurs sont responsables de l'accumulation des ERO et d'espèces réactives de l'azote (ERN).

Les radicaux libres peuvent être générés par un déséquilibre des neurotransmetteurs, lorsqu'il y a également une augmentation de la concentration intra-neuronale de  $Ca^{2+}$ , par une activation microgliale, des réactions biochimiques mitochondriales et par des plaques amyloïdes  $\beta$ .

En raison de sa teneur élevée en lipides, le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages causés par les ERO et les ERN, et les membranes cérébrales en sont la première cible.

Les produits de réaction de la peroxydation des lipides entraînent la décomposition des acides gras polyinsaturés et la formation d'aldéhydes réactifs, tels que le 4-hydroxy-2-trans-nonéanal (4-HNE) et le malondialdéhyde (MDA), qui réagissent avec l'acide désoxyribonucléique et certaines protéines, endommageant leur structure et altérant leur fonction.

Par conséquent, le SO pourrait être considéré comme une cible thérapeutique dans le traitement de la MA. Il n'existe actuellement aucun traitement modificateur de la maladie pour la MA. Les approches thérapeutiques disponibles pour la MA n'apportent qu'un soulagement symptomatique modeste et visent les symptômes cognitifs, tels que les troubles de la mémoire et de la perception. [28]

### **3.15.2 Stress oxydatif et sclérose latérale amyotrophique**

#### **3.15.2.1 Définition :**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), communément appelée maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative progressive dans laquelle tous les mouvements des muscles volontaires sont perdus dans les 1 à 5 ans suivant le diagnostic de la maladie. Cette maladie évolue rapidement et peut entraîner la mort dans les 2 à 5 ans suivant l'apparition des premiers symptômes.

La SLA se présente sous deux formes : sporadique ou héréditaire (familiale). Environ 90 % des cas de SLA sont classés comme sporadiques. Comme la maladie de Parkinson, les motoneurones sont très affectés par la SLA, ce qui entraîne une faiblesse musculaire, une spasticité et une atrophie.

#### **3.15.2.2 Mécanisme :**

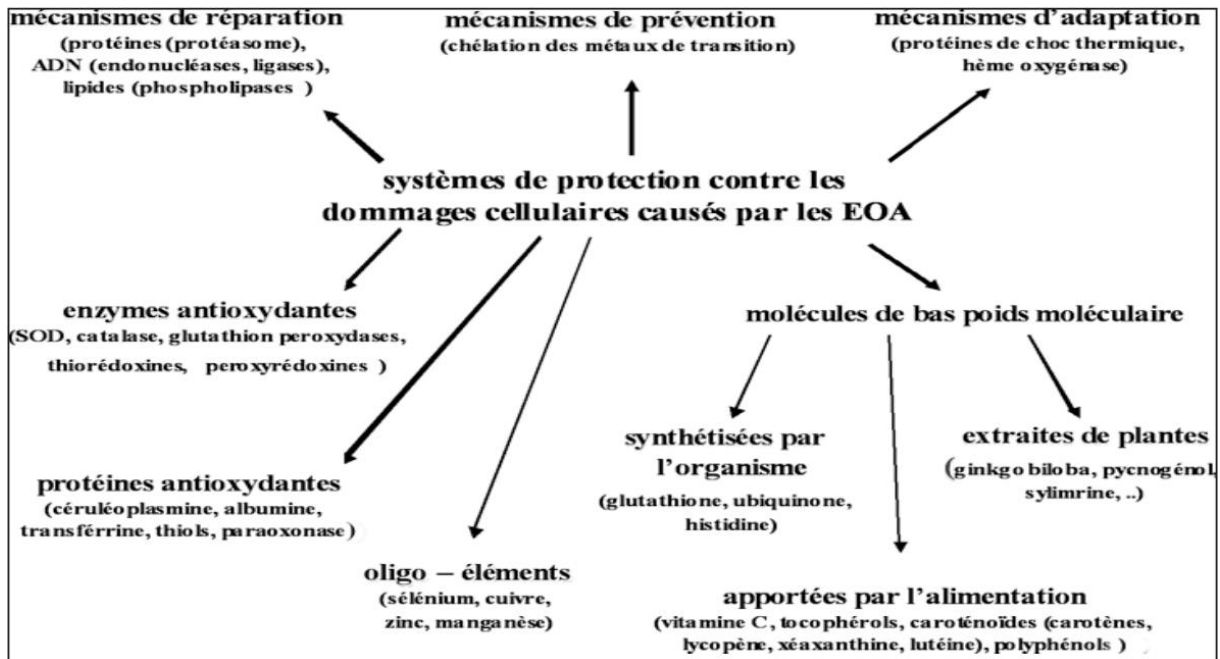
Dans le cortex moteur, le cervelet et le cortex pariétal, les deux formes de SLA présentent une oxydation des protéines, des lésions de l'ADN et des protéines modifiées par le malondialdéhyde (MDA).

Les patients souffrant de SLA sporadique ont montré une augmentation significative de ces troubles oxydatifs par rapport aux sujets atteints de SLA familiale, ce qui confirme le rôle du stress oxydatif dans la sclérose latérale amyotrophique. Vingt pour cent des personnes atteintes de SLA héréditaire présentent une mutation de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase, qui entraîne une toxicité cellulaire. Cette mutation diminue la capacité à combattre les radicaux libres potentiellement nocifs, augmentant ainsi les niveaux de stress oxydatif.



# **Les antioxydants**

## 4 Les antioxydants :



**Figure 31:** les systèmes de protection contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène

Tous les organismes aérobies ont des défenses antioxydantes, notamment des enzymes et des constituants antioxydants pour éliminer ou réparer les molécules endommagées. Comme pour les antioxydants chimiques, les cellules sont protégées contre le stress oxydatif par un réseau d'enzymes antioxydantes en interaction. [56]

Les antioxydants jouent un rôle essentiel dans les systèmes alimentaires ainsi que dans le corps humain pour réduire les processus oxydatifs et les effets néfastes des ERO. Dans les systèmes alimentaires, il est possible de retarder la peroxydation des lipides et la formation de produit de peroxydation secondaire des lipides en utilisant des molécules antioxydantes nutritionnelles, ce qui contribue à maintenir la saveur, la couleur et la texture du produit alimentaire pendant le stockage. De plus, les antioxydants sont utiles pour réduire les acides aminés, l'oxydation des protéines ainsi que l'interaction des carbonyles dérivés des lipides avec les protéines qui conduit à une altération de la fonction des protéines. [54-55]

## 4.1 Définition des antioxydants :

Un antioxydant est une molécule capable d'inhiber l'oxydation d'autres molécules. En termes d'alimentation, un antioxydant a été défini comme "toute substance qui, lorsqu'elle est présente en faible concentration par rapport à celle d'un substrat oxydable, retarde ou inhibe de manière significative l'oxydation de ce substrat", mais il a ensuite été défini comme "toute substance qui retarde, empêche ou supprime les dommages oxydatifs d'une molécule cible". [56,57]

Dans une autre définition, un antioxydant est défini comme une substance qui capte directement les ERO ou qui agit indirectement pour réguler les défenses antioxydantes ou inhiber la production des ERO".[61]

Les composés antioxydants peuvent piéger les RL et augmenter la durée de conservation en retardant le processus de peroxydation des lipides, qui est l'une des principales raisons de la détérioration des produits alimentaires et pharmaceutiques pendant la transformation et le stockage. Les antioxydants peuvent également protéger le corps humain contre les radicaux libres et les effets des ERO. Ils retardent la progression de nombreuses maladies chroniques ainsi que la peroxydation des lipides.

Ces dernières années, l'identification d'autres sources naturelles et sûres d'antioxydants alimentaires et la recherche d'antioxydants naturels, notamment d'origine végétale, suscitent un grand intérêt. Les antioxydants sont souvent ajoutés aux aliments pour prévenir les réactions radicales en chaîne de l'oxydation, et ils agissent en inhibant l'étape d'initiation et de propagation menant à la fin de la réaction et retardent le processus d'oxydation. Les antioxydants sont devenus un groupe indispensable d'additifs alimentaires, principalement en raison de leurs propriétés uniques qui permettent de prolonger la durée de conservation des produits alimentaires sans aucun effet négatif sur leurs qualités sensorielles ou nutritionnelles.

Pour la détermination de la capacité antioxydante des composants alimentaires, les termes d'activité antioxydante et capacité antioxydante sont souvent utilisés de manière interchangeable, mais il faut reconnaître qu'ils ont des significations différentes. L'activité fait référence à la constante de vitesse d'une réaction entre un antioxydant spécifique et un oxydant spécifique. La capacité est une mesure de la quantité d'un radical libre donné piégé par un échantillon.

La consommation de fruits et légumes a été associée à un risque réduit de certaines maladies chroniques, y compris l'athérosclérose coronarienne qui est la plus dangereuse. Des études épidémiologiques ont démontré une association inverse entre la consommation de fruits et légumes et la mortalité due à des maladies liées à l'âge, telles que les maladies coronariennes et le cancer, qui peut être attribuée à leur activité antioxydante. Les principaux composés bioactifs de ces sources naturelles sont en particulier les phénoliques et les flavonoïdes, qui sont responsables de leurs bienfaits pour la santé.[59-61]

Les propriétés antioxydantes des phénoliques sont responsables de l'inhibition de l'oxydation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité.[62,63]

Un certain nombre d'études scientifiques s'intéressent aux divers bienfaits des antioxydants sur la santé dans des processus tels que le stress, l'infestation par des agents pathogènes, le vieillissement, l'apoptose et les maladies neurologiques. Les antioxydants réduisent les effets néfastes des radicaux libres sur les cellules. Les humains consomment les antioxydants directement à partir des fruits et légumes frais et secs, qui contiennent une grande quantité de flavonoïdes et de suppléments antioxydants qui contribuent à la protection contre différents types de maladies, notamment les cancers et les problèmes de santé cardiovasculaire. [62,64]

## **4.2 Classification des antioxydants :**

On distingue :

1.Les antioxydants actifs qui réagissent avec les radicaux libres et bloquent la réaction en chaîne (par exemple, l'a-tocophérol, le gallate d'éthyle et de propyle, le palmitate d'ascorbyle, etc.)

2.Les agents réducteurs qui ont un potentiel d'oxydoréduction plus faible que la molécule de médicament à conserver. Ils sont plus facilement oxydés que la molécule du médicament et sont efficaces contre les agents oxydants. De plus, ils peuvent réagir avec les radicaux libres pour bloquer la réaction en chaîne (par exemple, l'acide ascorbique, l'acide iso-ascorbique, le sulfite de sodium, le métabisulfite, etc.).

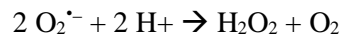
3. Les antioxydants synergiques qui ont un petit effet antioxydant mais peuvent renforcer l'action des vrais antioxydants en réagissant avec les ions de métaux lourds qui catalysent l'auto-oxydation (par exemple, l'acide citrique, l'acide phosphorique, la lécithine, l'édétate disodique, etc. [4])

## **4.3 Les antioxydants endogènes**

### **4.3.1 Les systèmes de défense enzymatiques des radicaux libres :**

#### **4.3.1.1 Superoxydes dismutases**

Puisque le superoxyde est le principal ERO, sa dismutation en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et en eau et d'une grande importance pour chaque cellule, elle se fait grâce à la SOD selon la réaction : [31]



Les SOD sont des métalloenzymes utilisant comme cofacteur les métaux et selon le type du métal utilisé, plusieurs isoformes sont retrouvés. [29]

3 grandes classes existent et sont distinctes par : la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire :

a. La SOD1 ou Cu/Zn-SOD est retrouvée dans le cytosol, le compartiment nucléaire, et l'espace intermembranaire mitochondrial. , [32]

Plusieurs sites de fixation ont été mis en évidence pour des facteurs de transcription modulés par le statut redox cellulaire, tels que AP-1 et NF-κB.

Chez l'homme, des mutations du gène SOD1 sont à l'origine de désordres neurodégénératifs comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), associés à des dommages oxydatifs. [29]

La SOD1 joue un rôle important dans la survie et la croissance cellulaire. [6]

b. SOD2 ou Mn-SOD dans la matrice mitochondriale : Le gène de la SOD2, est situé sur le chromosome 6, utilise le manganèse comme cofacteur.

La SOD2 est mitochondriale.

Elle joue un rôle important dans la protection vis à vis des radicaux libres induits par l'hyperoxie. Sa déficience entraîne une augmentation de la production d'anion superoxyde mitochondrial, qui inhibe en retour la chaîne respiratoire sur les complexes I et II augmentant le risque de cardiomyopathie [6][67]

c. La SOD 3 ou EC-SOD : Une Cu/Zn-SOD extracellulaire a aussi été décrite, immunologiquement distincte de la Cu/Zn-SOD cytotogique ; elles sont en fait structurellement différentes, la Cu/Zn-SOD cytotogique étant une protéine oligomérique de 32 kDa avec deux sous-unités identiques portant chacune les deux atomes métalliques, et la Cu/Zn-SOD extracellulaire étant une glycoprotéine tétramérique de 135 kDa, dont il existe plusieurs formes plus ou moins associées à l'héparine. Seul l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  participe à l'acte catalytique, en deux temps, en utilisant ses deux valences. Dans le site actif, l'ion cuivrique est lié à quatre résidus d'histidine, dont l'un participe à l'acte catalytique en donnant les protons par l'intermédiaire du zinc.

La SOD3 constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine.[32]

Elle est sécrétée par les cellules musculaires lisses surtout dans les zones ayant une grande quantité de fibres de collagène de type I et autour des vaisseaux pulmonaires et systémique.

$\text{H}_2\text{O}_2$  qui en résulte est réduit en eau par la catalase (enzyme en hème) et GPx (metallo-enzyme à Sélénium)

#### **4.3.1.2 Les glutathions peroxydases (GPxs)**

Il existe deux formes d'enzyme glutathion peroxydase, dont l'une est indépendante du sélénium (glutathion-S-transférase, GST) tandis que l'autre dépend du sélénium (GPx). La forme la plus importante est la GPx cytosolique, qui se trouve également dans les mitochondries et la matrice extracellulaire.

La GPx est exprimée de manière ubiquitaire dans les reins, le foie et les érythrocytes. Elle peut éliminer le peroxyde d'hydrogène en convertissant le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG). La régénération du GSH se produit par l'intermédiaire de la glutathion réductase (GR) dépendante du NADPH, formant un cycle redox. [4]

La glutathion-peroxydase (GPx) catalyse la réduction d'hydroperoxydes en alcools avec oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) selon la réaction :



ROOH peut être un hydroperoxyde d'acides gras ou de cholestérol. Cette réaction est couplée à celle régénérant le GSH, catalysée par la glutathion-réductase :



GPX est une protéine constituée de quatre sous-unités comportant chacune un atome de sélénium, intégré dans le site actif sous forme de séléno-cystéine où l'atome de soufre a été remplacé par un atome de sélénium.

Il existe deux formes de la GPx très proches : une GPx cellulaire, dite classique essentiellement cytotologique (90 %) et accessoirement mitochondriale (10 %), et une GPx plasmatique qui présente une plus faible activité à cause d'une très faible concentration du GSH dans le plasma, bien inférieure au Km de l'enzyme pour ce substrat [29].

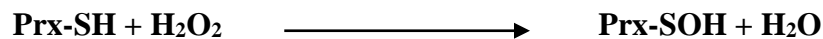
La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence[31].

. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolysse hépatique peuvent modifier sa concentration.[32]

#### **4.3.1.3 Le système thiorédoxine-Peroxyredoxine (TRX-PRX)**

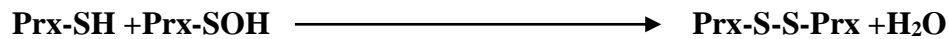
L'élimination de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est étroitement associée à plusieurs enzymes contenant du thiol, à savoir les TRX (TRX1 et TRX2), la thiorédoxine réductases (TRR), PRX (qui sont des peroxydases de thiorédoxine) et glutarédoxines.[68]

Deux TRX et TRR ont été caractérisés dans des cellules humaines, existant à la fois dans le cytosol et les mitochondries.



Réaction : Réduction du peroxyde d'hydrogène par la peroxyredoxine

La Prx oxydée réagit alors avec une autre molécule de Prx-SH pour former un pont disulfure



Réaction : Formation de pont disulfure entre deux peroxyredoxines

Dans le poumon, TRX et TRR sont exprimées dans l'épithélium bronchique et alvéolaire et les macrophages. [69]

Six PRX différents ont été trouvés dans des cellules humaines, différant par leur compartimentation ultrastructurale.

Le poumon humain exprime tous les PRX dans l'épithélium bronchique, l'épithélium alvéolaire et les macrophages.

La PRX V a récemment été trouvée pour fonctionner comme une peroxydase réductase, ce qui signifie qu'elle peut fonctionner comme un composé protecteur potentiel dans le développement des lésions pulmonaires.[31]

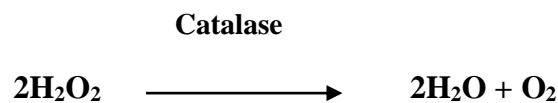
Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TRR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif.[70]

Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique.[32]

#### 4.3.1.4 Catalase CAT :

C'est l'une des principales enzymes défensives antioxydantes principales, principalement localisée dans les peroxysomes, mais on la trouve également dans le cytoplasme et les mitochondries en petites quantités. Le foie, les reins et les globules rouges ont des niveaux importants de catalase. La CAT agit en catalysant la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, une fonction partagée avec la glutathion peroxydase, et la CAT nécessite du fer comme cofacteur pour une efficacité maximale.[4]

La catalase est une enzyme catalysant la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire, selon la réaction :



Elle est formée de 4 sous-unités, chacune est faite d'une molécule hème liant du fer sous forme  $\text{Fe}^{3+}$ , liée au site actif.

Son activité sera perdue une fois la structure dissociée.[29]

La catalase se lie également au NADPH en tant qu'équivalent réducteur pour empêcher l'inactivation oxydative de l'enzyme (formation du composé II) par  $\text{H}_2\text{O}_2$  lorsqu'il est réduit en eau. [31]

#### 4.3.2 Les antioxydants non enzymatiques :

Les antioxydants non enzymatiques peuvent être divisés en trois catégories :

- Lipophyliques : vitamine E, caroténoïdes, métallos- thionéine, mélatonine
- Solubles dans l'eau : Vitamine C, glutathion, acide urique, céruloplasmine, transferrine, haptoglobuline
- Exogène : Flavonoïdes, allopurinol[4]

### 4.3.2.1 Le glutathion et les protéines-thiols

Le glutathion est un tripeptide (glutamyl-cystéinyl-glycine) présent dans les cellules majoritairement sous forme réduite (GSH). Il est ainsi la principale source cellulaire d'agents réducteurs ; il agit essentiellement par l'action des GPX. Par ailleurs, des glutathion-S-transférases (GST) catalysent son transfert sur de nombreux substrats. Sa forme oxydée (GSSG) régénère la forme réduite sous l'effet de la glutathion-réductase.[29]

Le GSH possède de nombreuses fonctions nécessaires pour la viabilité cellulaire. C'est un antioxydant majeur qui agit soit en interagissant de manière directe avec les différentes ERO (radical hydroxyle, superoxyde, NO...), soit comme cosubstrat de la GPx, soit en régénérant d'autres antioxydants.

C'est aussi une forme de transport et de stockage de la cystéine et du NO, un régulateur de l'apoptose et de la prolifération cellulaire, un partenaire dans les réactions de détoxification des xénobiotiques auxquels il est conjugué par la GSH S-transférase et un cofacteur des réactions d'isomérisation.

D'après des données obtenues en culture, les neurones sont autant capables que les astrocytes de synthétiser du GSH mais ils n'utilisent pas les mêmes précurseurs et, pour être optimale, la synthèse de GSH par les neurones nécessite des précurseurs libérés par les astrocytes. Ainsi, 10% du GSH synthétisé par les astrocytes serait libéré par heure, clivé par la c-glutamyl transpeptidase astrocytaire pour fournir des dipeptides, et notamment le dipeptide cystéinyl-glycine, utilisables par les neurones pour leur propre synthèse de GSH[71].

Le GSH est très abondant dans tous les compartiments cellulaires et est le principal antioxydant soluble. Le rapport GSH / GSSG est un déterminant majeur du stress oxydatif. Le GSH montre ses effets antioxydants de plusieurs manières. Il détoxifie le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques par l'action du GSH-Px. GSH fait don de son électronique à  $H_2O_2$  pour le réduire en  $H_2O$  et  $O_2$ . Le GSSG est à nouveau réduit en GSH par la GSH réductase qui utilise le NAD (P) H comme donneur d'électrons. Les GSH-Px sont également importants pour la protection de la membrane cellulaire contre la peroxydation lipidique. Le glutathion réduit donne des protons aux lipides membranaires et les protège des attaques oxydantes.

Le GSH est un cofacteur de plusieurs enzymes détoxifiantes, telles que le GSH-Px et la transférase. Le GSH protège les cellules contre l'apoptose en interagissant avec les voies de signalisation proapoptotiques et anti-apoptotiques. Il régule et active également plusieurs facteurs de transcription, tels que AP-1, NF- $\kappa$ B et Sp-1.[31]

Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intra-cellulaire où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer. Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. L'apport recommandé journalier est d'environ 300 mg (agrumes). La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements « thiols » qui possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les espèces oxygénées activées.[32]

#### **4.3.2.2 Le Coenzyme Q10**

Le coenzyme Q10, ou ubiquinone, est un dérivé benzoquinolique possédant une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne donne à la molécule un caractère lipophile permettant son insertion dans les membranes et les lipoprotéines.

C'est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique en association avec la vitamine E, ayant un rôle fondamental dans la chaîne mitochondriale de transport d'électron.

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 HMG CoA (3-hydroxy-3 methylglutaryl-CoA) par la HMG-CoA réductase. Or, les agents hypocholestérolémiantes 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.[32]

### 4.3.2.3 L'acide urique

Dans la voie de dégradation de la purine, l'acide urique est un produit intermédiaire. Des études antérieures ont montré qu'un taux élevé d'acide urique dans le sang protège des lésions oxydatives dans les cellules neurales, vasculaires et cardiaques.[72]

Il a été proposé que l'AU pourrait représenter l'un des plus importants antioxydants de faible masse moléculaire dans les fluides biologiques humains. Au début des années 80, Ames et al. ont proposé que l'AU puisse avoir une signification biologique en tant qu'antioxydant et ont montré, par des expériences in vitro, qu'il est un puissant capteur de radicaux peroxyde ( $RO_2^*$ ), de radicaux hydroxyle ( $OH^*$ ) et d'oxygène singulet.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'AU pourrait contribuer à augmenter la durée de vie chez l'homme en offrant une protection contre le vieillissement et le cancer provoqués par le stress oxydatif. L'AU est un substrat oxydable pour les systèmes de protéines de l'hème/ $H_2O_2$  et est capable de protéger contre les dommages oxydatifs en agissant comme un donneur d'électrons [27].

Outre son action de capteur des radicaux, L'AU peut également chélater les ions métalliques, comme le fer et le cuivre, les transformant en formes peu réactives incapables de catalyser les réactions radicalaires.

Après réaction avec les ERO et d'autres agents oxydants, l'AU peut être oxydée en allantoïne et en plusieurs autres produits d'oxydation. Ainsi, la détermination de l'AU et/ou de l'allantoïne est un outil utile pour évaluer le niveau de stress oxydatif chez l'homme.

Des preuves suggèrent que l'AU est un inhibiteur spécifique des radicaux générés par la décomposition du peroxynitrite ( $ONOO^-$ ), le produit de l'interaction du  $NO^*$  avec l'anion superoxyde[4,7]

#### **4.3.2.4 La bilirubine**

Le groupe hème sous forme de substrat est utilisé dans la production de fer, de biliverine et de monoxyde de carbone par l'enzyme hème oxygénase-1 (HO-1). Finalement, l'hème est dégradé pour la réduction de la biliverdine en bilirubine par l'enzyme biliverdin-reductase.

Les radicaux sont un élément inductible important du système antioxydant qui protège contre les divers stress, y compris les dommages oxydatifs. La bilirubine protège les neurones contre les dommages causés par l' $H_2O_2$  et a également un rôle protecteur contre les lésions ischémiques dans les cœurs.[73]

La bilirubine est capable de piéger  $ROO^{\bullet}$  et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires.[32]

#### **4.3.2.5 La ferritinémie :**

La ferritine est une protéine du sang qui est constituée de fer. La ferritine ayant une forme cytosolique se compose de deux sous-unités, à savoir H et L. La coque de l'apoferritine est formée par l'association de 24 sous-unités de ferritine, où chaque molécule d'apoferritine absorbe des atomes de fer. La ferritine limite la disponibilité du fer(II) pour la participation à la production d'ERO.[74]

#### **4.3.2.6 Hormones sexuelles (Oestrogènes) :**

Les hormones sexuelles femelles (oestradiol, oestrone et oestriol) sont capables d'inhiber la peroxydation lipidique des LDL in vitro à des concentrations micromolaires. 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'oestrogènes, dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée, vis-à-vis des maladies cardiovasculaires. En effet, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les œstrogènes possèdent des effets athéro-protecteurs. Cependant les données concernant l'efficacité des traitements substitutifs post-ménopausiques, en prévention secondaire, ne sont pas univoques. En revanche, des études ont

clairement montré que les LDL isolées des femmes ménopausées traitées par du 17  $\beta$ -oestradiol étaient plus résistantes à la peroxydation induite par le cuivre in vitro que les LDL de femmes non traitées.[75]

## **4.4 Les antioxydants exogènes**

### **4.4.1 Les polyphénols**

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des ERO et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre.[32]

Les composés phénoliques en tant qu'antioxydants naturels ont une grande diversité structurale et des variations de composition chimique parmi les substances d'origine végétale. De plus, on les trouve dans presque toutes les plantes, micro-organismes, champignons et même dans les tissus animaux[12].

#### **4.4.1.1 Les acides phénoliques**

Les acides phénoliques sont divisés en deux catégories : les dérivés de l'acide benzoïque comme l'acide gallique ou vanillique et les dérivés de l'acide cinnamique comme l'acide caféique, coumarique, sinapique et férulique. Ces derniers ont une bonne activité antioxydante.

Ils sont présents dans presque toutes les plantes.

Les aliments dérivés, représentant une part importante de l'alimentation humaine. L'apport moyen d'acide phénolique dans l'alimentation humaine a été signalé comme étant de l'ordre de 200 mg / jour selon les préférences et les habitudes alimentaires. L'intérêt récent pour les acides phénoliques découle de leur rôle protecteur potentiel, par l'ingestion de fruits et de légumes, contre les maladies à dommages oxydatifs comme les maladies coronariennes,

les accidents vasculaires cérébraux, les cancers et le glaucome. Les acides phénoliques constituent environ 30% du phénolique alimentaire présent dans les plantes sous forme libre et liée. Ce dernier se trouve plus fréquemment et se présente sous forme d'esters, de glycosides et de complexes liés insolubles. Les acides phénoliques sont des dérivés hydroxylés d'acides carboxyliques aromatiques, qui proviennent soit du groupe acide benzoïque, soit du groupe acide cinnamique.

La présence d'un groupe carbonyle, tel qu'un acide aromatique, un ester ou une lactone, a amélioré son activité antioxydante. L'activité antioxydante d'une molécule augmente également lorsque son groupe carbonyle est séparé du cycle aromatique. [12]

#### **4.4.1.2 Les flavonoïdes**

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comprenant 15 atomes de carbone, avec deux anneaux aromatiques reliés par un pont à trois carbones, d'où C6-C3-C6. Ce sont les plus nombreux des phénoliques et on les trouve dans tout le règne végétal. Ils sont présents notamment dans la couche épidermique des feuilles et la pelure des fruits.

Tous les flavonoïdes sont généralement des dérivés du composé 2-phénylchromone composé de trois cycles phénoliques (A, B et C), qui présentent différents niveaux de méthylation et d'hydroxylation [76]

Les principales sous-classes de flavonoïdes alimentaires sont les flavonols, les flavones, les flavan-3-ols, les anthocyanidines, les flavanones, et les isoflavones, tandis que les composants relativement mineurs du régime alimentaire sont les dihydroflavonols, les flavan-3,4-diols, les coumarines, les chalcones, les dihydrochalcones, et les aurones.[77]

Ce sont des antioxydants très efficaces qui servent contre les maladies chroniques. Plus de 8000 composés polyphénoliques, dont plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés dans diverses espèces végétales, et le nombre est toujours en croissance. Ils ont été isolés de presque toutes les parties de la plante telles que les feuilles, les tiges, racines, fruits ou graines. Les flavonoïdes sont formés dans les plantes à partir des acides aminés aromatiques phénylalanine et tyrosine et malonate [62].

Les flavanones subissent une série de transformations affectant le cycle carboné hétérocyclique pour donner naissance à des anthocyanes et des catéchines.

Les flavonoïdes sont généralement mal absorbés par les aliments et leurs effets sur la capacité antioxydante globale du plasma restent à établir. Les bénéfices les plus significatifs des flavonoïdes sont la protection contre les maladies oxydatives, la capacité à moduler l'activité de diverses enzymes et les interactions avec des récepteurs spécifiques. En général, la capacité antioxydante efficace des flavonoïdes dépend de certains facteurs: le potentiel de chélation des métaux qui dépend fortement de la disposition des groupes hydroxyles et carbonyle autour de la molécule, la présence d'hydrogène ou de substituants donateurs d'électrons capables de réduire les radicaux libres et la capacité du flavonoïde à délocaliser l'électron non apparié conduisant à la formation d'un radical phénoxy stable.[12]

Les flavonoïdes sont retrouvés dans les fruits et légumes sous forme glycosylée, ce qui rend la molécule plus hydrosoluble. Les sucres couramment rattachés aux flavonoïdes sont le glucose, le galactose, le rhamnose, la xylose, l'arabinose et des dissacharides comme la rutinose. Les hétérosides de flavonoïdes sont en général solubles dans l'eau et les alcools. Leur extraction est donc réalisée le plus souvent par le méthanol dilué ou non dans de l'eau.

#### **4.4.1.3 Les stilbènes :**

Les stilbènes se différencient par le nombre et les positions des fonctions hydroxyles sur les cycles phénoliques, la conjugaison avec des sucres et des groupements fonctionnels divers (méthyles, méthoxyles...) et la formation d'oligomères résultant de la condensation oxydative des monomères.

Ces composés sont principalement retrouvés dans des familles de plantes comme les Melanthiaceae, Polygonaceae, Moraceae, Vitaceae... et sont également retrouvés dans le raisin, les fruits rouges, les cacahuètes ou la rhubarbe pour une teneur allant de quelques milligrammes à plusieurs centaines de milligrammes par kilogrammes de matière sèche.

Les stilbènes sont un petit groupe de phénylpropanoïdes caractérisés par un squelette 1,2-diphényléthylène. Ils sont une famille de métabolites secondaires dérivés via la voie phénylpropanoïde ou via la voie polycétide, dont l'un ou l'autre consiste en une double liaison cis- ou trans-éthène substituée par un phényle sur les deux atomes de carbone de la double liaison.

Des nucléosides naturels modifiés par des dérivés de stilbène peuvent constituer l'un des composants d'un tel système. Les stilbènes en particulier le trans-resvératrol et son glycoside

sont bénéfiques pour la santé, ayant des propriétés antioxydantes, anticarcinogènes et antitumorales. Ces dernières années, les stilbènes végétaux ont suscité un intérêt considérable, en raison de leurs activités biologiques et d'éventuelles applications pharmacologiques. Depuis le resvératrol a été postulé pour être impliqué dans les avantages pour la santé. C'est l'un des produits naturels les plus étudiés.[12]

#### **4.4.1.4 Les lignanes**

Il s'agit de composés naturels, décrits la première fois par Haworth en 1936 comme un ensemble de deux molécules ayant un squelette phénylpropane, liées par leur carbone 8 et 8'. Les lignanes sont en fait issus de l'union de deux unités monolignols. Les monolignols sont des dérivés de l'alcool cinnamique et ont en commun un squelette 1-phénylpropane.

Les lignanes sont répandus dans le règne végétal, c'est dans les graines de sésame et de lin que l'on en retrouve le plus : sésame 1000 à 2000 µg/g et lin 347 à 1140 µg/g.

Les lignanes sont un grand groupe de polyphénols naturels qui sont dérivés de la voie de biosynthèse de l'acide shikimique avec un large spectre de fonctions biologiques trouvées en abondance dans le règne végétal et les sources de nourriture humaine. Les lignanes sont largement distribuées dans le règne végétal et existent dans les racines des plantes, les tiges, les rhizomes, les feuilles, les fruits, les fleurs, les graines, les résines et le xylème.

Ce sont des substances polyphénoliques dérivées de la phénylalanine par dimérisation d'alcools cinnamiques substitués en un squelette de dibenzylbutane (2,3-diméthylbutane-1,4-diyl) dibenzène) catalysé par des enzymes oxydantes et est souvent contrôlé par des protéines dirigeantes.

Lorsqu'ils font partie de l'alimentation humaine, certains lignanes végétaux sont métabolisés par les bactéries intestinales.

Il existe un intérêt croissant pour la promotion de l'inclusion d'aliments riches en lignanes dans l'alimentation humaine [12].

Elles possèdent des propriétés antioxydantes ainsi qu'anti-inflammatoires. Il semblerait qu'elles possèdent des propriétés anticancéreuses, plus spécifiquement contre le cancer du sein.[78]

En effet, il a été démontré qu'un apport plus élevé en lignanes chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, présente de meilleures chances de survie et une réduction de la croissance tumorale.

En outre, il a été signalé que certains antioxydants phénoliques perdent leur activité à des concentrations élevées et se comportent comme des prooxydants en participant aux réactions d'initiation. [79]

## **4.4.2 Les vitamines**

### **4.4.2.1 La Vitamine C**

La vitamine C est l'acide L-ascorbique, un dérivé du furanne, ressemblant fort à un sucre ce qui lui confère des propriétés hydrosolubles. La vitamine C est un réducteur et un antioxydant, comme la vitamine E en piégeant les radicaux libres, en régénérant la vitamine E, en préservant le glutathion, et en manifestant un pouvoir réducteur sur le collagène, la DOPA et de nombreuses autres molécules oxydées. Elle est régénérée par le glutathion, la SOD et la catalase. La vitamine C est nécessaire à la formation des globules rouges et à la maturation du système immunitaire. Cette vitamine est très fragile en solution, détruite par la chaleur, le contact à l'air et l'exposition à la lumière. La cuisson des aliments la détruit ; elle ne peut donc être apportée que par des aliments frais. On la trouve en quantités importantes dans les légumes verts et les fruits frais, surtout les agrumes (citron, orange, pamplemousse...) ; elle se présente essentiellement sous forme de sels, les ascorbates de sodium et de calcium [29].

L'acide ascorbique est une vitamine liposoluble qui comprend deux formes ayant une activité antioxydante : l'acide l-ascorbique et l'acide l-déhydroascorbique, qui sont tous deux absorbés par le tractus gastro-intestinal et peuvent être interchangeés enzymatiquement in vivo. Il a été rapporté que l'acide ascorbique a des effets de piégeage efficaces contre l'O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub> et le NO<sub>2</sub><sup>•</sup> réactif. [80]

Il est considéré comme l'un des antioxydants naturels les plus puissants et les moins toxiques.[81]

La vitamine C est considérée comme un antioxydant efficace et intervient dans de nombreuses réactions physiologiques et biochimiques. Cependant, il peut également devenir un pro-oxydant. Cela se produit lorsqu'il se combine avec Fe et Cu réduisant  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  ou  $Cu^{3+}$  en  $Cu^{2+}$ , qui à son tour réduit  $H_2O_2$  en  $OH^\cdot$ [82].

Ce procédé permettrait le transport d'une charge radicalaire d'un compartiment lipophile vers un compartiment aqueux où elle est prise en charge par des systèmes de défense enzymatiques efficaces. Il convient cependant de noter que l'ascorbate peut également agir comme prooxydant in vivo. En présence d'ions de métaux de transition libres et d'ascorbate, l' $OH^\cdot$  peut être généré et l'initiation de la peroxydation lipidique peut se produire. Cependant, les quantités de métaux de transition libres in vivo sont très faibles car ils sont efficacement liés aux protéines. La vitamine C a d'autres fonctions biologiques bien établies, y compris l'activité de cofacteur pour plusieurs enzymes importantes telles que les hydroxylases.[12]

La vitamine C soluble dans l'eau fournit une capacité antioxydante en phase aqueuse intracellulaire et extracellulaire principalement en éliminant les radicaux libres d'oxygène. Il reconvertit les radicaux libres en vitamine E. Il a été démontré que ses taux plasmatiques diminuent avec l'âge.[31]

#### **4.4.2.2 Vitamine E (tocophérol, tocotriénol)**

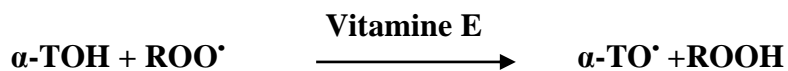
La vitamine E, liposoluble, existe sous huit formes différentes.

L' $\alpha$ -tocophérol est l'antioxydant biologique le plus actif ; il reste localisé plus profondément dans le noyau de la membrane que les autres isomères du tocophérol. Il est principalement concentré dans les phospholipides des mitochondries, du réticulum endoplasmique et des membranes plasmiques. La principale action antioxydante est la protection contre la peroxydation des lipides.

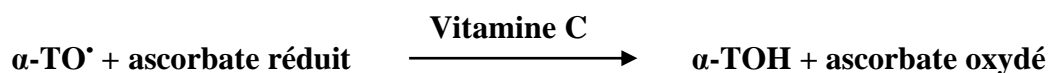
L'effet protecteur de la vitamine E résulte principalement de l'inhibition de la formation de radicaux libres et de l'activation des endonucléases. Elle diminue l'incidence des cardiopathies ischémiques, des cataractes, de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose, etc. Elle exerce un effet antioxydant par la détoxification des radicaux libres, comme l'extinction de l'oxygène singulet, la réaction directe avec le radical HO, etc.

L' $\alpha$ -Tocophérol peut terminer une réaction en chaîne en transférant un atome d'hydrogène à un radical libre et en formant le radical  $\alpha$ -tocophérol. Ainsi, l'élimination du radical avant son interaction avec les protéines de la membrane plasmique ou la génération de peroxydes lipidiques. L' $\alpha$ -Tocophérol avec l'ascorbate (avec son hydrogène disponible) donne le déshydroascorbate (un radical faible) et  $\alpha$ -tocophérol lorsque l'acide ascorbique est disponible. Ainsi, un intermédiaire réactif agressif de l'oxygène (ROI) est éliminé, et un faible ROI est formé, et  $\alpha$ -tocophérol est régénéré. Le  $\alpha$ -tocophérol est également capable de réduire l'ion ferrique en ion ferreux ; il peut agir comme un pro-oxydant.[4]

D'autre part, la vitamine E est un antiradicalaire puissant en captant l'électron célibataire, et le stabilisant par résonance, électron trouvé dans les radicaux oxygénés libres RO $\cdot$  (alcoolate) et ROO $\cdot$  (alkoxy), interrompant ainsi la chaîne de propagation radicalaire dans les membranes cellulaires. La vitamine E protège de la peroxydation lipidique et de ses effets délétères sur les membranes ; elle protège et répare, selon le mécanisme suivant :



Pour rester active, elle doit être régénérée par la vitamine C [29]:



#### 4.4.2.3 Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des colorants naturels et des pigments végétaux liposolubles largement répandus dans la nature avec une activité antioxydante prononcée. Il s'agit d'une classe de pigments naturels dérivés d'une structure de base d'au moins 40 atomes de carbone avec un système étendu de doubles liaisons conjuguées. Ils sont synthétisés par les plantes et les microorganismes mais pas par les animaux. Dans les plantes, ils peuvent être trouvés estérifiés en acides gras ou non. Dans l'alimentation humaine, les caroténoïdes et leurs dérivés comme le rétinol avaient un large spectre d'effets biologiques, y compris la modulation de la communication de la jonction lacunaire, la modulation des facteurs de croissance, l'effet de la provitamine A, la stimulation de la réponse immunitaire, la différenciation cellulaire, la

régulation du cycle cellulaire et un rôle important comme agents antioxydants. En raison de leurs propriétés antioxydantes, une alimentation riche en caroténoïdes est associée à un risque réduit de développement de plusieurs troubles causés par le stress oxydatif, tels que divers types de cancer, les maladies ophtalmologiques et cardiovasculaires. Il a été signalé qu'il existe plus de 700 caroténoïdes, dont 40 sont ingérés dans l'alimentation humaine, provenant de légumes et de fruits. Leurs propriétés chimiques sont étroitement liées à la présence d'un système étendu de doubles liaisons conjuguées, qui est substitué par divers groupes terminaux. Ils constituent une classe de micronutriments alimentaires majeurs dans l'alimentation humaine. Dans les plantes, ils ont des propriétés antioxydantes potentielles en raison de leur structure chimique. Dans l'organisme humain, les caroténoïdes font également partie du système de défense antioxydant. Ils peuvent être séparés en deux vastes groupes : les hydrocarbures caroténoïdes connus sous le nom de carotènes qui contiennent des groupes terminaux spécifiques comme le lycopène et le b-carotène ; et les caroténoïdes oxygénés connus sous le nom de xanthophylles, comme la zéaxanthine et la lutéine. Ils peuvent être classés comme carotènes et xanthophylles, en fonction de leur structure chimique. [12]

### **4.4.3 Les oligoéléments :**

#### **4.4.3.1 Le sélénium :**

Le sélénium n'est pas un anti-oxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Dans l'alimentation, on retrouvera essentiellement du sélénium organique, lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx. La dose journalière recommandée est de 50- 70 µg/jour. Les aliments riches en sélénium sont, notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail...[32]

#### **4.4.3.2 Le cuivre**

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, la cytochrome C oxydase, la dopamine β-hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'EOA

(réactions de Fenton) et peut – lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau.[32]

#### 4.4.3.3 Le zinc

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'ERO induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre.

Le rapport Cu / Zn, (normalement inférieur à 1,5) sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg.[32]

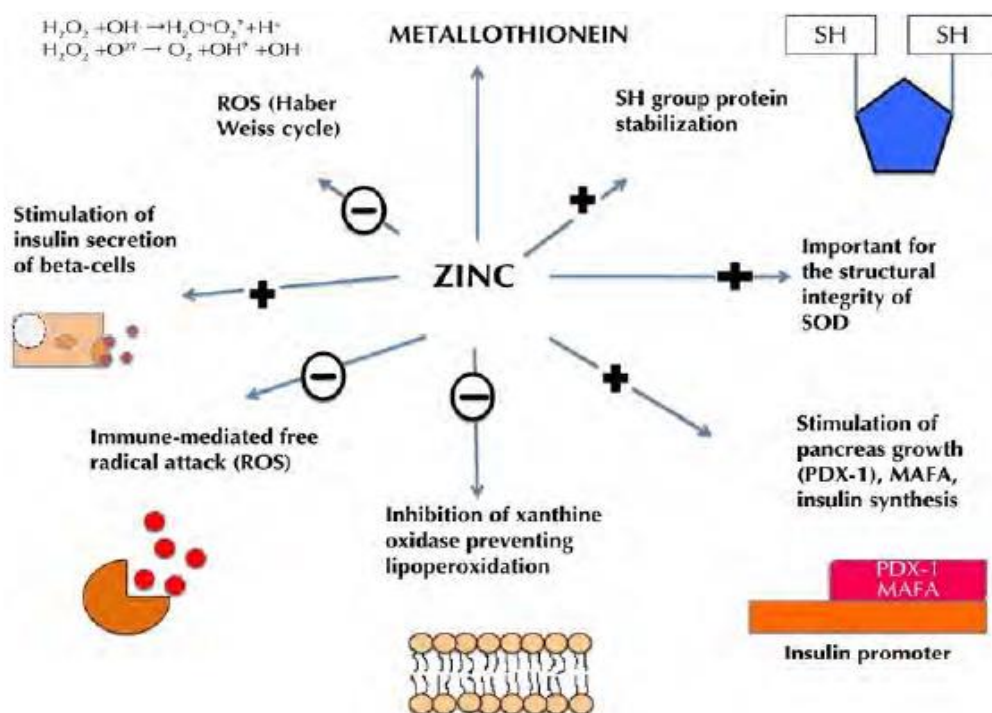


Figure 32: Les implications du zinc en tant qu'antioxydant

#### **4.4.3.4 Le manganèse :**

Le manganèse est présent en grande quantité dans les mitochondries du muscle squelettique, du foie, du pancréas et du rein.

Il est impliqué dans la synthèse, la sécrétion et l'action de l'insuline en association au zinc et au cuivre. Il est également indispensable pour la maturation des os et du cartilage. Il participe aussi à la synthèse des vitamines E et B1.

Le manganèse est retrouvé principalement dans le quinoa, le seigle, le riz complet, le soja, l'avocat, le jaune d'œuf, les haricots verts, les épinards, le thé vert, les huitres, l'huile d'olive et les noix.

La carence en manganèse peut entraîner une hypocholestérolémie, une hypocoagulabilité ainsi qu'une atteinte cutanée. En revanche, l'excès de manganèse entraîne une toxicité lorsqu'elle est localisée dans le cerveau car elle peut entraîner un syndrome pseudo-parkinsonien.

Le manganèse est inclus dans le cycle de l'urée et permet la formation d'arginine en s'associant à l'arginine synthétase. L'arginine est un précurseur de la formation du monoxyde d'azote (NO).

Lorsque l'on observe un déficit ou une diminution de la biodisponibilité du manganèse dans les tissus riches en mitochondries, on observe parallèlement une inactivation de la SOD2, ce qui peut augmenter le stress oxydant.

#### **4.4.4 Terpénoïdes**

Plus de 30 000 types de produits chimiques peuvent être synthétisés par les plantes, ce qui représente environ quatre fois plus que la production microbienne de produits chimiques. Ceux-ci comprennent les composés phénoliques, tels que les flavonoïdes, les terpénoïdes, les saponines et les triterpénoïdes.

La goyave est suggérée par la médecine traditionnelle et les fabricants de compléments alimentaires dans le cas du diabète de type 2 et des maladies associées, notamment l'hypertension et les néphropathies. Elle contient plus de 230 structures chimiques appartenant aux acides phénoliques, aux flavonoïdes, aux tanins et aux terpénoïdes.

Le limonène, le linalol et le citral sont des composants terpénoïdes non phénoliques courants des huiles essentielles, auxquels on attribue des propriétés antioxydantes controversées.<sup>3</sup>

Des composés phénoliques et des terpénoïdes ont été identifiés dans le laurier et les feuilles de sauge qui ont une forte activité antioxydante.<sup>4</sup> Un emballage multicouche antioxydant contenant l'extrait de ces feuilles a été utilisé pour l'emballage afin de piéger les radicaux libres et de retarder l'oxydation des pommes de terre frites. L'oxydation des lipides a diminué de 40 % et de 31 % pour les emballages avec respectivement 60 % d'extraits de sauge et 80 % d'éthanol de baie [83].



# **Etudes et applications**

## 5 Etudes et applications

Nombreux sont les domaines de l'application des antioxydants que ce soit en cosmétologie, en médecine, en diététique, en agroalimentaire ou en industrie moderne qui requiert l'utilisation d'antioxydants puissants pour inhiber la dégradation du produit fabriqué par oxydation.

### 5.1 Etudes

#### 5.1.1 SU.VI.MAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

L'étude SU.VI.MAX a été lancée en 1994, dont le but était de tester, chez 12 741 sujets normalement sains, l'effet d'un apport journalier en antioxydants à des doses nutritionnelles sur l'incidence des cardiopathies ischémiques et des cancers et sur la mortalité, et ce sur une moyenne de 7.5 ans. [84]

L'étude comportait deux groupes, l'un prenant une capsule d'antioxydant par jour (6 mg de  $\beta$ -carotène synthétique, 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E synthétique, 20 mg de zinc, 100  $\mu$ g de sélénium) et l'autre un placebo.[85]

Cet essai était en double aveugle : personne ne savait si le sujet prenait le placebo ou pas, que ce soit le médecin ou le sujet lui-même.

De façon surprenante, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant les cardiopathies ischémiques, les cancers ou la mortalité.

Par contre, l'incidence totale du cancer et de la mortalité chez les hommes est réduite de 31%, ce qui n'est pas le cas chez les femmes. [84]

Un taux de PSA initialement normal chez les hommes induit une réduction significative du risque de cancer de la prostate chez les sujets ayant reçu la supplémentation. Par contre, chez les hommes dont le taux de PSA est  $\geq 3$  ng/mL, le risque est encore plus élevé. La supplémentation n'a aucun effet ni sur le profil lipidique ni sur le risque de la survenue de l'HTA, du syndrome métabolique ou du diabète.

On suppose que l'alimentation chez la femme est plus équilibrée et donc plus riche en antioxydants, raison pour laquelle les antioxydants n'ont aucun impact.[85]

### **5.1.2 SU.VI.MAX 2**

Cette étude complétait la précédente, son intérêt était de mettre un lien entre le comportement alimentaire et les pathologies liées au vieillissement (cancer, cataracte...).

Cette étude a regroupé près de 5647 sujets, leurs âges variaient entre 55 et 70 ans sur une période de 16 ans, temps nécessaire à la constitution de données suffisantes incluant le recueil des données alimentaires et l'enregistrement des événements de santé.

Plus de 63 % ont déclaré deux maladies chroniques ou plus (de 55,8 % pour les 55-59 ans à 74,4 % pour ces 70 ans). La multimorbidité était plus fréquente chez les femmes que les hommes (67,3 % contre 60 %). [83,85]

### **5.1.3 Méta-analyse**

Une méta-analyse avait pour but l'évaluation de l'impact sur la mortalité d'une supplémentation en antioxydants. Elle a été conduite par la participation d'une équipe danoise et serbe.

Les résultats de cette méta-analyse montraient que l'utilisation de suppléments vitaminiques contenant du carotène et de la vitamine A (métabolite actif du carotène), devrait être activement découragée car ces agents étaient associés à un excès quoique faible, mais significatif de mortalité toutes causes confondues et de décès cardiovasculaires.

Une utilisation préventive de la vitamine E n'a pas réduit le risque de survenue de pathologies cardiovasculaires.

Et donc cette étude a conclu que l'utilisation continue du traitement à la vitamine E et l'inclusion de la vitamine E dans les futurs programmes primaires et secondaires des essais de prévention chez des patients à haut risque coronarien maladie des artères est déconseillée.[89]

## **5.2 Utilisation en médecine humaine**

### **5.2.1 La PUVAthérapie**

Depuis des années, la PUVAthérapie a été adoptée pour traiter plusieurs sortes d'affections cutanées et des muqueuses (à savoir le psoriasis).

Ce traitement est basé sur l'irradiation par des UVA après avoir fait un examen cutané minutieux. Ce geste nécessite la prise préalable d'un médicament photosensible appelé la Méladinine.[102]

La Méthoxsalène est un dérivé de furanocoumarines considérés comme principe actif de ce traitement. Cette molécule possède des propriétés antioxydantes en plus de ses propriétés photosensibles. Elle s'émet de façon non spécifique dans l'organisme (après une prise par voie orale) en agissant par son caractère photosensible.

L'action du Méthoxsalène débute une fois les dermatoses exposées aux UVA. Ce processus entraîne la mort cellulaire par apoptose.

Pour atteindre son efficacité, le traitement se déroule comme suit : 2 à 3 séances par semaine pour maximum de 30 séances au total, et ce, de manière croissante. Il est impératif de porter des lunettes de soleil dans les 8h suivant la prise. L'éventualité d'une interaction médicamenteuse est possible.

Si toutes les étapes sont suivies dans l'ordre et ne sont pas interrompues, la réussite du traitement est garantie.[101]

### **5.2.2 Les veinotoniques**

Ce sont des médicaments dotés de propriétés antioxydantes et capables d'augmenter le tonus de la paroi veineuse. Ils agissent en réduisant l'intensité de la douleur et l'œdème en limitant ainsi la dilatation veineuse et le phénomène inflammatoire.

- Bircirkan ® (Fragon extrait sec, Acide ascorbique, Hespéridine méthylchalcone) : Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus), et des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

- Cemaflavone ® (Acide ascorbique, Citroflavonoïdes) : les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus)

- Daflon ® (Fraction flavonoïque purifiée micronisée) : Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs).

### **5.2.3 Les topiques**

Plusieurs médicaments comprennent des antioxydants comme principe actif responsables d'une action locale favorable. Voici quelques médicaments utilisés de nos jours :

- A 313 ® (Rétinol) : Traitement d'appui des dermites irritatives.
- Cicatryl ® (Chlorocrésol, Allantoïne, Gaïazulène, Alpha-tocophérol acétate) : Traitement symptomatique local des plaies et brûlures superficielles peu étendues.
- Curacne ® (Isotrétinoïne): utilisé dans le traitement des acnés sévères qui résistent au traitement habituel, fait d'une antibiothérapie systémique et un traitement topique.
- Cirkan ® (Désonide, Lidocaïne, Rétinol (DCI), Ruscosides, Alpha-tocophérol, Héparine sodique) : Traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.
- Difrarel ® (Vaccinium myrtillus, extrait anthocyanosidique,  $\beta$ -carotène) : Traitement d'appui des troubles de la vision mésopique et scotopique (héméralopie), myopie.
- Effederm ® (Trétinoïne) : utilisé dans : l'acné de sévérité moyenne, surtout dans l'acné rétentionnelle, ainsi que dans les troubles de la kératinisation résistants aux émoullients et les verrues planes.
- HEC ® (Acide tannique, Hamamélis extrait fluide, Phénazone) : Traitement complémentaire des brûlures superficielles de faible étendue. (Application locale)

## 5.2.4 Prévention dans le phénomène d'ischémie-reperfusion

Ce phénomène intéresse les tissus irrigués par une artère, soit par un mécanisme pathologique (ex, obturation par un caillot) ou un mécanisme induit (ex, artère clampée pour une transplantation). La reperfusion engendre des lésions graves.

Une 1<sup>ère</sup> phase dite cellulaire est basée sur le dysfonctionnement mitochondrial, elle joue un rôle majeur dans l'apparition des troubles associés à l'ischémie, et donc implique la survenue de nombreuses conséquences :

- Un déficit dans la chaîne respiratoire avec comme répercussion une baisse de la production de l'ATP.
- Une augmentation de la production des ERO ainsi que du Calcium intracellulaire, secondaire à une rupture de la chaîne mitochondriale.
- La libération du cytochrome C dans le cytosol suite à l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP) ainsi que la stimulation des processus de mort cellulaire.

La 2<sup>ème</sup> phase est dite locale où l'inflammation joue un rôle capital lors de la reperfusion. En effet, l'activation du complément provoque le recrutement des neutrophiles et donc la libération importante des ERO et de peroxydases qui sont à l'origine d'une augmentation du SO.

Des études montrent qu'il est possible de réduire l'intensité du SO engendré par l'ischémie-reperfusion suite à l'utilisation des antioxydants au cours de la phase de reperfusion dans les greffes rénales.

Les cocktails utilisés en préventif sont composés d'une association entre vitamine C et vitamine E ( $\alpha$ - tocopherol), ainsi qu'une association entre L-arginine et  $\alpha$ -tocopherol.

L' $\alpha$ -tocopherol seul est également proposé pour les transplantations pancréatiques, ou en association avec le coenzyme Q10 pour les transplantations cardiaques.[103]

Au Japon, une molécule a été développée, appelée l'Edaravone, utilisée pour aider à la récupération neurologique suite à une ischémie cérébrale. [87-93]

### 5.2.5 Prévention des maladies cardiovasculaires

Nombreuses sont les études qui, contrairement à la SU.VI.MAX, montre l'intérêt d'une supplémentation vitaminique pour prévenir les maladies cardiovasculaires.[104]

Une prise journalière de vitamine C a montré son rôle protecteur contre les MCV ainsi que les AVC. En effet certaines études récentes ont prouvé que l'apport en vit C est bénéfique en cas d'HTA (elle baisse la PA).[97]

Par ailleurs, l'élévation du taux du risque de décès par MCV ou par IDM est relié à la baisse de la vitamine E dans le sang.[98]

Spécifiquement, l'étape initiale de l'athérosclérose est l'oxydation des LDL dans la paroi vasculaire. La formation des plaques athéromateuses dépend de la balance pro-/antioxydant. Cette étape est inhibée par l'association vitamine E et le Sélénium ayant un effet protecteur.[99]

Ensuite, la baisse des macrophages au niveau de la plaque peut être induite par l'association  $\beta$ -carotène-Astaxanthine ; en sachant que l'action des macrophages est appliquée en premier temps sur les cellules périphérique de la plaque d'athérome, et donc une baisse de leur action diminuerait ainsi le risque de fragilisation de la plaque et de sa rupture.

Très récemment, l'utilisation associée de macromolécules amphiphiles contenant l' $\alpha$ -tocophérol s'est montrée d'une efficacité importante. Le mélange empêche l'accumulation des LDL oxydés et la transmission du signal inflammatoire.[100]–[102]

- Omacor ® (Esters éthyliques d'acides oméga 3) : Traitement utilisé en prévention secondaire de l'IDM, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Traitement des hypertriglycériidémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate

(i) type IV en monothérapie et (ii) type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.

- Coumadine ® (Warfarine sodique) : prévention des complications TE en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (FA, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

- Sintrom ® (Acénocoumarol) : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène

### **5.2.6 Les suppléments vitaminiques**

La supplémentation vitaminique peut être prescrite en cas de déficit ou à titre préventif pour éviter tout risque de carence :

- A 313 ® (Retinol) : Traitement curatif de la carence en vitamine A
- Elevit ® : Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré au cours de la grossesse et de l'allaitement.
- Toco ® ( $\alpha$ -tocophérol acétate) : Traitement des carences en vitamine E.
- Uvesterol ® (Ergocalciférol) : Indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E, et vitamine C.



# Conclusion

Le stress oxydatif est la conséquence d'un déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant qui a été conçu pour assurer la défense de l'organisme. C'est un phénomène ubiquitaire et non sélectif, il en résulte la production des espèces réactives qui peuvent être radicalaire ou non.

Les macromolécules de nos cellules peuvent être endommagées par l'existence de radicaux libres non neutralisés pas les systèmes de défenses aboutissant à une altération des lipides membranaires, protéines, acides nucléiques et des glucides. Ces systèmes de défense sont représentés par la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase ainsi que les vitamines et les oligoéléments.

De nombreuses pathologies sont causées par le stress oxydatif qui est soit un élément déclenchant soit associé à des complications. Parmi ces pathologies on cite : les cancers, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi des pathologies neurodégénératives et multifactorielle tel le diabète, l'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires et rhumatismales.

Les causes du stress oxydatif sont multiples, elles sont dues soit à un manque en antioxydants ou au contraire à une surcharge en pro-oxydants (Fer, acides gras...), soit de façon accidentelle ou génétique.

Quelques études ont incriminé un effet potentiellement néfaste des antioxydants s'ils sont utilisés de façon inadéquate présentant ainsi un pouvoir cancérigène et des troubles hormonaux. Un encadrement strict de leur utilisation est donc nécessaire.

Le développement de nouvelles molécules (ou cocktails) antioxydant(e)s dans le domaine de la santé est tributaire de l'avancée des connaissances sur le rôle du stress oxydant dans la physiopathologie de certaines maladies telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Tous les domaines scientifiques sont concernés et doivent travailler conjointement, afin de prédire une efficacité maximum mais également anticiper les effets secondaires. La recherche en nouveaux antioxydants est donc plus que jamais un problème d'actualité.

Les études épidémiologiques d'observation et des études d'intervention ont conclu à l'intérêt des apports d'antioxydants dans la nutrition afin de prévenir certaines pathologies associées au stress oxydatif.

L'utilisation de ces derniers est donc une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire de ces pathologies.



# Résumés

## Résumé

**Titre** : le processus oxydatif et les antioxydants en pathologie humaine

**Auteur** : Imane MIMOUNI

**Rapporteur** : Pr Saida TELLAL

**Mots clés** : processus oxydatif, Stress oxydatif, Espèces réactives de l'oxygène, Antioxydants, pathologie humaine

L'oxygène est un élément crucial pour la vie aérobie. Il joue un rôle paradoxal car il est à l'origine du stress oxydatif résultant d'un déséquilibre de la balance entre les systèmes pro-oxydants (NADPH oxydases, chaîne mitochondriale...) et les systèmes antioxydants (Superoxyde dismutase, vitamines, oligoéléments...).

Les espèces réactives de l'oxygène sont impliquées dans la formation d'espèces radicalaires (l'anion superoxyde, le radical hydroxyle...) et d'autres non radicalaires (peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet). Ils altèrent ainsi lipides membranaires, protéines, acides nucléiques et des glucides.

Leurs effets délétères ont un retentissement, notamment dans la survenue de nombreuses pathologies (ischémie-reperfusion, athérosclérose, maladie d'Alzheimer...). L'évolution de la médecine ainsi que la compréhension de ces pathologies a permis de mieux cibler les thérapeutiques et c'est de cette manière que les antioxydants ont trouvé leur place dans le traitement et la prévention de plusieurs maladies.

Dans ce travail de synthèse, après une définition de l'oxygène moléculaire et son rôle dans le processus oxydatif, une liste d'espèces réactives de l'oxygène et d'antioxydants est décrite. Par la suite l'implication de ces espèces dans certaines pathologies humaines est présentée. Et enfin une dernière partie est consacrée aux applications des antioxydants plus précisément en médecine humaine.

## Abstract

**Title:** The oxidative process and antioxidants in human pathology

**Author:** Imane MIMOUNI

**Director:** PR Saida TELLAL

**Keywords:** oxidative process, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, human pathology.

Oxygen is a crucial element for aerobic life. It has a paradoxical role because it is the cause of oxidative stress resulting from an imbalance between pro-oxidant systems (NADPH oxidases, mitochondrial chain ...) and antioxidant (Superoxide dismutase, vitamins, trace elements ...).

Reactive oxygen species are involved in the formation of radical species (superoxide anion, hydroxyl radical ...) and non-radicals ones (hydrogen peroxide and singlet oxygen). They thus alter membrane lipids, proteins, nucleic acids and carbohydrates.

Their deleterious effects have a repercussion, particularly in the occurrence of many pathologies (ischemia-reperfusion, atherosclerosis, Alzheimer's disease...). The evolution of medicine and the understanding of these pathologies has made it possible to better target therapeutics and this is how antioxidants have found their place in the treatment and prevention of several diseases.

In this work, after a definition of molecular oxygen and its role in the oxidative process, a list of reactive oxygen species and antioxidants is described. Then the involvement of these species in certain human pathologies is presented. And finally, a last part is devoted to the use of antioxidants more precisely in human medicine.

## ملخص

العنوان: عملية الأكسدة ومضادات الأكسدة في أمراض الإنسان

المؤلف: إيمان ميموني

الأستاذة المشرفة: سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: عملية الأكسدة، الإجهاد التأكسدي، أنواع الأكسجين التفاعلية، مضادات الأكسدة، أمراض الإنسان.

يعتبر الأكسجين لبنة أساسية في الحياة، إلا أنه يلعب دورا متناقضا وذلك لكونه مصدر الإجهاد التأكسدي الناتج عن اختلال التوازن بين أنظمة مؤكسدة (السلسلة الميتوكوندرية)، وأخرى مضادة للأكسدة (الفيتامينات، العناصر النزرة، الجلوتاثيون، إلخ).

تشارك مركبات الأكسجين التفاعلية في تكوين الأنواع الجذرية (أنيون الفائق، وجذر الهيدروكسيل...) وأخرى غير جذرية (بيروكسيد الهيدروجين وذرة اكسجين منفردة)، وبالتالي فهي تؤثر على دهون الأغشية والبروتينات والأحماض النووية والكربوهيدرات.

آثارها الضارة لها تداعيات، لا سيما في حدوث العديد من الأمراض (نقص التروية، تصلب الشرايين، مرض الزهايمر، إلخ). لقد أتاح تطور الطب بالإضافة إلى فهم هذه الأمراض إمكانية استهداف العلاجات بشكل أفضل، وهكذا وجدت مضادات الأكسدة مكانها في العلاج والوقاية من العديد من الأمراض.

في هذا العمل الاستنتاجي، بعد تعريف الأكسجين الجزيئي ودوره في عملية الأكسدة، تم وصف قائمة بأنواع الأكسجين التفاعلية ومضادات الأكسدة. ثم يتم عرض تأثير هذه الأنواع في بعض الأمراض البشرية. وأخيراً، تم تخصيص جزء أخير لتطبيقات مضادات الأكسدة بشكل أكثر دقة في الطب البشري.



# Références bibliographiques

- [1] **X.Leverve,**  
 “Oxidative, stress and antioxidants?,” *Cah. Nutr. Diet.*, vol.44, no. 5, pp.219–224, 2009, doi:10.1016/j.cnd.2009.09.001.
- [2] **V.R.PREEDY,**  
*PATHOLOGY Oxidative Stress and Dietary Antioxidants.* 2020.
- [3] **J.Goudable and A.Favier,**  
 “Radicaux libres oxygènes et antioxydants,” *Nutr. Clin. Metab.*, vol. 11, no. 2, pp.115–120, 1997, doi: 10.1016/S0985-0562(97)80058-1.
- [4] **G.N.Sharma, G.Gupta, and P.Sharma,**  
 “A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments,” *Crit.Rev.Eukaryot.Gene Expr.*, vol. 28, no. 2, pp.139–154, 2018, doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018022258.
- [5] **V.Lobo, A.Patil, A. Phatak, and N.Chandra,**  
 “Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health,” *Pharmacogn. Rev.*, vol. 4, no. 8, pp. 118–126, 2010, doi:10.4103/0973-7847.70902.
- [6] **V.Afonso, R.Champy, D.Mitrovic, P.Collin, and A.Lomri,**  
 “Radicaux libres dérivés de l’oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales,” *Rev. du Rhum. (Edition Fr.)*, vol.74, no.7, pp.636–643, 2007, doi: 10.1016/j.rhum.2006.12.009.
- [7] **H.Alkadi,**  
 “A Review on Free Radicals and Antioxidants,” *Infect. Disord. - Drug Targets*, vol. 20, no. 1, pp. 16–26, 2018, doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
- [8] **V.I.Lushchak,**  
 “Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 224, no. October, pp.164–175, 2014, doi:10.1016/j.cbi.2014.10.016.

- [9] **M.Gardès-Albert, D.Bonnefont-Rousselot, Z.Abedinzadeh, and D.Jore,**  
“Espèces réactives de l’oxygène. Comment l’oxygène peut-il devenir toxique?,” *Actual. Chim.*, no.11–12, pp.91–96, 2003.
- [10] **J.F.Turrens,**  
“Mitochondrial formation of reactive oxygen species,” *J.Physiol.*, vol. 552, no. 2, pp.335–344, 2003, doi:10.1113/jphysiol.2003.049478.
- [11] **M.W.Gray,**  
“Mitochondrial DNA,” *Brenner’s Encycl. Genet. Second Ed.*, vol.554, pp. 436–438, 2009, doi: 10.1016/B978-0-12-374984-0.00958-X.
- [12] **İ.Gulcin,**  
*Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview*, vol.94, no.3. 2020.
- [13] **M.Valko, C.J.Rhodes, J.Moncol, M. Izakovic, and M.Mazur,**  
“Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer,” *Chem.Biol. Interact.*, vol.160, no.1, pp.1–40, 2006, doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009.
- [14] **W.Chen, H.Su, Z.Huang, L.Feng, and H.Nie,**  
“Neuroprotective effect of raspberry extract by inhibiting peroxynitrite-induced DNA damage and hydroxyl radical formation,” *Food Res. Int.*, vol.49, no.1, pp.22–26, 2012, doi:10.1016/j.foodres.2012.07.021.
- [15] **S.Habib and A.Ali,**  
“Biochemistry of nitric oxide,” *Indian J. Clin. Biochem.*, vol.26, no.1, pp.3–17, 2011, doi:10.1007/s12291-011-0108-4.
- [16] **G.A.Blaise, D.Gauvin, M.Gangal, and S.Authier,**  
“Nitric oxide, cell signaling and cell death,” *Toxicology*, vol. 208, no.2, pp.177–192, 2005, doi:10.1016/j.tox.2004.11.032.

- [17] **R.Ray and A.M.Shah,**  
“NADPH oxidase and endothelial cell function,” *Clin. Sci.*, vol. 109, no.3, pp.217–226, 2005, doi: 10.1042/CS20050067.
- [18] **V. M. Victor, M. Rocha, and M. De La Fuente,**  
“Immune cells: Free radicals and antioxidants in sepsis,” *Int.Immunopharmacol.*, vol. 4, no. 3, pp. 327–347, 2004, doi: 10.1016/j.intimp.2004.01.020.
- [19] **J. M. May and Z. chao Qu,**  
“Nitric oxide mediates tightening of the endothelial barrier by ascorbic acid,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 404, no. 2, pp. 701–705, 2011, doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.046.
- [20] **S.M.Schieke, K. Briviba, L.O. Klotz, and H.Sies,**  
“Activation pattern of mitogen-activated protein kinases elicited by peroxynitrite: Attenuation by selenite supplementation,” *FEBS Lett.*, vol. 448, no. 2–3, pp. 301–303, 1999, doi: 10.1016/S0014-5793(99)00372-5.
- [21] **J. O. Defraigne and J. Pincemail,**  
“Stress oxydant et antioxydants: Mythes et réalités,” *Rev.Med. Liege*, vol.63, no. SPEC. ISS., pp. 10–19, 2008.
- [22] **A.Favier,**  
“Stress oxydant et pathologies humaines,” *Ann.Pharm.Françaises*, vol 64, no.6, pp. 390–396, 2006, doi: 10.1016/s0003-4509(06)75334-2.
- [23] **J. El-Benna, M. Hurtado-Nedelec, V. Marzaioli, J. C. Marie, M. A. Gougerot-Pocidalò, and P.M.C.Dang,**  
“Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation,” *Immunol. Rev.*, vol. 273, no. 1, pp. 180–193, 2016, doi: 10.1111/imr.12447.

[24] **J. P. Kehrer and L. O. Klotz,**

“Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for Health,” *Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 45, no. 9, pp. 765–798, 2015, doi: 10.3109/10408444.2015.1074159.

[25] **J.-L. Beaudoux, J. Peynet, D. Bonnefont-Rousselot, P. Therond, J. Delattre, and A. Legrand,**

“Sources cellulaires des espèces réactives de l’oxygène et de l’azote: Implication dans la transcription et la régulation des gènes,” *Ann. Pharm. Françaises*, vol. 64, no. 6, pp. 373–381, 2006, [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450906753329>.

[26] **S. J. L. Bakker, R. G. Ijzerman, T. Teerlink, H. V. Westerhoff, R. O. B. Gans, and R. J. Heine,**

“Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: The missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and  $\beta$ -cell failure?,” *Atherosclerosis*, vol. 148, no. 1, pp. 17–21, 2000, doi: 10.1016/S00219150(99)00329-9.

[27] **J. L. Beaudoux, J. Delattre, P. Therond, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand, and J. Peynet,**

“Le stress oxydant, composante physiopathologique de l’athérosclérose,” *Immuno-Analyse Biol. Spec.*, vol. 21, no. 3, pp. 144–150, 2006, doi: 10.1016/j.immbio.2006.02.001.

[28] **A. Depeursinge et al.,**

“Fusing Visual and Clinical Information for Lung Tissue Classification in HRCT Data,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 1, p. ARTMED1118, 2010, doi: 10.1016/j.

- [29] **B. Baudin,**  
 “Stress oxydant et protectionantioxydantes,” *Rev. Francoph. desLab.*, vol. 2020, no. 522, pp. 22–30, 2020, doi: 10.1016/s1773-035x(20)30159-3.
- [30] **S. Di Meo, T. T. Reed, P. Venditti, and V. M. Victor,**  
 “Role of ROS and RNSSources in Physiological and Pathological Conditions,” vol. 2016, 2016.
- [31] **O. Stress, A. Defense, M. In, and G. Diseases,**  
 “Oxidative Stress and AntioxidantDefense Mechanism in,” *Science (80-. )*, vol. 22, no. 96, pp. 161–168, 2012, [Online]. Available:  
<https://waojournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.
- [32] **J. Haleng, J. Pincemail, J. O. Defraigne, C. Charlier, and J. P. Chapelle,**  
 “Le stress oxydant,” *Rev. Med. Liege*, vol. 62, no. 10, pp. 628–638, 2007.
- [33] **K. Nakajima, T. Nakano, and A. Tanaka,**  
 “The oxidative modificationhypothesis of atherosclerosis: Thecomparison of atherogenic effectson oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 367, no. 1–2, pp. 36–47, 2006, doi: 10.1016/j.cca.2005.12.013.
- [34] **P. Marchio, S. Guerra-Ojeda, J. M. Vila, M. Aldasoro, V. M. Victor, and M. D. Mauricio,**  
 “Targeting earlyatherosclerosis: Afocus on oxidative stress and inflammation,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2019, no. Ldl, 2019, doi:10.1155/2019/8563845.
- [35] **D. Bonnefont-Rousselot, J. Peynet, J.-L. Beaudeau, P. Thérond, A. Legrand, and J. Delattre,**  
 “Stress oxydant, fonctions vasculaireset athérosclérose,” *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 16, no. 4, pp. 260–267, 2002, doi: 10.1016/s0985-0562(02)00169-3.

- [36] **F.Moritz et al.,**  
“Selenium diet-supplementation improves cocaine-induced myocardial oxidative stress and prevents cardiac dysfunction in rats,” *Fundam. Clin.Pharmacol.*, vol. 18, no. 4, pp. 431–436, 2004, doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00255.x.
- [37] **D.K.De Vries et al.,**  
“Oxidative damage in clinical ischemia/reperfusion injury: A reappraisal,” *Antioxidants Redox Signal.*, vol. 19, no. 6, pp. 535–545, 2013, doi: 10.1089/ars.2012.4580.
- [38] **R.Brito, G.Castillo, J. González, N.Valls, and R. Rodrigo,**  
“Oxidative stress in hypertension: Mechanisms and therapeutic opportunities,” *Exp. Clin. Endocrinol.Diabetes*, vol. 123, no.6, pp. 325–335, 2015, doi: 10.1055/s-0035-1548765.
- [39] **H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi, R. Rezaee, and A. Sahebkar,**  
“Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways,” *J. Cell. Biochem.*, vol. 119, no. 4, pp. 2990–2998, 2018, doi: 10.1002/jcb.26450.
- [40] **H. F. Tbahriti, A. Messaoudi, A. Kaddous, M. Bouchenak, and K. Mekki,**  
“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. (Paris)*, vol. 63, no. 3, pp. 135–139, 2014, doi: 10.1016/j.ancard.2014.04.016.
- [41] **P.Vasanthi, G.Nalini, and G.Rajasekhar,**  
“Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis,” *Int. J.Rheum.Dis.*, vol. 12, no. 1, pp. 29–33, 2009, doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01375.x.
- [42] **A. R. Phull, B. Nasir, I. ul Haq, and S. J. Kim,**  
“Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis,” *Chem.Biol. Interact.*, vol.281, pp.121–136, 2018, doi: 10.1016/j.cbi.2017.12.024.

- [43] **J.-M.Reimund,**  
“Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques,” *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 16, no. 4, pp. 275–284, 2002, doi: 10.1016/s0985-0562(02)00171-1.
- [44] **A.Perl,**  
“Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 9, no. 11, pp. 674–686, 2013, doi: 10.1038/nrrheum.2013.147.
- [45] **M. H.Farzaei et al.,**  
“Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective,” *Nutrients*, vol. 10, no. 7, 2018, doi: 10.3390/nu10070855.
- [46] **G. W. Pace and C. D. Leaf,**  
“The role of oxidative stress in HIV disease,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 523–528, 1995, doi: 10.1016/0891-5849(95)00047-2.
- [47] **D. Harman,**  
“Free radical theory of aging,” *Mutat. Res. DNA Aging*, vol. 275, no. 3–6, pp. 257–266, 1992, doi: 10.1016/0921-8734(92)90030-S.
- [48] **I.Liguori et al.,**  
“Oxidative stress, aging, and diseases,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 13, pp. 757–772, 2018, doi: 10.2147/CIA.S158513.
- [49] **D.VParke,**  
*Antioxidants in health and human disease*. 1999.
- [50] **R.K.Brown, H.Wyatt, J.F.Price, and F.J.Kelly,**  
“Pulmonary dysfunction in cystic fibrosis is associated with oxidative stress,” *Eur. Respir. J.*, vol. 9, no. 2, pp. 334–339, 1996, doi: 10.1183/09031936.96.09020334.

- [51] **D. I. Chiarello et al.,**  
*Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia*, vol. 1866, no. 2. Elsevier B.V, 2020.
- [52] **P. Guerby et al.,**  
“Oxidative stress and preeclampsia: A review,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 43, no. 11, pp. 751–756, 2015, doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.011.
- [53] **L. Delgado-Roche and F. Mesta,**  
“Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection,” *Arch. Med. Res.*, vol. 51, no. 5, pp. 384–387, 2020, doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
- [54] **R. Cecchini and A. L. Cecchini,**  
“SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression,” *Med. Hypotheses*, vol. 143, no. July, p. 110102, 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
- [55] **D. Samir,**  
“Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) Increases the Severity of the Lung Disease - A Systematic Review,” *J. Infect. Dis. Epidemiol.*, vol. 6, no. 3, pp. 1–6, 2020, doi: 10.23937/2474-3658/1510121.
- [56] **H. Göçer, A. Akincioglu, N. Öztaşkin, S. Göksu, and I. Gülçin,**  
“Synthesis, antioxidant, and antiacetylcholinesterase activities of sulfonamide derivatives of dopamine-related compounds,” *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 346, no. 11, pp. 783–792, 2013, doi: 10.1002/ardp.201300228.
- [57] **S. Çakmakçi et al.,**  
“Antioxidant capacity and functionality of oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) flour and crust in a new kind of fruity ice cream,” *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 50, no. 2, pp. 472–481, 2015, doi: 10.1111/ijfs.12637.

- [58] **E.Bursal, E.Köksal, I. Gülçin, G.Bilsel, and A. C. Gören,**  
“Antioxidant activity and polyphenol content of cherry stem (*Cerasus avium* L.) determined by LC-MS/MS,” *Food Res.Int.*, vol. 51, no.1, pp.66–74, 2013, doi: 10.1016/j.foodres.2012.11.022.
- [59] **J.M.C.Gutteridge and B.Halliwell,**  
“Iron toxicity and oxygen radicals,” *Baillieres. Clin.Haematol.*, vol. 2, no. 2, pp. 195–256, 1989, doi: 10.1016/S0950-3536(89)80017-4.
- [60] **H. SIES,**  
“Strategies of antioxidant defense,” *Eur. J. Biochem.*, vol.215, no. 2, pp. 213–219, 1993, doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb18025.x.
- [61] **P.Kuchibhotla and B.D.Rao,**  
“A methodology for fast scheduling of partitioned systolic algorithms,” *J. VLSI Signal Process.*, vol. 10, no. 2, pp. 111–126, 1995, doi: 10.1007/BF02407030.
- [62] **E.B.Rimm, M.B.Katan, A. Ascherio, M.J.Stampfer, and W.C.Willett,**  
“Relation between Intake of Flavonoids and Risk for Coronary Heart Disease in Male Health Professionals,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 125, no. 5, pp. 384–389, 1996, doi: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00005.
- [63] **A.Bocco, M.E.Cuvelier, H.Richard, and C.Berset,**  
“Antioxidant Activity and Phenolic Composition of Citrus Peel and Seed Extracts,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 46, no. 6, pp. 2123–2129, 1998, doi: 10.1021/jf9709562.
- [64] **İ.Gülçin et al.,**  
“Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes,” *J. Enzyme Inhib. Med.Chem.*, vol. 31, no. 6, pp. 1698–1702, 2016, doi: 10.3109/14756366.2015.1135914.

- [65] **P.J.O. Miller, N.Biassoni, A.Samuels, and P.L.Tyack,**  
“Whalesongs lengthen in response to sonar,” *Nature*, vol.405, no.6789, p.903, 2000, doi: 10.1038/35016148.
- [66] **V.Sindhi, V.Gupta, K. Sharma, S.Bhatnagar, R.Kumari, and N.Dhaka,**  
“Potential applications of antioxidants – A review,” *J. Pharm.Res.*, vol.7, no. 9, pp. 828–835, 2013, doi:10.1016/j.jopr.2013.10.001.
- [67] **B.Baudin,**  
“Marqueurs d’oxydation des acides nucléiques,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2020, no. 522, pp. 56–61, 2020, doi: 10.1016/s1773-035x(20)30163-5.
- [68] **J. Zhang, D.Duan, A.Osama, and J.Fang,**  
“Natural Molecules Targeting Thioredoxin System and Their Therapeutic Potentials,” *Antioxid. Redox Signal.*, pp. 1–74, 2020, doi: 10.1089/ars.2020.8213.
- [69] **S. Chakraborti, N.L. Parinandi, R.Ghosh, N.K.Ganguly, and T.Chakraborti,**  
*Oxidative stress in lung diseases*, vol. 2. 2019.
- [70] **M.Dubuisson et al.,**  
“Human peroxiredoxin 5 is a peroxynitrite reductase,” *FEBS Lett.*, vol.571, no.1–3, pp. 161–165, 2004, doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.080.
- [71] **D. B. Ré, I.Nafia, A. Nieoullon, L.K. Le Goff, and L. Had-Aissouni,**  
“Cerebral oxidative stress: Are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? Consequences for neuronal viability,” *Ann.Fr.Anesth.Reanim.*, vol. 24, no. 5, pp. 502–509, 2005, doi:10.1016/j.annfar.2005.03.004.
- [72] **L. Gille and H.Nohl,**  
“The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone,” *Arch.Biochem. Biophys.*, vol.375, no. 2, pp. 347–354, 2000, doi: 10.1006/abbi.1999.1649.

- [73] **J.E.Clark, R.Foresti, P.Sarathchandra, H.Kaur, C.J.Green, and R.Motterlini,**  
 “Hemeoxygenase-1-derivedbilirubin amelioratespostischemic myocardial  
 dysfunction,” *Am J.Physiol. - Hear.Circ.Physiol.*, vol. 278, no.247-2, pp. 643–651,  
 2000, doi:10.1152/ajpheart.2000.278.2.h643.
- [74] **G.Balla et al.,**  
 “Ferritin: Acytoprotective antioxidantstrategem of endothelium,” *J. Biol.Chem.*, vol.  
 267, no.25, pp. 18148–18153, 1992, doi:10.1016/S0021-9258(19)37165-0.
- [75] **T.Suzuki, Y.Nakamura, T.Moriya, and H.Sasano,**  
 “Effectsof steroidhormones onvascular functions,”*Microsc. Res. Tech.*, vol. 60, no. 1,  
 pp. 76–84, 2003, doi: 10.1002/jemt.10246.
- [76] **F.Shahidi and P.Ambigaipalan,**  
 “Phenolicsand polyphenolics infoods, beveragesand spices: Antioxidantactivity and  
 healtheffects - A review,” *J. Funct. Foods*,vol.18, pp. 820–897, 2015, doi:  
 10.1016/j.jff.2015.06.018.
- [77] **A.Crozier, I.B.Jaganath, and M.N.Clifford,**  
 “Dietaryphenolics:Chemistry,bioavailability andeffectson health,” *Nat.Prod.Rep.*, vol.  
 26, no. 8, pp. 1001–1043, 2009, doi: 10.1039/b802662a.
- [78] **H.Adlercreutz,**  
*Lignansand human health*, vol.44, no. 5–6. 2007.
- [79] **M.H.Gordon,**  
 “The Mechanismof AntioxidantAction inVitro,” *Food Antioxidants*, no.1, pp.1–18,  
 1990, doi: 10.1007/978-94-009-0753-9\_1.
- [80] **A.Kamal-Eldin and E.Budilarto,**  
*Tocopherolsand tocotrienolsas antioxidants forfood preservation*. ElsevierLtd, 2015.

- [81] **A.I.R.N.A.Barros, F.M.Nunes, B.Gonalves, R.N.Bennett, and A.P.Silva,**  
“Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (Castanea sativa Mill.),” *Food Chem.*, vol. 128, no. 1, pp. 165–172, 2011, doi: 10.1016/j.foodchem.2011.03.013.
- [82] **T.L.Duarte and J.Lunec,**  
“Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C,” *Free Radic. Res.*, vol. 39, no. 7, pp. 671–686, 2005, doi: 10.1080/10715760500104025.
- [83] **G.Wypych,**  
*handbook of antioxidant*. 38 Earswick Drive, Toronto, Ontario M1E 1C6, Canada ©: ChemTec Publishing, 2020.
- [84] **A.Randomized,**  
“The SU.VI.MAX Study,” vol. 164, 2004.
- [85] **S.Herberg and P.Galan,**  
“Les leçons de SU.VI.MAX: Bénéfices et effets délétères des micronutriments antioxydants,” *Med. des Mal. Metab.*, vol. 3, no. 5, pp. 502–505, 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)73298-5.
- [86] **V.Walker et al.,**  
“Effect of multimorbidity on health-related quality of life in adults aged 55 years or older: Results from the SU.VI.MAX 2 Cohort,” *PLoS One*, vol. 11, no. 12, pp. 1–15, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0169282.
- [87] **V. Walker et al.,**  
“Effets de la multimorbidité sur la qualité de vie chez les adultes âgés de 55 ans ou plus: résultats de la cohorte SU.VI.MAX 2,” *Rev Epidemiol. Sante Publique*, vol. 65, no. 1, p. 89, 2017, doi: 10.1016/j.respe.2016.12.022.

- [88] **E.Kesse-Guyot, K. E.Assmann, V. A.Andreeva, M.Ferry, S.Hercberg, and P. Galan,**  
“Consumptionof dairy productsand cognitivefunctioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 study,” *J. Nutr.Heal. Aging*, vol. 20, no. 2, pp. 128–137, 2016, doi: 10.1007/s12603-015-0593-x.
- [89] **D.P.Vivekananthan, M. S. Penn, S. K. Sapp, A. Hsu, and E. J. Topol,**  
“Use of antioxidant vitaminsfor the preventionof cardiovascularisease,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 102, no.5, Part 1, p. 1086, 2003, doi: 10.1097/00006250-200311000-00039.
- [90] **R.A.Kloner,**  
“Does reperfusioninjuryexistin humans?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*,vol. 21, no. 2, pp. 537–545, 1993, doi: 10.1016/0735-1097(93)90700-B.
- [91] **J.L. Park and B.R.Lucchesi,**  
“Mechanisms ofmyocardialreperfusion injury,”*Ann.Thorac. Surg.*, vol. 68, no. 5, pp. 1905–1912, 1999, doi:10.1016/S0003-4975(99)01073-5.
- [92] **H.Yoshida, H.Yanai, Y.Namiki, K.Fukatsu-Sasaki, N.Furutani, and N.Tada,**  
“Neuroprotective effectsof edaravone: A novelfree radicalscavenger in cerebrovascular injury,” *CNS Drug Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 9–20, 2006, doi: 10.1111/j.1527-3458.2006.00009.x.
- [93] **C.C.Loong et al.,**  
“Antioxidantsupplementation mayimprove renaltransplant function: Apreliminary report,” *Transplant.Proc.*, vol.36, no. 8, pp. 2438–2439, 2004, doi: 10.1016/j.transproceed.2004.06.053.

- [94] **T. Watanabe, M.Tanaka, K.Watanabe, Y.Takamatsu, and A.Tobe,**  
 “Research and development of the free radical scavengeredaravone as a neuroprotectant,”  
*Yakugaku Zasshi*, vol. 124, no. 3, pp. 99–111, 2004, doi :10.1248/yakushi.124.99.
- [95] **F.DiLisa and P.Bernardi,**  
 “Mitochondria and ischemia reperfusion injury of the heart: Fixing a hole,” *Cardiovasc.  
 Res.*, vol. 70, no.2, pp. 191–199, 2006, doi: 10.1016/j.cardiores.2006.01.016.
- [96] **F.Favreau, S.Giraud, D. Bon, N.Chatauret, R.Thuillier, and T.Hauet,**  
 “L’ischémie reperfusion: Acte essentiel du devenir du greffon rénal,”  
*Medecine/Sciences*, vol. 29, no.2, pp. 183–188, 2013, doi:  
 10.1051/medsci/2013292016.
- [97] **J.A.Simon et al.,**  
 “Linked references are available on JSTOR for this article : Serum Ascorbic Acid and  
 Cardiovascular Disease Prevalence in U . S . Adults,” vol.9, no.3, pp. 316–321, 1998.
- [98] **S.P.Juraschek, E.Guallar, L.J.Appel, and E.R.Miller,**  
 “Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: A meta-analysis of  
 randomized controlled trials,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 95, no. 5, pp. 1079–1088, 2012,  
 doi: 10.3945/ajcn.111.027995.
- [99] **K.F.Gey et al.,**  
 “Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of  
 essential antioxidants: An epidemiological update with special attention to carotene and  
 vitamin C,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 57, no. 5 SUPPL., 1993, doi:  
 10.1093/ajcn/57.5.787S.

**[100] D.C.Schwenke and S.R.Behr,**

“Vitamin E combined with selenium inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits independently of effects on plasma cholesterol concentrations,” *Circ. Res.*, vol. 83, no. 4, pp. 366–377, 1998, doi: 10.1161/01.RES.83.4.366.

**[101] W.Li, A. Hellsten, L.S.Jacobsson, H.M.Blomqvist, A.G. Olsson, and X.M. Yuan,**

“Alpha-tocopherol and astaxanthin decrease macrophage infiltration, apoptosis and vulnerability in atheroma of hyperlipidaemic rabbits,” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 37, no. 5, pp. 969–978, 2004, doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.07.009.

**[102] D.R.Lewis et al.,**

“Nanotherapeutics for inhibition of atherogenesis and modulation of inflammation in atherosclerotic plaques,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 109, no. 2, pp. 283–293, 2016, doi: 10.1093/cvr/cvv237.

**[101] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C.**

Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 28 févr 2007;297(8):842-57.

**[102] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C.**

Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007176.

**[103] Kucharská J, Gvozdjaková A, Mizera S, Margitfalvi P, Schreinerová Z, Schrameková E, Solcanská K, Nôtová P, Pechán I, Fabián J**

[Coenzyme Q10 and alpha-tocopherol in patients after heart transplantation]. *Bratisl Lek Listy*. 1996 Oct;97(10):603-6. Slovak. PMID: 9019342.

**[104] Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C.**

Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease. *BMJ*. 17 juin 1995;310(6994):1563-6.

# Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 443

سنة : 2020

# الأكسدة ومضادات الأكسدة في أمراض الإنسان

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

## من طرفه

السيدة إيمان ميموني

المزودة في 03 أكتوبر 1995 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : عملية الأكسدة؛ الإجهاد التأكسدي؛ أنواع الأوكسجين التفاعلية؛

مضادات الأكسدة؛ أمراض الإنسان

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد الحسين بلوش

مشرف

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال