

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE.



UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA 1.
FACULTE DE MEDCINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

THEME

Stress oxydatif et pathologies associées.

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.

Présentée par :

- ❖ TCHANTCHANE Azhar Nouara.
- ❖ SAOULA Zineb

Encadré par :

Dr. KHADER Nadia.
Maître assistante en Biophysique.

Devant le jury :

- ❖ **Présidente:** Dr.BENHAMIDA .S Maître assistante en Pharmacologie.
- ❖ **Examinatrice :** Dr.BENGUERGOURA.H Maître de conférences en Chimie.

Année universitaire 2022/2023.

Remerciements :

Notre première gratitude va au tout-puissant ALLAH, le créateur de tout, pour nous avoir donné la vie, la bénédiction et la force pour accomplir ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements tout particulièrement à notre promotrice Dr KHADER, N d'avoir accepté de nous encadrer, nous la remercions pour sa disponibilité et son aide tout le long de ce modeste travail, ainsi que pour ses bons conseils, ses immenses contributions, ses critiques constructives, sa patience et sa compréhension.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements aux égards des membres de jury, à Pr BEN HAMIDA.S qui nous fait l'honneur de sa présence en acceptant de présider le jury de cette soutenance, Dr BENGHERGOURA.H d'avoir accepté de siéger parmi les membres du jury et d'avoir eu l'amabilité de partager leurs connaissances.

Nos pensées vont à tous les enseignants qui ont participé à notre formation. Nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace :

Je dédie ce travail à :

A celle qui est le goût de ma vie

...merci ma MÈRE.

A celui qui a été toujours éclairer mon chemin

...merci mon PÈRE.

A ceux qui sont la joie de ma vie.

A mon frère RIADH.

A mes sœurs AICHA et CHIMAA.

A mes Amies ZOULIKHA, AYA et RIHAB.

AZHAR.

Dédicace :

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail.

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail :

A mon très cher père l'épaule solide, tu as toujours été à mes côté pour me soutenir et m'encourager. Ta force, ton encouragement et ta persévérance m'ont inspiré à poursuivre mes rêves et à atteindre mes objectifs.

A la mémoire de ma défunte mère dont les encouragements et l'amour inconditionnel m'accompagnent depuis toujours.

A Mon mari « Youcef », tu as été mon roc, mon soutien indéfectible. Tu as cru en moi lorsque j'en doutais, tu m'as encouragé lorsque je me sentais découragée, et tu as sacrifié tant de choses pour me permettre de me concentrer sur mes études. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour ta patience, ton amour et ta compréhension. Cette réussite est aussi la tienne, et je te dédie cette mémoire avec une gratitude infinie.

A Ma fille « Ines Nihel », tu es ma plus grande fierté. Tu as été témoin de mes heures d'étude, de mes moments de stress et de mes réussites. Ta présence a apporté de la joie et de l'équilibre à ma vie, et je veux que tu saches que chaque effort que j'ai déployé dans mes études était pour te donner un exemple de détermination et de persévérance. Je t'offre cette dédicace avec tout mon amour de mère.

A mon cher frère «Mohammed» et mes chers sœurs «Ikram ;Hassiba ;Meriem» , Pour leur affection, compréhension et patience tous simplement je voudrais leur dire je l'aime de tout mon cœur. Vous étiez toujours là pour m'écouter, me reconforter et m'encourager dans les moments de doute...Tous les mots ne suffiraient pas.

À toute la Famille « Saoula » et « Benlahcen »

Spéciale dédicace à ma chère binôme «Azhar » et à toutes mes chers amies surtout « Khaoula ;Fadia ;imane ;meriem... »

Et finalement à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à accomplir ce travail, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Zineb

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTES DES FIGURES.....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	iii
INTRODUCTION GENERALE.....	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RADICAUX LIBRES ET STRESS OXYDATIF.

I. Rappel sur le potentiel redox intracellulaire et l'oxydation.....	3
II. Les radicaux libres.....	3
II.1. Définition des radicaux libres «RL ».....	4
II.2. Origine des radicaux libres «RL».....	6
II.2.1. Les sources exogènes.....	6
II.2.2. Les sources endogènes.....	6
II.3. Principaux radicaux libres.....	8
II.3.1. Espèces réactives de l'oxygène « ERO».....	8
II.3.1.1.Espèces réactives de l'oxygène radicalaires « ERO radicalaires ».....	9
II.3.1.2.Espèces réactives de l'oxygène non radicalaires. « ERO non radicalaires».....	11
II.3.2. Espèces réactives de l'azote «RSN ».....	13
II.3.2.1.Monoxyde d'azote NO.....	13
II.3.2.2.Peroxynitrite ONOO^-	13
II.3.3. Espèces réactives du chlore.....	14
II.3.3.1.L'acide hypochloreux HOCL.....	14
II.4. Rôle physiologique des radicaux libres.....	15
II.5. Principaux modes de production des ROS.....	17
II.5.1.La Chaine respiratoire mitochondriale.....	17
II.5.2. NADPH oxydase.....	19
II.5.3. La NADPH cytochrome P450 réductase "Réticulum Endoplasmique.....	19
II.5.4. Autres Sources de ROS.....	21

II.6. Cibles des radicaux libres « RL ».....	22
II.6.1. Acides nucléiques.....	22
II.6.2. Protéines et acides aminés.....	22
II.6.3. Lipides.....	23

CHAPITRE II : STRESS OXYDATIF.

I. Définition du stress oxydatif « SO ».....	24
II. Origine de stress oxydatif.....	24
III. Facteurs influençant le stress oxydatif.....	25
III.1. Facteurs favorisant la production d'ERO.....	25
III.2. Facteurs réduisant la production d'ERO.....	26
IV. Biomarqueurs de stress oxydatif.....	26
IV.1. Potentiel antioxydant.....	26
IV.2. Dommages oxydatifs à l'ADN.....	26
IV.3. Dommages oxydatifs aux lipides.....	27
IV.4. Dommages oxydatifs aux protéines.....	27
IV.5. Dommages oxydatifs aux lipoprotéines.....	28
V. Conséquences du stress oxydatif.....	28
V.1. Peroxydation des lipides.....	29
V.2. Peroxydation des protéines.....	30
V.3. L'oxydation de l'ADN.....	31
VI. Bilan biologique de stress oxydatif.....	32
VII. Relation entre le stress oxydatif et les radicaux libres.....	36

CHAPITRE III : LES PATHOLOGIES ASSOCIEES AU STRES OXYDATIF.

Introduction	37
I. Stress oxydatif et diabète.....	37
I.1.Définition de la maladie.....	37
I.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	38
I.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	41
II. Stress oxydatif et maladies cardiovasculaires.....	42

II.1.Athérosclérose.....	42
II.1.1.Définition de la maladie.....	42
II.1.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	43
II.1.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	45
II.2.insuffisance cardiaque(IC).....	46
II.2.1.Définition de la maladie.....	46
II.2.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	46
II.2.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	49
III. Stress oxydatif et insuffisance rénale(IR).....	50
III.1.Insuffisance rénale aigue (IRA).....	50
III.1.1.Définition de la maladie.....	50
III.1.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	50
III.1.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	51
III.2.Insuffisance rénale chronique (IRC).....	51
III.2.1.Définition de la maladie.....	51
III.2.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	52
III.2.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	53
IV. Stress oxydatif et maladies auto-immunes.....	54
IV.1.Polyarthrite rhumatoïde.....	54
IV.1.1.Définition de la maladie.....	54
IV.1.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	54
IV.1.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	56
IV.2.Lupus érythémateux.....	56
IV.2.1.Définition de la maladie.....	56
IV.2.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	57
IV.2.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	58
V. Stress oxydatif et maladies neurodégénératives.....	58
V.1.Maladie de Parkinson(MP).....	58
V.1.1.Définition de la maladie.....	58
V.1.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	58
V.1.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	59
V.2.Sclérose latérale amyotrophique(SLA).....	59
V.2.1.Définition de la maladie.....	59

V.2.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	60
V.2.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	62
V.3.Maladie d'Alzheimer (MA).....	62
V.3.1.Définition de la maladie.....	62
V.3.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	62
V.3.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	65
VI. Stress oxydatif et cancer.....	66
VI.1.Définition de la maladie.....	66
VI.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	66
VI.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	69
VII. Stress oxydatif et virus de l'immunodéficience humaine(VIH).....	69
VII.1.Définition de la maladie.....	69
VII.2. Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	69
VII. 3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	71
VIII. Stress oxydatif et infertilité masculines.....	72
VIII.1.Définition de la maladie.....	72
VIII.2.Mécanisme de l'influence du stress oxydatif sur la maladie.....	72
VIII.3.Etudes et variations des biomarqueurs.....	73

CHAPITRE IV : LES SYSTEMES DES DEFENSES ANTIOXYDANTES.

I. Définition d'un antioxydant	74
II. Principaux antioxydants	74
II.1.Antioxydants endogènes	75
II.1.1. Antioxydants enzymatiques	75
II.1.2.Antioxydants non enzymatiques.....	77
II.2. Antioxydants exogènes.....	78
II.2.1. Médicaments	78
II.2.2. Antioxydants naturels	78
II.2.2.1. Vitamine C (Acide ascorbique)	78
II.2.2.2. Vitamine E (α -tocophérol)	79
II.2.2.3.Les oligo-éléments.....	79
II.2.2.4. Le β -carotène	81

II.2.2.5. Les polyphénols.....	82
a. Les flavonoïdes	82
b. Les tanins.....	82
c. Les coumarines	83
d. Les phénols	83
III. Le rôle des antioxydants face au stress oxydatif.....	83
IV. Mécanisme d'action des antioxydants face au stress oxydatif.....	84
V. Utilisation des antioxydants.....	85
VI. Prévention et hygiène de vie	86
VII. Le régime alimentaire méditerranéen	87

PARTIE PRATIQUE

Introduction	89
I. Matériels et méthode	89
I.1. Type de l'enquête	89
I.2. Taille et composition de l'échantillon	89
I.2. 1. Les médecins.....	90
I.2. 2. La population.....	90
I.3. Période de réalisation de l'enquête	90
I.4. Contraintes et difficultés.....	90
II. Résultats et discussions	91
II.1. Résultats et discussions de l'enquête auprès de la population.....	91
II.2. Résultats et discussions de l'enquête auprès des médecins.....	105
Conclusion	116
Tableau de synthèse	119
CONCLUSION	iv
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	v

ANNEXES

RESUME

Liste des abréviations

- ADN** : Acide désoxyribonucléotidique
- AGE** : Produits de glycation avancée
- AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- Apo** : Apolipoprotéine
- Apo-A** : apolipoprotéine A
- Apo-B** : apolipoprotéine B
- Apo-A1** : Apolipoprotéine HDL
- APP** : Protéine précurseur de l'amyloïde
- ART**: la technologie de la procréation assistée
- ATP** : Adénosine triphosphate
- BER** : basic electrical rhythm
- C**: carbone
- CAT** : Catalase
- Ca²⁺** : Calcium
- CCL4** : tétrachlorure de carbone
- CD4+** : des lymphocytes T
- coQ10** : Coenzyme Q10
- COX** : Cyclo-oxygénase
- CRM** : Chaîne respiratoire mitochondriale
- Cu/Zn-SOD** : Superoxyde dismutae à cuivre et à zinc
- Cu²⁺** : l'ion cuivrique.
- CYP**: Cytochromes
- CYP450** : cytochrome
- eNOS** : Oxyde nitrique synthase endothéliale
- ELISA** : technique immuno-enzymatiques Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
- EOA** : espèces oxygénées activées
- ERA** : les espèces réactives de l'azote
- ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- ERN** : Espèces réactives de l'azote
- Fe**: fer
- Fe²⁺** : Fer ferreux
- Fe³⁺** : Fer ferrique

GPx : Glutathion peroxydase
GR : Glutathion réductase
GSH : Glutathion réduit
GSSG : Glutathion oxydé ou bisulfure de glutathion
GST : Glutathion S transférase
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase
HAT: H-atomtransfer
Hb: hémoglobine
HmdU : 5-Hydroxymethyl-2'-deoxyuridine
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène, dioxyde de dihydrogène ou eau oxygénée
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HNE : Hydroxynonénal ou 4-Hydroxy 2-nonénal
HOCl : Acide hypochlorique ou acide hypochloreux
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance.
IC : Insuffisance cardiaque
IL : Interleukine
iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible
IRA : Insuffisance rénale aiguë
IRC : Insuffisance rénale chronique
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LDL : Lipoprotéine de densité légère ou lipoprotéine de basse densité
LES : Lupus érythémateux systémique
LH : hormone lutéinisante
LOX : Lipo-oxygénase
MA : Maladie d'Alzheimer
MAO : Mono-amine oxydase
MCP-1 : Protéine chimiotactique monocyttaire-1
M-CSF : Facteur stimulant les colonies monocytaires
MDA : Malondialdéhyde
MM-LDL : LDL minimalement oxydé
Mn: magnésium
Mn-SOD : Superoxyde dismutase à manganèse
MP : Maladie de Parkinson
MPO : Myéloperoxydase

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF-κB : Facteur nucléaire-κB
NER : normalized energy recovery
N: azote
NO[•] : Monoxyde d'azote
NOS : Monoxyde d'azote synthase
NOX: NADPH Oxydase
¹O₂ : Oxygène singulet
O₂ : Oxygène moléculaire
O₂^{•-} : Anion superoxyde
OH[•] : Hydroxyle
ONOO⁻ : Peroxinitrite
ORAC : test de la capacité antioxydante totale
Ox-LDL : lipoprotéine de basse densité oxydée
P: phosphore
PUFA :acide gras polyinsaturés
RAGE : Récepteurs des produits de glycation avancée
R[•] : Les radicaux alkyles
RL : Radical libre ou radicaux libres
RLO : radicaux libres oxygénés
RM :régime méditerranéen
RO[•]: alkoxyles
ROO[•]: peroxydes
ROS : Reactive oxygen species
RSN : Espèces réactives de l'azote
S: soufre
Se : Sélénium
Se-GPx : Glutathion peroxydase sélénium-dépendante
SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
SN : Substance noire
SO : Stress oxydant ou stress oxydatif
SOD : Superoxyde dismutase
SOD1 : Superoxyde dismutase à cuivre et à zinc cytosolique

TAC : total antioxydant capacity

TBARS : Produits réagissant avec l'acide thiobarbiturique

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TRAP : total radical trapping antioxydant parameter

Trx : Thiorédoxine

UV : rayonnement ultraviolet

UVA : rayonnement ultraviolet A

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLDL : very low density lipoprotein

Zn : Zinc

8-iso-PGF2 α : 8-iso-prostaglandineF2 α

8-OH-dG : 8-oxo-2 désoxyguanosine

Liste des figures

Figure 1: Formation des radicaux libres.....	4
Figure 2: la stabilité des radicaux libre.....	5
Figure 3 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés d'oxygène.....	7
Figure 4 : Origine des espèces réactives de l'oxygène.....	9
Figure 5: Bilan de la synthèse biologique du NO•.	13
Figure 6 : Formation de peroxy-nitrite.....	14
Figure 7 : Schéma illustrant l'origine des différents radicaux libres oxygénés et des espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	15
Figure 8: La chaîne respiratoire mitochondriale.....	17
Figure 9 : Schéma de catalyse du système du cytochrome P450.....	20
Figure 10: Schéma du mécanisme de réduction de l'hypoxanthine en acide urique.....	22
Figure 11 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.....	30
Figure 12 : La balance oxydants/antioxydants en équilibre.....	36
Figure 13 : Stress oxydatif.....	36
Figure 14: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant.....	39
Figure 15: Voie des polyols et stress oxydant.....	39
Figure 16: Interaction du stress oxydant avec le diabète.....	40
Figure 17: Section longitudinale d'une artère montrant le développement et la progression de l'athérosclérose.....	42
Figure 18: Interaction du stress oxydant avec l'athérosclérose.....	45
Figure 19: Implication de la mitochondrie dans l'insuffisance cardiaque.....	47
Figure 20: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance cardiaque.....	49
Figure 21: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale aiguë.....	51
Figure 22: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale chronique.....	53
Figure 23: Interaction du stress oxydant avec la polyarthrite rhumatoïde.....	56
Figure 24: Interaction du stress oxydant avec le lupus érythémateux.....	57
Figure 25: Interaction du stress oxydant avec la maladie de Parkinson.....	59
Figure 26: Interaction du stress oxydant avec la sclérose latérale amyotrophique.....	61
Figure 27: Interaction du stress oxydant avec la maladie d'Alzheimer.....	65

Figure 28: Interaction du stress oxydant avec le cancer.....	68
Figure 29: Interaction du stress oxydant avec le VIH.....	71
Figure 30 : Pyramide du système de défense anti oxydant.....	74
Figure31 : Structure chimique de la vitamine C.....	78
Figure 32 : Structure chimique de la vitamine E.....	79
Figure 33: Structure chimique de β -carotène.....	81
Figure 34 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	85
Figure 35 : La répartition selon le sexe.....	91
Figure 36 : Répartition selon la tranche d'âge	91
Figure 37 : Répartition selon le niveau d'étude.....	91
Figure 38: Atteinte ou pas d'une maladie chronique.....	92
Figure 39 : Pourcentage des personnes ayant ou non entendu parler du stress oxydant.....	93
Figure 40 : Pourcentage des personnes faisant ou non partie du domaine Médical.....	93
Figure 41 : Définition du stress oxydant selon la population.....	94
Figure 42 : le niveau de danger de stress oxydant.....	95
Figure 43: Répartition des associations entre le stress oxydant et différentes maladies chroniques selon la population.....	96
Figure 44: la prévalence des symptômes du stress oxydant dans la population.....	97
Figure 45 : Recours aux médecins pour des symptômes du stress oxydant.....	98
Figure 46: Prévalence du bilan biologique sur le stress oxydant dans la population.....	99
Figure 47: Prévalence de la consommation des antioxydants en automédication dans la population.....	100
Figure 48 : Les raisons motivants la consommation d'antioxydants en Automédication.....	100
Figure 49 : Diversité des choix alimentaires au sein de l'échantillon interrogé.....	101
Figure 50: Fréquence de consommation interrogée des fruits et des légumes dans la population.....	101
Figure 51: Mode de vie de la population interrogée.....	101

Figure 52: Répartition des participants en fonction de la pratique d'une activité sportive intense	102
Figure 53: Répartition des participants selon leur régime alimentaire.....	102
Figure 54 : l'origine de l'information sur le stress oxydant.....	104
Figure 55 : Répartition des participants en médecins généralistes et spécialistes.....	105
Figure 56: Répartition des médecins spécialistes en fonction de leur spécialité.....	105
Figure 57: Prévalence du stress oxydant selon les médecins enquêtés.....	106
Figure 58: Diversité des motifs de consultation des patients auprès des médecins.....	107
Figure 59: Conscience des médecins sur l'importance du stress oxydant dans les maladies chroniques.....	108
Figure 60: Préférences des médecins concernant les approches thérapeutiques : traitement antioxydant, bilan de stress oxydant et alimentation équilibrée.....	109
Figure 61: Prise en charge une maladie chronique associée à des symptômes de stress oxydant par les médecins interrogés.....	109
Figure 62: Mise en évidence des différentes perspectives des médecins sur les paramètres à surveiller dans le cadre du bilan de stress oxydant.....	110
Figure 63: Préférences des médecins en matière de médicaments antioxydants.....	111
Figure 64: Recommandations alimentaires pour réduire le stress oxydant selon les médecins interrogés.....	112
Figure 65: Efficacité d'une alimentation équilibrée pour faire face le stress oxydant selon les médecins.....	113
Figure 66: Recommandations des médecins pour une hygiène de vie face au stress oxydant.	114
Figure 67: Efficacité de l'hygiène de vie en tant que solution pour le stress oxydant selon les médecins.....	114
Figure 68 : Répartition des médecins selon leur recommandation de consommation de compléments alimentaires antioxydants pour la prévention.....	116

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales sources des ROS.....	7
Tableau 2 : Principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques.....	8
Tableau 3 : Les quatre étapes de la réduction de l’oxygène.....	9
Tableau 4 : Espèces réactives oxygénés radicalaires.....	10
Tableau 5: Espèces réactives oxygénés non radicalaires.....	12
Tableau 6 : Rôles bénéfiques et délétères des radicaux libres.....	16
Tableau 7 : Autres Sources de ROS.....	21
Tableau 8 : Valeurs de référence des marqueurs sanguins du stress oxydant et leurs méthodes de mesure.....	34
Tableau 9 : Principaux antioxydants enzymatiques.....	75
Tableau 10 : Principaux antioxydants non enzymatiques.....	77
Tableau 11: Principaux oligo-éléments.....	80
Tableau 12 : Principaux modes d’action de quelques antioxydants.....	84
Tableau 13: tableau récapitulatif des biomarqueurs des différentes pathologies liées au stress oxydant.....	119

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'oxygène est une molécule indispensable à la vie et un élément clé pour maintenir la survie et le bon fonctionnement de tous les êtres vivants, il joue un rôle essentiel dans le processus de respiration des organismes vivants, en permettant la libération de l'énergie nécessaire à leurs activités cellulaires. De plus, l'oxygène est également nécessaire à d'autres processus biologiques vitaux, tels que la décomposition des déchets métaboliques, la synthèse de certaines molécules et la régulation du système immunitaire. En revanche, il est susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme via la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées activées (EOA) qui sont produites en petites quantités par divers mécanismes. [1]

Cette production est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défenses adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents.

Les EOA sont très réactives en raison de la présence d'un électron non apparié dans l'orbitale externe. [2]

Cependant, en raison de leur potentiel hautement réactif, l'excès de leur production peut devenir toxique et en résulte un déséquilibre entre la production des ERO et l'élimination de ces espèces par le mécanisme de défense antioxydant, c'est ce qui induit au **stress oxydatif**. [3]

Dans le contexte de la santé et de la maladie, le stress oxydatif a été étudié pour son rôle dans le développement de diverses affections, notamment les maladies cardiovasculaires, le vieillissement prématuré, les troubles neurodégénératifs, les maladies inflammatoires et même le cancer. Les radicaux libres peuvent endommager l'ADN, les lipides et les protéines, perturbant ainsi les processus cellulaires normaux et contribuant au développement de ces maladies. [4]

Le stress chronique, l'exposition aux rayonnements ionisants, la pollution de l'environnement, une mauvaise hygiène de vie (mauvaise alimentation, le tabagisme, l'alcool) ainsi que certains médicaments peuvent être les causes d'un stress oxydant. Les modes de vie modernes, caractérisés par un stress constant et une alimentation déséquilibrée, ont également contribué à l'augmentation de l'incidence du stress oxydatif dans la population. [5]

Les mécanismes de défense antioxydants dans le corps humain, tels que les enzymes antioxydants ainsi que les antioxydants non enzymatiques neutralisent les radicaux libres et limitent les dommages oxydatifs. [6]

Comprendre les mécanismes sous-jacents du stress oxydatif et son impact sur la santé est d'une importance capitale pour le développement de stratégies de prévention et de traitement. Les chercheurs explorent activement de nouvelles approches pour atténuer le stress oxydatif, telles que l'utilisation de composés antioxydants exogènes, l'adoption de modes de vie sains, la modification de l'alimentation et la réduction des facteurs de stress.

L'objectif de notre travail, est d'établir une étude générale sur le stress oxydatif et les différentes pathologies résultantes, pour cela nous avons opté pour une étude théorique qui nous permettra de :

- Comprendre les mécanismes du stress oxydatif.
- Evaluer les effets du stress oxydatif sur la santé.
- Examiner les facteurs de risque associés et d'explorer les différentes approches pour prévenir ou atténuer le stress oxydatif.

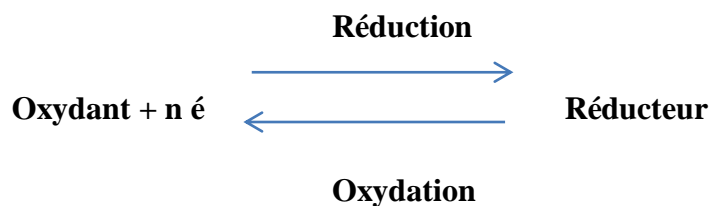
Et une partie pratique, une enquête menée auprès des professionnels de la santé et de la population générale afin de mieux se rapprocher de la réalité.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
RADICAUX LIBRES ET STRESS
OXYDANT.

I-Rappel sur le potentiel redox intracellulaire et l'oxydation :

Le « **potentiel redox intracellulaire** » est la résultante de l'état redox des couples oxydo-réducteurs présents dans la cellule. Cette notion s'apparente à la notion de pH intracellulaire associée aux couples acido-basiques. La liaison d'un atome à des atomes d'oxygène ou d'hydrogène correspond à un état respectivement oxydé ou réduit. Plus généralement, lorsqu'une molécule comporte un atome pouvant s'entourer d'un nombre variable d'électrons (par exemple C, S, P, N et les métaux Fe, Cu, Zn...), elle est dite sous forme oxydée ou réduite si ce nombre est respectivement bas ou élevé. Ainsi, une molécule est dite « oxydante » si elle a le pouvoir de gagner un électron, la molécule fournissant ce dernier passant alors d'un état réduit à un état oxydé. Les deux états (réduit et oxydé) d'une même molécule forment un « **couple redox** » [1].



L'**oxydation** est une réaction chimique au cours de laquelle une substance perd des électrons au profit d'une autre substance (appelée oxydante).

La réaction est initialement très lente puis s'accélère de façon exponentielle avec formation des peroxydes, c'est une réaction en chaîne des radicaux libres [2].

II. Les radicaux libres :

Radicaux libres, espèces réactives de l'oxygène (ROS), stress oxydatifs et antioxydants deviennent des termes de plus en plus familiers aux professionnels de santé et même au grand public. Cependant, ces concepts ne sont pas nouveaux, car il faut rappeler qu'au milieu des années 1950, **Gerschmann** puis **Hartmann** évoquaient déjà la toxicité de l'oxygène et la « free radical theory » pour expliquer le processus de vieillissement. En 1969, les Américains **Mccord** et **Fridovich** isolent un système enzymatique antioxydant, la superoxyde dismutase (SOD), à partir d'érythrocytes

humains, démontrant ainsi pour la première fois que notre corps produit bien des ROS dont il doit se protéger. Cette découverte sera le point de départ des recherches scientifiques approfondies [3].

II.1. Définition des Radicaux libres :

Un **radical libre** est une espèce chimique (atome ou molécule) contenant un électron célibataire ou impair dans l'orbitale externe. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte, et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. (Figure 1) [4,5].

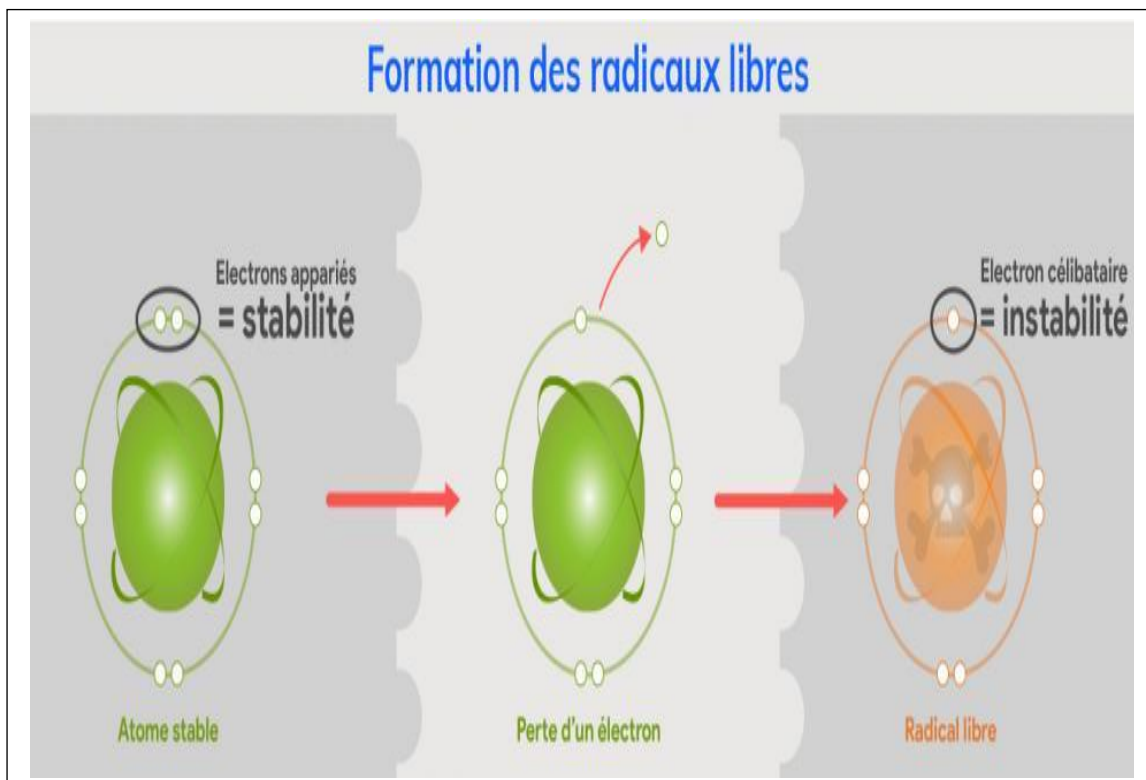


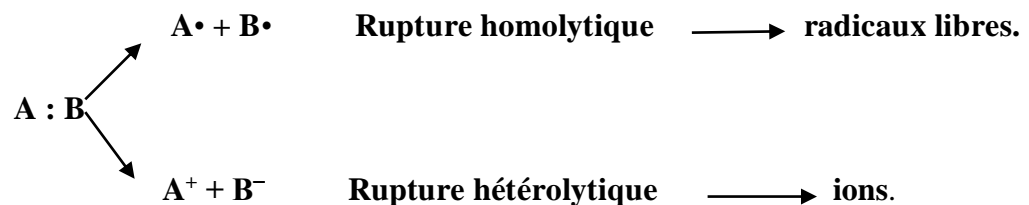
Figure 1: Formation des radicaux libres [4].

Du fait de leurs instabilités énergétiques, les radicaux libres ont tendance à revenir immédiatement à un état stable en donnant un électron ou en prenant un à une autre molécule ce qui induit l'apparition des réactions d'oxydation en chaînes [6].

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA) représentent l'ensemble des espèces oxygénées activées (radicaux libres).

L'appellation espèces réactives de l'oxygène (ERO) inclut les radicaux libres de l'oxygène: anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), radical hydroxyle (OH^{\bullet}) mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [7].

Ces radicaux peuvent être formés par transfert mono-électroniques ou par scission homolytique de liaison covalente selon le schéma suivant :



Après une rupture homolytique (les deux électrons de la liaison A-B sont uniformément répartis).[8]

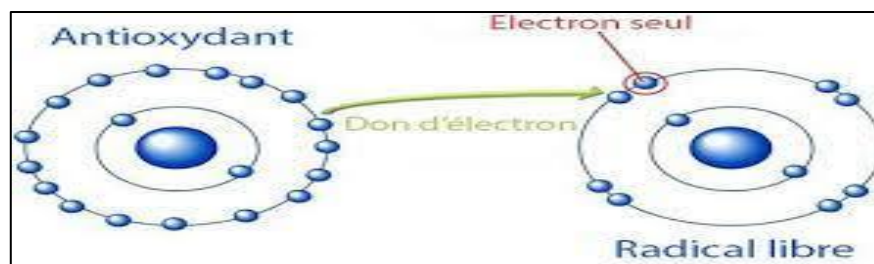


Figure 2: la stabilité des radicaux libre. [8].

II.2.Origine des radicaux libres :

L'organisme a besoin d'oxygène pour produire de l'énergie au cours des réactions de respirations oxydatives .Cependant, une faible partie d' O_2 échappe à sa réduction en eau, au niveau de la mitochondrie. Elle peut alors être à l'origine de la production des radicaux libres oxygénés. Les principales sources sont classées en deux catégories :

II.2.1. Les sources exogènes :

- **La fumée de cigarette** contient des composés organiques et de nombreux radicaux comme le superoxyde et l'oxyde nitrique [9].
- **Les ions de métaux lourds** peuvent induire la génération des radicaux réactifs et provoquent des lésions cellulaires [9].
- **L'ingestion d'alcool** est suivie de la formation des radicaux libres. La xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase peuvent oxyder le principal métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, avec production d'O₂. D'autre part, l'éthanol stimule également la production d'anion superoxyde par induction de la synthèse des NADPH oxydase, NADPH cytochrome réductase et du cytochrome P450 [10].

Il provient aussi de : **pollution, ozone, polluants alimentaires (engrais, additifs), graisses saturées des aliments, excès de sucres, drogues, exposition prolongée au soleil et des ultras violet** [11].

II.2.2. Les sources endogènes :

D'où leur appellation : espèces réactives oxygénées (ERO), le plus souvent à partir de l'oxygène. L'origine intracellulaire des ERO est principalement **les chaînes respiratoires mitochondriales** des cellules des organismes aérobies (au niveau mitochondrial, environ 2% de l'oxygène consommé sont transformés en ERO particulièrement réactionnelle), le dysfonctionnement du système enzymatique ou par manque d'antioxydants dans l'organisme et la réaction inflammatoire qui est une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées, qui sont le siège d'un phénomène appelé « Explosion oxydative » consistant à l'activation du complexe NADPH oxydase. [12].

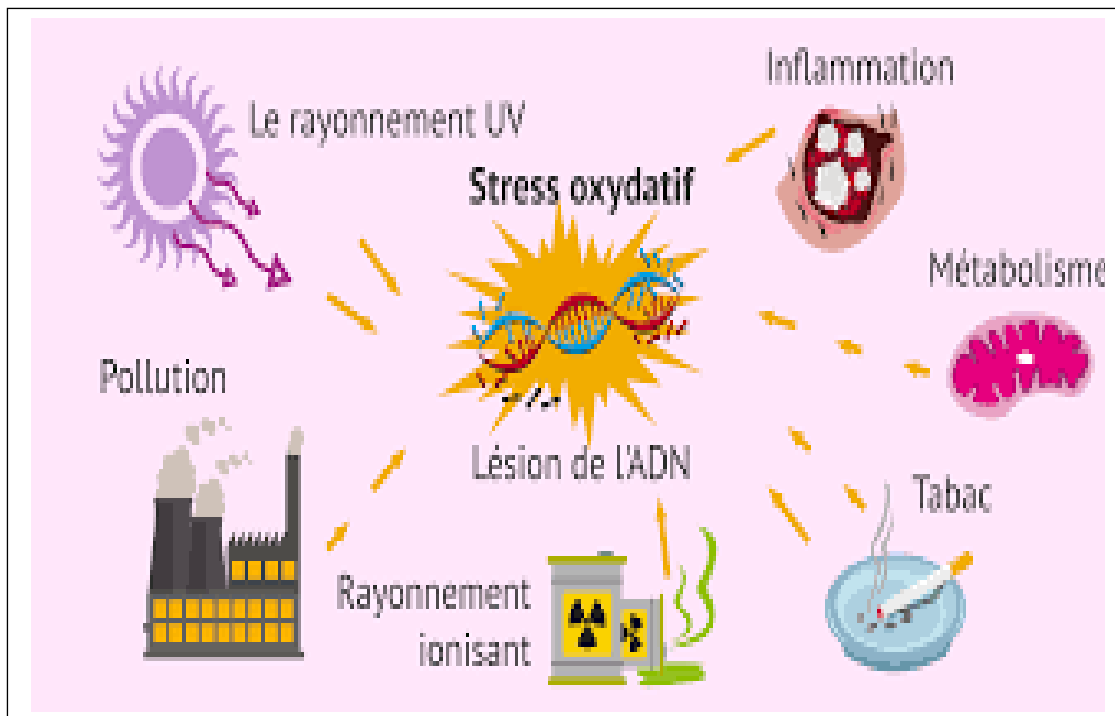


Figure 3 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés d'oxygène [13].

Tableau 1: Principales sources des ROS [14].

Sources endogènes	Sources exogènes
NADPH oxydases	Tabagisme
Chaine respiratoire mitochondrial	Cytokine pro-inflammatoire
Xanthine oxydase	Chimiothérapie
Atherogénèse	Radiation ionisantes
Lipo-oxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique environnementaux
Inflammation	Champs électriques
Etat d'ischémie- reperfusion	Xénobiotique pro -oxydant

II.3. Principaux radicaux libres :

II.3.1. Espèces réactives d'oxygènes « ERO » :

Ce sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. C'est la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les organismes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie [15].

Les **ERO** désignent à la fois des espèces radicalaires de l'oxygène et des espèces non radicalaires. Ainsi, tous les radicaux oxygénés sont des ERO, mais tous les ERO ne sont pas des radicaux libres [16].

Tableau 2 : Principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques [14].

Espèces radicalaires		Espèces non radicalaires	
Nom	Symbole	Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2\bullet^-$	Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	$HO\bullet$	Acide hypochlorique	$HOCl$
Monoxyde d'azote	$NO\bullet$	Oxygène singulier	O_2

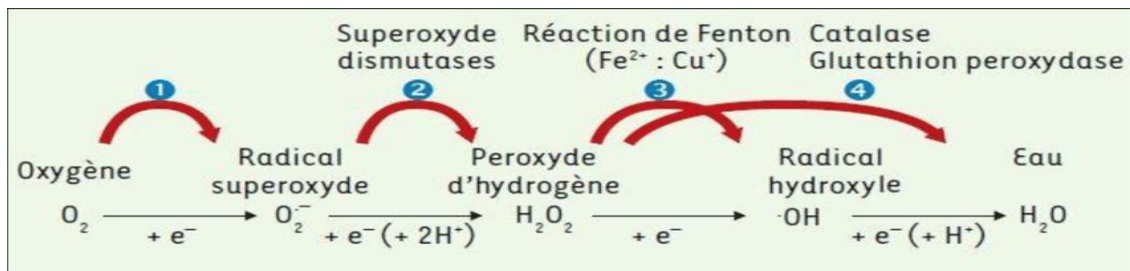


Figure 4 : Origine des espèces réactives de l'oxygène [17].

Tableau 3 : Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène [17].

Réduction tétravalente de l'oxygène		$\text{O}_2 + 4 \text{ e}^- + 4\text{H}^+ \longrightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$
$\text{O}_2^- \cdot$	Anion superoxyde	1. $\text{O}_2 + 1 \text{ e}^- \longrightarrow \text{O}_2^- \cdot$
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	2. $\text{O}_2^- \cdot + \text{O}_2^- \cdot + (2\text{H}^+) \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
$\text{HO} \cdot$	Radical hydroxyle	3. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \longrightarrow \text{HO} \cdot + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$ 4. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (Réaction de Fenton)

II.3.1.1. Espèces réactives de l'oxygène radicalaires « ERO radicalaires » :

Les espèces radicalaires ou radicales libres de l'oxygène (RLO) possèdent un électron non apparié. Il existe aussi des espèces radicalaires dérivant de l'azote mais appartenant à la classe des espèces réactives oxygénées.

Tableau 4 : Espèces réactives oxygénés radicalaires [18,19].

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
anion super oxyde (O₂^{-·})	<p>Il est généré par plusieurs systèmes enzymatiques notamment des oxydases, formé par la réduction mono électrique de l'oxygène: addition d'un seul électron du cofacteur enzymatique à l'oxygène.</p> $\text{O}_2 + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$	<p>*C'est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, sa durée de vie est très courte du fait de sa forte réactivité.</p> <p>* Il permet la production de nombreuses autres espèces réactives de l'oxygène.</p> <p>*C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ROS.</p>
radical hydroxyle (OH·)	<p>Formé par la réaction de Fenton à partir d'H₂O₂ en présence de métaux de transition : l'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène.</p> $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \longrightarrow \text{OH}\cdot + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$	<p>*C'est le plus instable des radicaux libres de l'oxygène et le plus dangereux, car il possède une très grande réactivité et le plus toxique.</p> <p>*Il pouvant se combiner avec de nombreuses molécules, sa durée de vie étant extrêmement courte de l'ordre de 10⁻⁹s.</p> <p>* Ce radical réagit de manière non spécifique avec son environnement, c'est un initiateur de la peroxydation lipidique</p>

		ayant comme résultat la dégradation de la membrane lipidique. Il peut être formé à partir du peroxyde d'hydrogène, ou par des nombreux polluants comme la cigarette.
Les radicaux alkyles R•, alkoxyles RO• et peroxyles ROO•	<p>*La formation des radicaux peroxyles ROO• se fait par l'oxydation de la membrane cellulaire par le radical hydroxyle.</p> <p>*La dégradation de ces radicaux peroxyles suivant la réaction de Fenton conduit à la formation des radicaux alkoxyles hautement réactifs.</p> $\text{ROOH} + \text{Fe}_2 \longrightarrow \text{RO}\cdot + \text{OH} + \text{Fe}^{3+}$	*Ils sont dotés d'un pouvoir oxydant important mais inférieur à celui de (*OH).

II.3.1.2. Espèces réactives de l'oxygène non radicalaires « ERO non radicalaires » :

Les dérivés non radicalaires ne possèdent pas d'électron célibataire, ce sont des espèces activées dérivant de l'oxygène ou de l'azote ou chlore. Ils réagissent avec des métaux.

Tableau 5: Espèces réactives oxygénés non radicalaires [20].

Espèces réactives	Propriétés
Oxygène singulier O₂	<p>*Ce n'est pas un radical libre mais une molécule en un état d'excitation se comportant comme un radical libre. Il peut réagir avec différents accepteurs d'électrons pour produire des peroxydes et de nouveaux radicaux libres.</p> <p>* Il représente l'État excité de l'oxygène moléculaire par des électrons périphériques avec des spins antiparallèles. Il est très instable et extrêmement réactif vis-à-vis des molécules riches en électrons.</p> <p>*L'oxygène singulet est généré par transfert d'énergie entre le photosensibilisateur à l'état triplet excité et l'oxygène. Il se forme principalement au cours de processus physico-chimiques (tels que des réactions impliquant des rayonnements UVA).</p>
Peroxyde d'hydrogène H₂O₂	<p>*Il est à la fois oxydant et réducteur, et moins réactif en l'absence de métaux de transition. La production principale de H₂O₂ provient de la dismutation de d'O₂• par le superoxyde dismutase selon la réaction suivante :</p> $2\text{O}_2\bullet + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ <p>*Le peroxyde d'hydrogène diffuse rapidement à travers les membranes cellulaires. Il est possible qu'il soit éliminé en O₂ et H₂O par l'action de la catalase soit</p>

	par action directe après interaction avec certaines biomolécules, soit par action indirecte en étant le précurseur des radicaux hydroxyles OH° .
--	--

II.3.2. Espèces réactives de l'azote RSN :

II.3.2.1. Monoxyde d'azote NO :

Le **NO** est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement guanidine de la L-arginine d'une part, et de l'oxygène moléculaire d'autre part en présence du cofacteur : NADPH, H^+ , la réaction catalysée par les NO synthase (NOS).

Il s'agit d'un gaz radicalaire appelé « **monoxyde d'azote ou oxyde nitrique** ».

Dans les conditions physiologiques, l'oxyde d'azote est faiblement réactif, c'est l'action de l'anion superoxyde sur l'oxyde d'azote qui entraîne la formation des réactifs ayant une réactivité élevée. (21) (Figure 5)

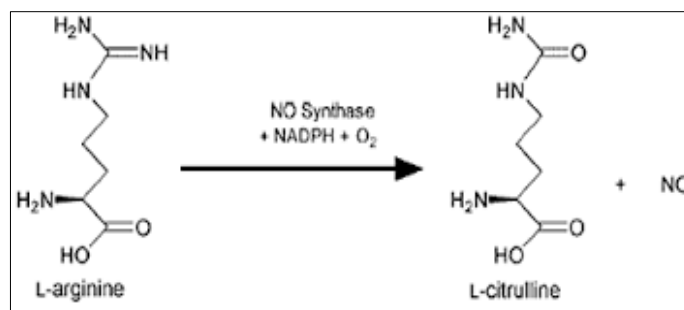


Figure 5: Bilan de la synthèse biologique du NO^\bullet [21].

II.3.2.2. Peroxynitrite ONOO^- :

L' ONOO^- est formé suite à la réaction entre $\text{O}_2^{\bullet-}$ et NO^\bullet . Il est très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation de LDL. Il est apparu comme l'espèce la plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neurodégénératifs et des lésions rénales [22,23]. (Figure 6)

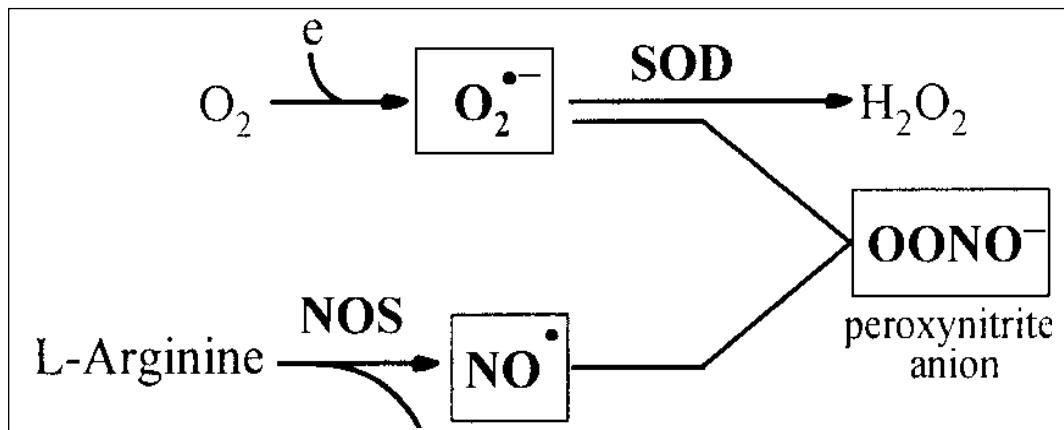


Figure 6: Formation de peroxynitrite [24].

II.3.3.Espèces réactives du chlore :

II.3.3.1.L'acide hypochloreux HOCL :

Le **HOCL** est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant [25].

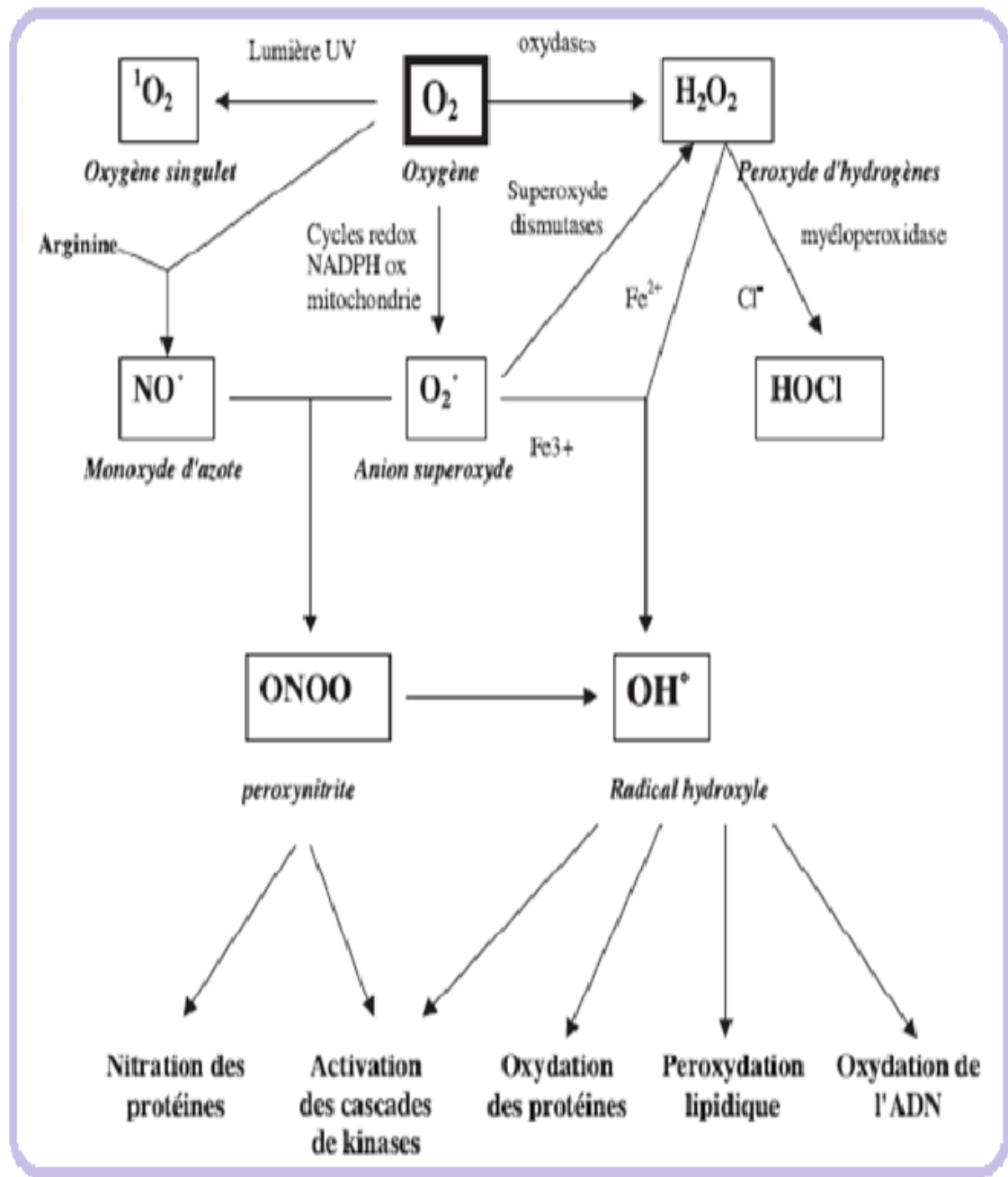


Figure 07 : Schéma illustrant l'origine des différents radicaux libres oxygénés et des espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie [26].

II.4. Rôle physiologique des radicaux libres :

Ces espèces sont indispensables au fonctionnement cellulaire en effet la majorité des radicaux libres jouent un rôle important dans l'entretien et le fonctionnement de l'organisme.

Mais ces radicaux libres sont aussi à l'origine de plusieurs dommages cellulaires notamment par l'oxydation de macromolécules telles que l'ADN, les protéines et les lipides : c'est le paradoxe de l'O₂. (Tableau 6)

Tableau 6 : Rôles bénéfiques et délétères des radicaux libres [11,27,28].

Rôles bénéfiques	Rôles délétères
<ul style="list-style-type: none"> • Les mouvements cellulaires. • L'élimination des produits toxiques. • La production de médiateurs cellulaires. • Le fonctionnement de certaines enzymes. • La régulation des gènes. • La destruction par apoptose des cellules tumorales. • Règlement de la croissance des cellules. • Fonctionnement des neurones de la mémoire. • La régulation de la dilatation capillaire. • La défense immunitaire contre les agents pathogènes. • Le processus de fécondation. • La production énergétique. • La transduction des signaux cellulaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • la production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides). • Mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides.

II.5. Les Principaux modes de production des ROS :

II.5.1. La Chaîne respiratoire mitochondriale :

L'oxygène (ou dioxygène) est indispensable à la production d'énergie par de nombreux êtres vivants. Cette production d'énergie (sous forme d'ATP) appelée phosphorylation oxydative se fait par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons présents dans la membrane interne de mitochondrie. (Figure 8) [29].

Ainsi, la mitochondrie permet la formation de trois espèces radicalaires :

$O_2\bullet^-$, HO^\bullet et H_2O_2 .

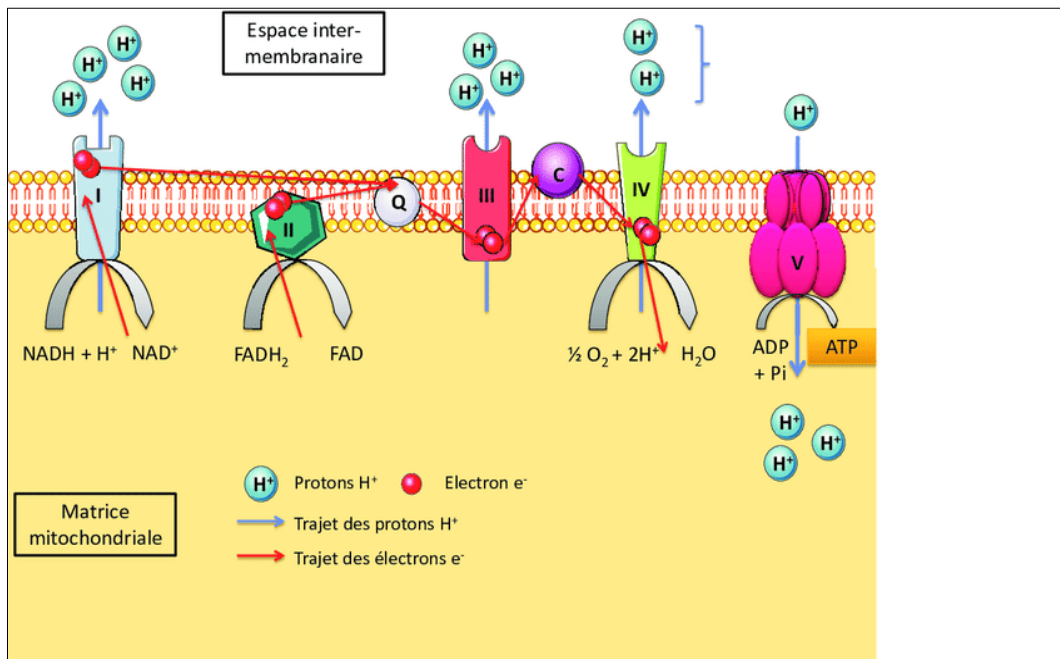


Figure 8: La chaîne respiratoire mitochondriale [30].

Les transporteurs d'électrons sont ordonnés par ordre croissant de potentiel redox ils sont regroupés dans 4 complexes de haut poids moléculaire (**complexes I. II. III. IV.**) et 2 éléments mobiles (CoQ et cytochrome c) relient les complexes fixes.

- **Au niveau du complexe I :** la catalyse de l'oxydation du NADH en NAD⁺ conduit à la libération de protons, la réduction du coenzyme Q et la libération d'énergie qui permet le transport de protons [31].

- **Au niveau du complexe II** : la catalyse de l'oxydation du succinate en fumarate. Les hydrogènes sont transférés au coenzyme Q et permettent la réduction de celui-ci en ubiquinol [31].
- **Au niveau du complexe III** : les protons sont apportés par le coenzyme Q à ce complexe enzymatique, ces derniers sont le substrat de l'ubiquinol cytochrome c oxydoreductase. Les électrons sont transportés par le cytochrome c qui se déplace dans l'espace inter-membranaire [32].
- **Au niveau du complexe IV** : Les électrons apportés par le cytochrome c sont le substrat de ce complexe enzymatique. Les électrons sont transférés à l'oxygène et permettent de réduire ce dernier en H₂O. La réaction est exergonique. L'énergie libérée est utilisée par l'enzyme pour transporter des protons [33].
- **Au niveau du complexe V** : ATP synthase, protéine complexe qui récupère l'énergie fournie par les autres enzymes.

Les complexes I et III sont les sources majeures d'ERO. Par auto-oxydation le coenzyme Q sera régénéré, le superoxyde se forme et l'ubiquinol réduit le cytochrome C.

Au cours de cette régénération :

- ✓ **l'anion superoxyde** se forme d'une part, **l'ubiquinol** à l'aide du cytochrome c réductase va réduire le cytochrome c.
- ✓ Le cytochrome va permettre la réduction de : $O_2 \longrightarrow H_2O$ dans le cytoplasme de la cellule.
- ✓ L'ubiquinol perd un électron et est donc réduit en une espèce radicalaire qui est : **l'ubisemiquinone**.
- ✓ **L'ubisemiquinone** va réduire l' $O_2 \longrightarrow O_2^{\cdot-}$ dans la matrice de la mitochondrie.
- ✓ La superoxyde dismutase va transformer l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en **peroxyde d'hydrogène**.
- ✓ **Le peroxyde d'hydrogène** va être transformé en **radical hydroxyle** par la réaction **d'Haber et Weiss** à l'intérieur de la mitochondrie [34].

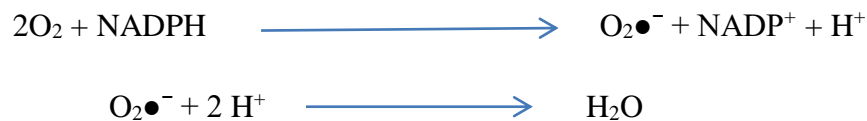
La mitochondrie produit de façon normale de très faible quantité de ces radicaux, tous dysfonctionnements de la chaîne respiratoire entraînent l'accumulation de ces radicaux

au niveau des complexes. La mitochondrie représente le site majeur de production cellulaire d'ROS : dans la cellule non phagocytaire 80% proviennent du dysfonctionnement de la chaîne respiratoire [35].

II.5.2.NADPH oxydase :

C'est un complexe enzymatique membranaire qui se trouve uniquement dans les cellules immunitaires. On a découvert qu'il existait sept isoformes de NADPH oxydase exprimé et impliqué dans divers processus biologiques [36].

Ce complexe catalyse la réaction d'oxydation du NADPH par l'oxygène (O₂), ce qui produit du NADP⁺, du H⁺ et d'O₂⁻. Ces deux derniers composés réagissent entre eux pour former du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) selon la réaction suivante :



II.5.3.La NADPH cytochrome P450 réductase "Réticulum Endoplasmique:

Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques [37].

La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés, produisant ainsi des ROS [38].

Ce sont des complexes enzymatiques qui utilisent l'O₂ pour oxyder un substrat. Il existe chez l'homme des multiples isoformes des CYP450 qui sont chacun spécifique d'un ou plusieurs substrats. Ces derniers peuvent être un stéroïde, un acide biliaire ou une xénobiotique. La réaction catalysée par le CYP450 peut parfois conduire à la formation d'O₂[•] lorsque l'O₂ subit une réduction monovalente [39].

Un certain nombre de xénobiotiques (médicaments tels que le paraquat, le CCL4 par exemple) provoque l'apparition massive des ERO. La toxicité de nombreux médicaments métabolisés par le foie est due à l'apparition des métabolites oxygénés provenant de l'action du cytochrome P450. Certains peuvent être des RLO et entraîner une peroxydation lipidique (Isoniazide, paracétamol, éthanol). D'autres, tels qu'activation préalable par un cycle d'oxydoréduction au niveau du réticulum endoplasmique, des mitochondries ou du noyau [35].

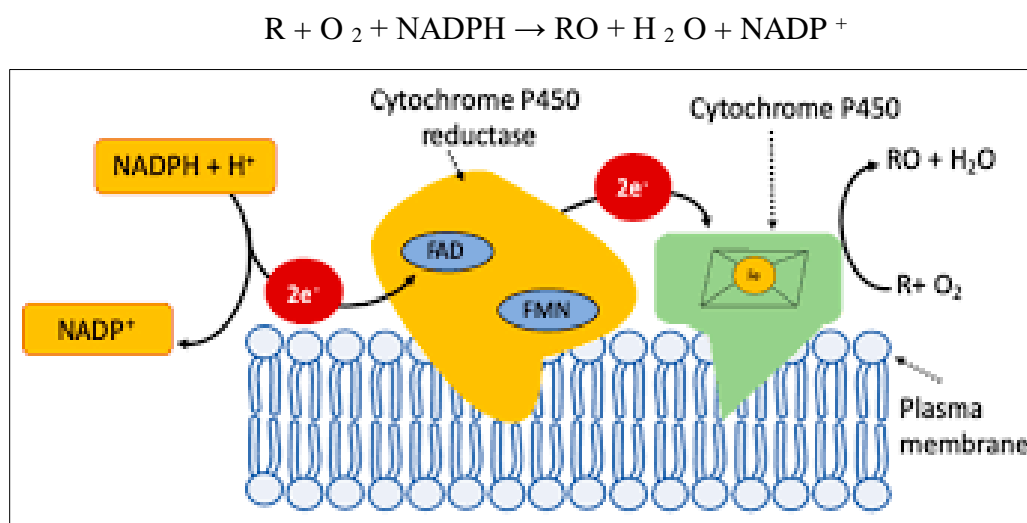


Figure 9 : Schéma de catalyse du système du cytochrome P450 [40].

II.5.4. Autres Sources de ROS :**Tableau 7 : Autres Sources de ROS [41].**

Xanthine oxydase	Peroxisome	NO Synthase (NOS)
<p>*C'est une enzyme cytosolique qui génère des ERO en réduisant l'hypoxanthine en xanthine ainsi que la xanthine en acide urique selon (la figure 10).</p> <p>* On trouve cette enzyme surtout au niveau du foie mais aussi dans la circulation en cas d'atteinte hépatique.</p>	<p>*Cet organe contient plusieurs enzymes générant du H₂O₂ et par conséquent il est considéré comme une source importante dans la production cellulaire de H₂O₂.</p> <p>* Le peroxysome est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale pour réaliser des réactions de peroxydations d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans les processus de détoxifications présents dans le foie et le rein.</p>	<p>*Cette molécule joue un rôle large allant de l'homéostasie à la pathologie. Sa polyvalence est plus remarquable étant donné la simplicité de son action : la synthèse de l'oxyde nitrique gazeux biomoléculaire (NO).</p> <p>* Il existe trois isoforme de cette enzyme nommés pour les tissus dans lesquels ils sont d'abord clone et caractérisé. Ce sont des enzymes contenant l'hème qui catalyser la NADPH.</p>

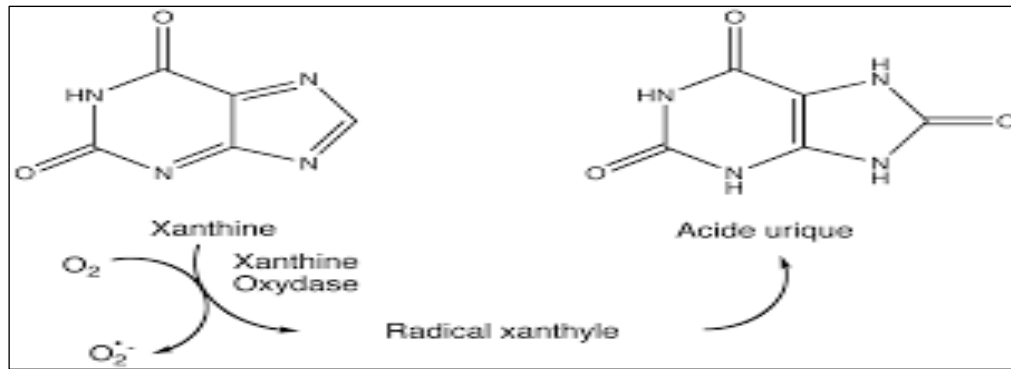


Figure 10: Schéma du mécanisme de réduction de l'hypoxanthine en acide urique [42].

II.6. Cibles des radicaux libres :

Les radicaux libres sont très dommageables pour les cellules puisqu'ils tentent de combler leur électron impair en attaquant les protons sur les molécules biologiques. Ceci a pour effet d'affecter l'intégrité de structure et de fonction de la cellule [43].

II.6.1. Acides nucléiques :

Les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres ou d'autres agents endommageant l'ADN ont des implications sur la mutagenèse, la mort cellulaire (cellules somatiques et reproductrices) et les phénomènes de vieillissement. Il existe plusieurs types de mécanismes par lesquels ces dommages se produisent. Ainsi que H_2O_2 et $O_2^{\cdot -}$ ne sont pas suffisamment réactifs pour altérer directement l'ADN, mais qu'ils génèrent tous deux des radicaux $\cdot OH$ étant donné que le radical $\cdot OH$ est l'espèce d'oxygène la plus active, sa réaction avec l'ADN conduit probablement à divers processus tels que l'oxydation des bases et des résidus de sucre ou la formation de cassures de brins. En éliminant l'atome d'hydrogène des 2-désoxyriboses [43].

II.6.2. Protéines et acides aminés :

Les protéines sont les composants cellulaires les plus abondants et donc des cibles importantes du stress. Des modifications structurales mineures des protéines peuvent induire des changements dans leur fonction. Comme pour les lipides, les radicaux hydroxyles sont les plus actifs et sont responsables des modifications oxydatives des protéines, introduisant des nouveaux groupes fonctionnels tels que les fonctions

hydroxyles ou carbonyles, qui contribuent aux modifications de la fonction des protéines, aux modifications de leur conformation et à leur fragmentation. L'oxydation des protéines peut également induire la formation d'inter-protéines et de protéines en ajoutant des groupes lysines aux groupes carbonyles des protéines oxydées, en oxydant les groupes sulfudryles des résidus cystéines pour former des liaisons disulfures, ou en oxydant les résidus tyrosines pour former des liaisons disulfures Tyr-Tyr réticulées en interne des ponts [44].

II.6.3.Lipides :

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne lipidique causée par les ROS. Cette réaction en chaîne est l'une des plus grandes sources des radicaux libres dans le corps, qui provoquent des modifications irréversibles des membranes cellulaires, entraînant la mort cellulaire [15].

La peroxydation lipidique se produit sur les acides gras polyinsaturés (LH) situés sur la membrane cellulaire, en présence d'oxygène [45].

Chapitre II: Stress oxydatif.

I. Définition du stress oxydatif « SO » :

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression d'espèces réactives oxygénées (ERO), il est défini comme un déséquilibre entre **les espèces réactives de l'oxygène (ERO)** et **les systèmes de défense antioxydants**, que ce soit par déficit en antioxydants, par suite d'une surproduction des radicaux libres ou une combinaison de ces deux facteurs. N'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologie. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré. [6, 11,46]

Il est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies ; l'artériosclérose, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies inflammatoires et le processus du vieillissement. [27]

Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie, ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit. [10]

Ce concept fut développé par **Sies** et ses collaborateurs, avec des termes synonymes tels que « **stress pro-oxydant** » ou « **stress réducteur** ». [46]

Il ne faut pas confondre stress oxydatif, qui s'observe au niveau cellulaire, et stress psychologique au niveau de l'organisme.

II. Origine de stress oxydatif :

La rupture d'équilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs des antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments, présents en quantité limitée dans l'alimentation. Enfin, la mauvaise adaptation peut résulter d'anomalies génétiques responsables d'un mauvais codage d'une protéine soient enzymatiquement antioxydante, soit synthétisant un antioxydant (comme la gamma glutamyl synthétase produisant le glutathion), soit régénérant un antioxydant, soit couplant la défense à l'énergie (comme la G6PD), soit d'un promoteur de ces mêmes gènes que la mutation rendra incapable de réagir à un excès des radicaux.

Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme.

On peut résumer l'origine du stress oxydant par multiples éléments :

- Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium).
- Irradiations (UV, rayons X...).
- Carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments).
- Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine. [47])

III. Facteurs influençant le SO :

III.1.Facteurs favorisant la production d'ERO :

L'alimentation joue un rôle essentiel dans le stress oxydant ; les repas **riches en graisses, en calories et en sel** entraîne une augmentation significative de l'oxydation.

- **L'alcool** favorise la production de radicaux libres, surtout au niveau du foie. De plus, il réduit votre niveau d'antioxydants.
- **Une activité physique intense** augmente la dépense énergétique et la consommation d'oxygène.
- **Le tabac** : avec une seule cigarette, y aura augmentation des marqueurs de l'oxydation et réduction d'antioxydants dans le corps.
- **Le stress psychologique** et un manque de sommeil sont eux aussi responsables du processus de stress oxydant, provoquant un œdème cérébral en mobilisant les polynucléaires neutrophiles.
- **L'ischémie tissulaire** consécutive à un dysfonctionnement mitochondrial entraîne une libération accrue de ROS entraînant des dommages oxydatifs par inflammation.
- **Au cours de l'hypertension artérielle**, la libération du monoxyde d'azote vasodilatateur entraîne une hypoperfusion cérébrale et la génération de ROS [31]

III.2.Les facteurs réduisant la production des ERO :

- **Malnutrition** : régimes alimentaires déséquilibrés.
- **Déficits enzymatiques** : exemple : le déficit en Glucose-6-déshydrogénase (G6PD). [31]

IV. Biomarqueurs de stress oxydatif :

IV.1.Potentiel antioxydant :

Pour déterminer l'impact du stress oxydatif chez un individu, on utilise une méthode très efficace qui est la mesure directe des quantités des dommages oxydatifs aux macromolécules, mais il est aussi possible de mesurer le potentiel antioxydant de l'organisme.

La capacité antioxydante totale, utilisant comme biomarqueur le TRAP(pour total radical trapping antioxidant parameter), mesure l'action cumulative de tous les antioxydants présents dans le plasma et les liquides corporels. Le glutathion et le ratio glutathion réduit / glutathion oxydé sont également des paramètres populaires [48]

Une technique relativement nouvelle, l'analyse du condensat exhalé, consiste à recueillir des biomarqueurs de l'oxydation provenant des voies respiratoires

Cette technique présente l'avantage considérable d'être non invasive [49]

IV.2.Dommages oxydatifs à l'ADN :

Les ERO constituent la principale source endogène de dommages à l'ADN, par induction de plusieurs modifications covalentes telles des lésions aux bases nucléotidiques (purines et pyrimidines), des cassures de brins, des pontages (cross-links) inter et intra brin et des pontages protéine-ADN.

Parmi les lésions les plus étudiées est le 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua) et son équivalent désoxyribonucléoside, le 8-oxodG. Le 8-hydroxy-2'désoxyguanosine (8-OHdG) constitue également une lésion à l'ADN, causée par les espèces réactives de l'oxygène, très utilisée et sa grande stabilité en fait un bon marqueur de stress oxydatif.

Le 5-hydroxyméthyl-2'-désoxyuridine (HmdU) et le Comet assay sont aussi deux biomarqueurs sensibles et spécifiques couramment utilisés.[48,50,51,52]

IV.3.Dommages oxydatifs aux lipides :

Alors que l'oxydation des lipides représente l'utilisation du substrat énergétique, la peroxydation des lipides est la dégradation des acides gras membranaires. Par conséquent, elle est considérée comme un indice des dommages oxydatifs effectués aux lipides. Cette peroxydation génère une variété de produits des décompositions relativement stables, principalement des aldéhydes alpha et beta -insaturés tels le malondialdéhyde, le 4-hydroxy-2nonéanal, le 2-propéanal et les isoprostanes qui peuvent être mesurés dans le plasma et l'urine comme marqueurs indirects de stress oxydatif.

Le dosage des **F 2-isoprostanes** est l'approche la plus rigoureuse pour évaluer les niveaux de peroxydation lipidique causée par les RL in vivo. Les données disponibles indiquent que la quantification des **F2-isoprostanes** dans le plasma ou dans l'urine donne un indice de stress oxydatif hautement précis et approprié.

Également, les hydroperoxydes lipidiques, les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique ainsi que les diènes conjugués sont largement utilisés comme marqueurs de peroxydation lipidique pouvant être mesurés dans le plasma. [53,54]

IV.4.Dommages oxydatifs aux protéines :

Lorsque des radicaux libres réagissent avec le groupement radical (chaîne latérale) des acides aminés des protéines saines, il en résulte la formation des groupements carbonyles. Le dosage plasmatique des protéines carbonylées est actuellement le marqueur d'oxydation avancé des protéines le plus utilisé, aussi bien in vivo qu'in vitro, pour mesurer les dommages oxydatifs effectués aux protéines

La grande stabilité chimique des protéines carbonylées en fait une cible intéressante pour les mesures en laboratoire. De plus, leur stabilité suite à un entreposage au froid de 10 ans a été démontrée.

La quantification des protéines carbonylées est aussi un test sensible et spécifique. Parmi les marqueurs plasmatiques, on retrouve également la sulfoxydation de la méthionine et les produits de la tyrosine. Pour ce qui est de la possibilité de mesurer l'oxydation des protéines en examen de santé routinier, le dosage des produits de

l'oxydation avancée des protéines serait une des rares méthodes à être à la fois simple et peu dispendieuse.[48,53,54,55]

IV.5. Dommages oxydatifs aux lipoprotéines :

Les lipoprotéines sont des grands complexes des protéines et des lipides hydrosolubles, qui transportent massivement les lipides dans tout l'organisme. La coque externe est une monocouche de phospholipides contenant du cholestérol et une ou plusieurs molécules protéiques appelées apolipoprotéines (par exemple Apo-A, Apo-B, etc.) ; la partie centrale contient des triglycérides, des esters des cholestérols et des petites quantités d'autres substances hydrophobes, comme des vitamines liposolubles. Les lipoprotéines de basse densité (ou LDL) est un groupe des lipoprotéines des types et des tailles variables, qui transportent le cholestérol, libre ou estérifié, dans le sang et à travers le corps pour les apporter aux cellules. Les LDL sont produites par le foie à partir des lipoprotéines de très basse densité (ou VLDL). Elles portent des apolipoprotéines B-100 et des vitamines antioxydantes (vitamine E et caroténoïdes).

La mesure de l'oxydation des LDL est effectuée dans le but de déterminer un temps de latence qui représente le temps nécessaire pour que toutes les LDL présentes soient oxydées. [56,57]

V. Les conséquences du stress oxydant :

Les conséquences biologiques du stress oxydatif varient considérablement selon la dose et le type de cellule. Un stress léger augmente la prolifération cellulaire et l'expression des protéines d'adhésion, un stress modéré favorise l'apoptose, tandis qu'un stress élevé entraîne une oxydation des protéines, de l'ADN et des membranes, une nécrose et un stress sévère perturbe les membranes entraînant une lyse immédiate. De nombreuses autres anomalies biologiques sont causées par le stress oxydatif : mutations, carcinogenèse, malformations fœtales, dépôt anormal de protéines, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt lipidique oxydatif, immunosuppression, qui est l'une des théories actuelles du vieillissement. [11]

V.1.Peroxydation des lipides :

Les lipides et principalement leurs acides gras poly-insaturés sont des cibles privilégiées d'attaque par les radicaux hydroxyles, capables de soustraire l'hydrogène des carbones situés entre deux doubles liaisons pour former des radicaux diènes conjugués, oxydés en radicaux libres peroxygénés. Cette réaction, connue sous le nom de peroxydation lipidique, forme une réaction en chaîne lorsque le radical peroxyde formé est converti en peroxyde au contact d'un autre acide gras, formant ainsi un nouveau radical diène conjugué. [58]

Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution : réduction et neutralisation par la glutathion peroxydase, ou poursuite de l'oxydation et scission en aldéhydes et alcanes acides, en raison de leur volatilité, qui sont excrétés par les poumons.

Les radicaux libres peroxydes peuvent libérer divers aldéhydes toxiques, dont le malondialdéhyde (MDA), ou le 4-hydroxynonanal (4- HNE), après clivage moléculaire en peroxydes cycliques. . La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est stoppée par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes (figure 11). Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires. Les conséquences seront différentes :

L'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation des LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées qui sont captés par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires, l'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux.[11]

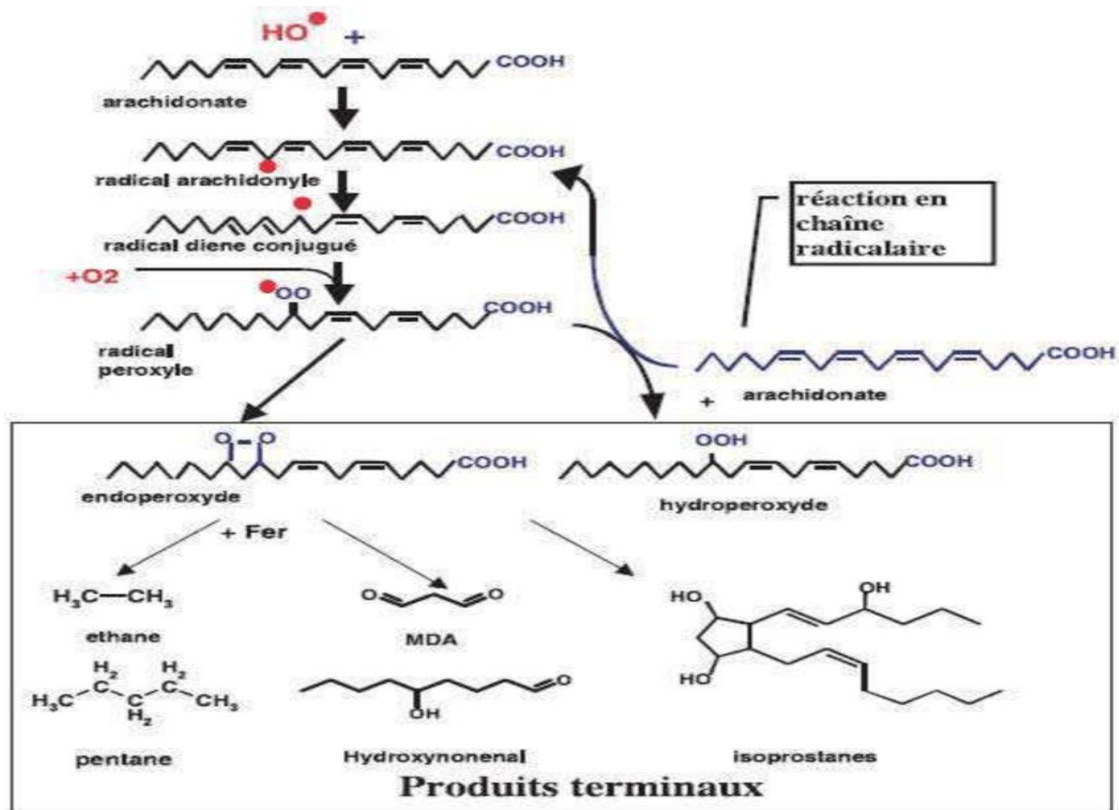


Figure 11 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés. [3]

V.2. Peroxydation des protéines :

Les modifications des structures des protéines par les EOA sont à la base de la formation des dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. [47]

Les protéines les plus sensibles à l'attaque des radicaux libres sont en particulier celles contenant des groupes sulfhydryles (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes et transporteurs cellulaires qui seront ainsi oxydés et inactivés.

D'autres dommages irréversibles conduisent à la formation d'intermédiaires radicalaires. La protéine peut ensuite être réticulée en formant des doubles ponts tyrosines détectables notamment par sa fluorescence, ou clivée en cas d'attaque forte, ou modifiée au niveau de certains acides aminés en cas d'attaque modérée. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzymes, anti-enzymes, récepteurs, etc.) et deviennent plus sensibles à l'action des protéases, notamment du protéasome. Les protéines oxydées deviennent également très

hydrophobes, soit par élimination des groupes amines ionisables, soit par externalisation de la région hydrophobe centrale. [11]

V.3. L'oxydation de l'ADN :

Bien que l'ADN soit la mémoire de tous les composants biochimiques des organismes, c'est une molécule très sensible à l'attaque des radicaux libres d'oxygène. Fondamentalement, cinq principaux types de dommages oxydatifs médiés par OH peuvent se produire. Parmi eux, les bases oxydées, les sites abasiques, les adduits intra-brin, les cassures de brin et les ponts ADN-protéine. [59]

Les bases qui composent l'ADN, en particulier la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque des radicaux libres peut conduire directement à l'oxydation des bases, générant un grand nombre des bases modifiées.

Mais le stress oxydatif peut également attaquer la liaison entre la base et le sucre désoxyribose, créant un site abasique, ou le sucre lui-même, provoquant une cassure simple brin. Les dommages indirects peuvent être causés par l'attaque des lipides, la peroxydation des lipides produit des aldéhydes mutagènes, qui forment des adduits sur des bases d'ADN de type MDA-guanine ou des éthénodérivés.

Un grand nombre des protéines qui entrent en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou le lire (enzymes et facteurs de réplication ou de transcription) sont attaquées par les radicaux libres, entraînant le pontage d'adduits sur des protéines ou sur des bases lysinoguanine. Le rôle de nombreux métaux immobilisés sur l'ADN, à savoir les polyanions (Fe, Mg, Zn, Cu, Ni, Cd...), est essentiel pour amplifier ou localiser les contours de ces dommages. Cette attaque de l'ADN est quotidienne puisque le nombre des lésions formées dans les cellules est estimé à 10^4 par jour.

Heureusement, la fidélité de la séquence des $4 \cdot 10^9$ paires des bases de notre ADN cellulaire est maintenue depuis des milliers d'années et dans des milliards des cellules grâce à des systèmes des réparations perfectionnés, principalement la réparation par excision des bases (BER) ou par excision des nucléotides (NER), couplées ou non à la transcription, le système de réparation des mésappariements et la réparation par recombinaison.

Ce beau mécanisme peut se dérégler soit par une surcharge de lésions en cas de stress massif, soit par un mauvais fonctionnement de ces systèmes de réparation chez des sujets déficients en cofacteurs (thioredoxines, zinc) ou atteints d'une anomalie génétique. Dans ce cas, les lésions non réparées vont perturber les mécanismes de réplication de l'ADN et entraîner soit des erreurs de lecture et de synthèse par des ADN polymérases translésionnelles infidèles aboutissant à une mutation ponctuelle dans le génome, soit une impossibilité de copie de l'ADN qui aboutira à la mise en route du suicide programmé des cellules par un mécanisme appelé apoptose.

Cette modification de l'ADN induit des mutations par transversions GC (guanine/cytosine) vers TA (thymine/adénine) souvent observées spontanément dans les cellules cancéreuses. Ce sont les premières étapes de la carcinogénèse et ce n'est pas une coïncidence si les agents carcinogènes sont tous des générateurs puissants des radicaux libres (radiations ionisantes et UV, fumée, alcool, fibres d'amiante, métaux carcinogènes, hydrocarbures polycycliques). Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les espèces réactives de l'oxygène attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence des traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H₂O₂ et OH•, qui entraîneront la coupure des protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine. [11]

VI. Bilan biologique de stress oxydatif :

Vu la complexité du phénomène, la détection d'un stress oxydant chez un individu donné n'est en aucun cas réalisable par une seule analyse. Par ailleurs, chaque méthode de la plus simple (mesure d'une capacité antioxydante totale) à la plus compliquée (puce ADN) a également ses propres spécificités et limites. De façon générale, quatre grands axes d'analyses sont retenus :

- 1) mesure des antioxydants,
- 2) détermination de certains oligo-éléments,
- 3) évaluation des dommages oxydatifs,
- 4) identification des sources responsables d'une production accrue d'EOA

La réalisation correcte de tous ces dosages repose impérativement sur un traitement particulièrement soigné des échantillons sanguins (centrifugation immédiate, congélation ...). Les précautions analytiques qui relèvent des bonnes pratiques de laboratoire sont notamment basées sur les trois considérations suivantes :

Premièrement, les antioxydants agissent en synergie (système redox) et la concentration de l'un dépendra donc de celle de l'autre. Sachant que la vitamine C et le glutathion, deux antioxydants majeurs, sont particulièrement labiles, il n'est pas donc difficile d'imaginer les conséquences d'un traitement non adéquat de l'échantillon.

Deuxièmement, les scientifiques savent depuis longtemps que beaucoup de marqueurs d'oxydation (notamment au niveau des lipides) se dégradent très vite en sous-produits dans le tube sanguin.

Troisièmement, les globules blancs produisent naturellement et en permanence des EOA. Ils peuvent même être activés par certains anticoagulants comme l'héparine, ce qui représente donc une source ex vivo non désirable de production d'EOA dans le tube sanguin.

C'est sur la base d'une approche analytique aussi rigoureuse qu'ont pu être établies valablement des valeurs de référence pour chacun des paramètres liés à la mesure du stress oxydant chez un individu. De tels outils sont donc susceptibles d'apporter aux professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, diététiciens, ...) des informations intéressantes concernant l'impact de notre alimentation et de notre mode de vie sur notre état de stress oxydant et donc sur notre santé.**[60]**

Un bilan sanguin de stress oxydant réalisé selon les bonnes pratiques de laboratoire s'avère utile afin de ne pas démarrer à l'aveugle un éventuel traitement par des antioxydants (ou oligo-éléments) sous forme de compléments. Ces bilans permettent aussi l'identification de sources de stress oxydant (alimentation pauvre en fruits et légumes, glycémie élevée, inflammation chronique, ...).**[60]**

Tableau 8 : Valeurs de référence des marqueurs sanguins du stress oxydatif et leurs méthodes de mesure.[60,61]

Marqueurs	Méthode de mesure	Valeurs de référence
ANTIOXYDANTS		
Vitamine c	Spectrophotométrie Ou HPLC	H : 8,6 à 18,83 µg / ml F : 6,21 à 15,18 µg / ml
α- tocophérol	HPLC	8 à 15 mg / litre
γ- tocophérol	HPLC	0,28 à 2,42 mg / litre
Vitamine A	HPLC	1200 à 3700 UI / litre
β-carotène	HPLC	0,05 à 0,68 mg / litre
glutathion réduit	*HPLC *HPLC+électrophorèse capillaire *Kits commerciaux	717 à 1110 µMol/litre
glutathion oxydé	*HPLC *HPLC+électrophorèse capillaire *Kits commerciaux	1,17 à 5,32 µMol/litre
Rapport GSH/GSSG	Rapport	156 à 705
Capacité antioxydante totale (test ORAC)	Spectrophotométrie	11 000 - 16 000 µM Equiv Trolox
Ubiquinone(Coenzyme Q10)	HPLC	0,3 à 1,39 mg / litre
acide urique	Spectrophotométrie	H < 70 mg / litre F < 60 mg / litre
vitamines B9 et B12	Kit ELISA	B9 : 2,2 à 17,5 ng / ml B12 > 200 pg / ml
superoxyde dismutase (SOD)	Kits commerciaux	785 à 1570 UI / g Hb
glutathion peroxydase (GPx)	Kits commerciaux	H : 20-56 UI / g Hb F : 26-58 UI / g Hb

OLIGOELEMENTS		
sélénium	Spectrométrie de masse à plasma	94-130 µg / litre
cuivre	Spectrométrie de masse à plasma	H : 0,7-1,40 mg / litre F : 0,8-1,55 mg / litre
zinc	Spectrométrie de masse à plasma	0,7-1,20 mg / litre
rapport Cu/Zn	rapport	1 - 1,17
MARQUEURS d'OXYDATION		
peroxydes lipidiques	*HPLC + luminescence *Spectrophotométrie	10-400 µMol / litre
LDL oxydées	*Kit ELISA	< 500 ng / ml
anticorps contre LDL oxydées	*Kit ELISA	200-600 UI / litre
isoprostanes	*Chromatographie gazeuse	en développement
8 hydroxy déoxyguanosine	*Kit ELISA *HPLC + spectrométrie de masse	0-16 µg / litre
Advanced Glycated Endproducts (AGE (pentosidine))	HPLC	En développement
SOURCES d'OXYDATION		
fer libre	Spectrophotométrie	0
fer sérique	Spectrophotométrie	H : 8-33 µMol/litre F : 6-31 µMol/litre
ferritine	Spectrophotométrie	H : 30-400 ng/ml F : 15-150 ng/ml
coefficient de saturation en fer de la transferrine	Spectrophotométrie	H : 0,2-0,4 F : 0,2-0,5
homocystéine	HPLC Kits ELISA	< 60 ans : 5-15 µMol / litre

		> 60 ans : 5-20 μMol / litre
Myéloperoxydase(MPO)	Kit ELISA	10 à 75 ng / ml
glucose	Spectrophotométrie	0,6-1,1 g / litre

VII. Relation entre le stress oxydatif et les radicaux libres :

Dans les circonstances quotidiennes normales, **des radicaux libres** sont produits en permanence et en faible quantité et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. (Figure 12)

Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé **stress oxydant**. [11] (Figure 13)



Figure 12 : La balance oxydants/ antioxydants en équilibre.[46]

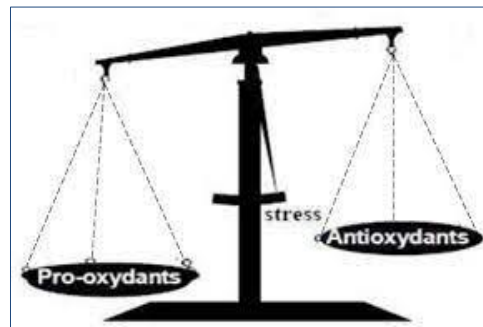


Figure 13 : Stress oxydatif. [62]

**CHAPITRE III : LES PATHOLOGIES
ASSOCIEES AU STRESS OXYDANT**

Introduction :

Le stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de diverses pathologies [63]. Il a été impliqué comme facteur déclenchant dans de nombreuses maladies ou associé à des complications de l'évolution. Les diverses conséquences médicales de ce stress ne sont pas surprenantes puisque, selon la maladie, il implique différentes espèces de radicaux libres et est associé à d'autres facteurs variables et anomalies génétiques propres à chaque individu malade. La plupart des maladies causées par le stress oxydatif apparaissent avec l'âge parce que le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres. [64]

En entraînant l'apparition de biomolécules anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydatif va devenir une cause initiale majeure de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. [64]

Le stress oxydatif est également l'un des facteurs favorisant l'apparition de maladies multifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. [64]

La responsabilité la plus évidente des radicaux libres a été démontrée dans les maladies directement induites par des anomalies des gènes antioxydants. [64]

I. Stress oxydant et diabète :**I.1. Définition de la maladie :**

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique et des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Elle est causée par une déficience de la sécrétion et/ou une activité insuffisante d'insuline. La classification distingue quatre types de diabète en fonction de l'étiologie de la maladie : type I, type II, diabète gestationnel et autres, y compris les anomalies génétiques qui conduisent à un déficit en insuline, altérations génétiques des cellules

bêta pancréatiques, diabète mitochondrial et plusieurs troubles endocriniens ou maladies du pancréas. La plupart des cas de diabète sont représentés par le diabète de type 1 et de type 2 (respectivement environ 15 % et 80 % des cas), le reste étant constitué de formes moins fréquentes représentant moins de 5 % des cas [64].

I.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- L'état SO (stress oxydant) a été impliqué dans le diabète [66,67]. L'hyperglycémie peut être impliquée dans de nombreuses complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) en conduisant à l'état SO [68,69], notamment par la production d'AGE (advanced glycation end-product ou les produits de la glycation avancée ou produits terminaux de glycation PTG ou les produits de Maillard) et l'oxydation de macromolécules [70].

- Des mécanismes peuvent être impliqués dans la génération de SO dans des conditions d'hyperglycémie chronique : auto-oxydation du glucose, surproduction de radicaux $O_2^{\bullet-}$ par la CRM (Chaîne respiratoire mitochondriale) et par activation de la NAD(P)H oxydase vasculaire, voie des polyols et formation d'AGEs (Figure 14). L'effet du CRM sur l' $O_2^{\bullet-}$ augmente en présence de fortes concentrations de glucose [70]. De plus, les cellules vasculaires telles que les cellules endothéliales ou les cellules musculaires lisses peuvent générer des ERO (espèces réactives à l'oxygène) en activant la NAD(P)H oxydase [71].

- Des concentrations élevées de glucose peuvent stimuler la production d'espèces réactives de l'oxygène ; la NAD(P)H oxydase est activée par une voie dépendante de la protéine kinase C [72].

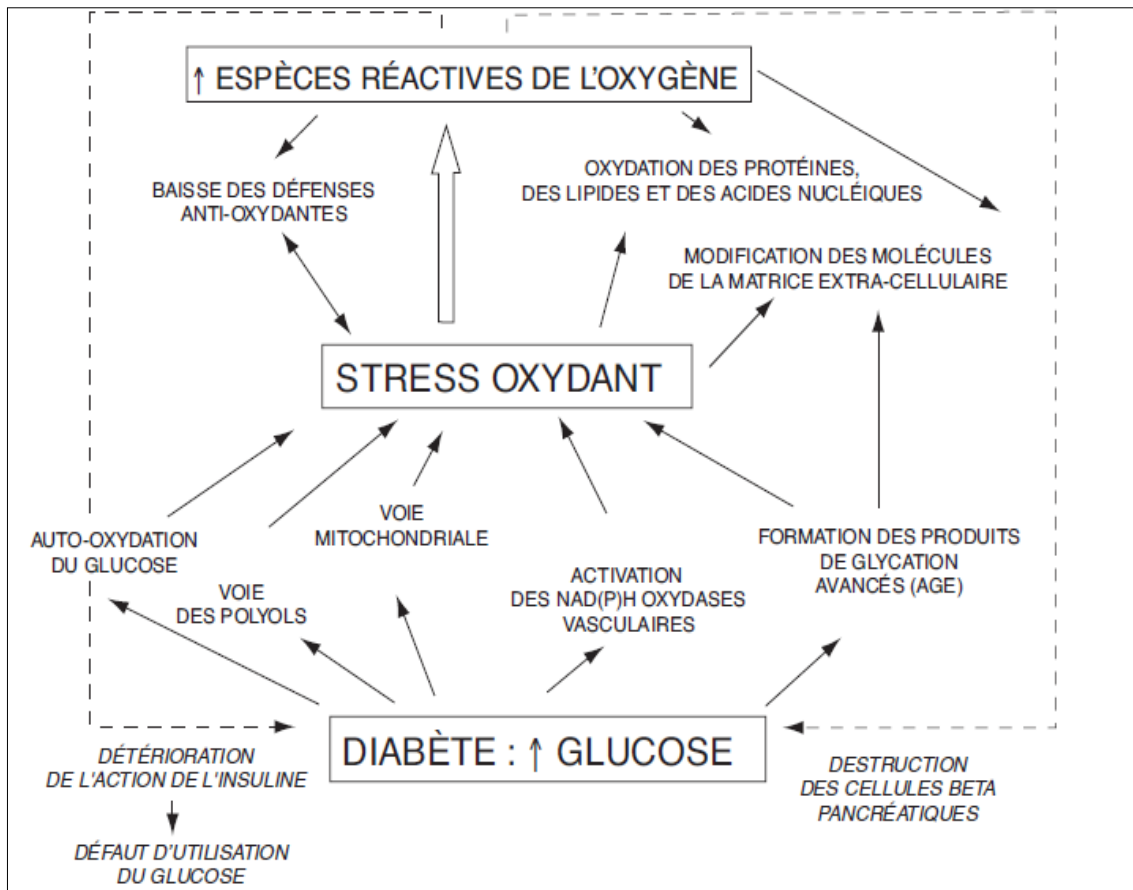


Figure 14: Relations entre hyperglycémie et stress oxydant [65].

- Une production accrue de sorbitol via la voie des polyols se produit en présence de concentration glycémique élevée. Cette voie est importante car elle conduit à une déplétion intracellulaire de NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate), car ce dernier est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase (Figure 15) [65].

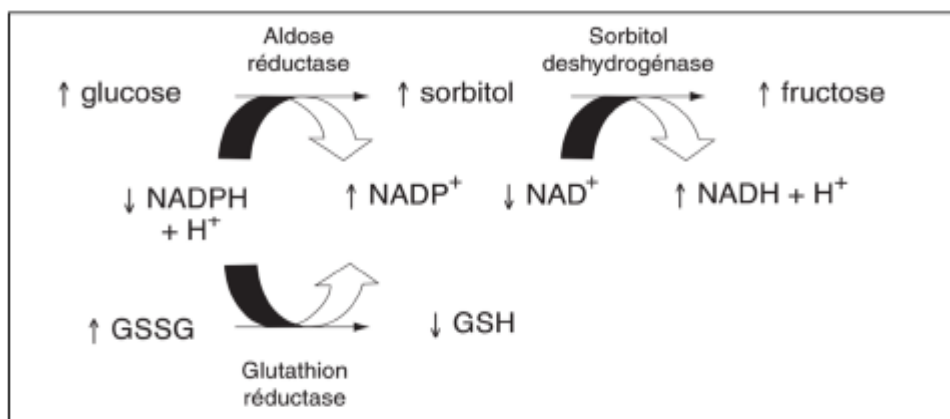


Figure 15: Voie des polyols et stress oxydant [65].

- Le déficit intracellulaire en NADPH conduit à une mauvaise régénération du GSH (Glutathion réduit) à partir du GSSG (Glutathion oxydé ou bisulfure de glutathion). Une diminution du rapport $NAD^+/NADH$ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) entraîne également une diminution de l'activité glycolytique [73] (Figure 15).
- Une autre source d'ERO (Espèces Réactives de l'Oxygène) est la production accrue d'AGE ou de produits de Maillard [74]. Les AGE sont capables de générer des RL (Radicaux Libres) oxygénés par des mécanismes biochimiques complexes. Ils interagissent avec des récepteurs spécifiques (RAGE: Récepteurs des produits de glycation avancée) et induisent SO (Stress Oxydant) [75].

Fait intéressant, si l'hyperglycémie chronique est bien à l'origine du SO, ce dernier peut également conduire au diabète de type I par le phénomène d'apoptose pancréatique des cellules β , ou conduire au diabète de type II insulino-résistant [76,77] (Figure 16).

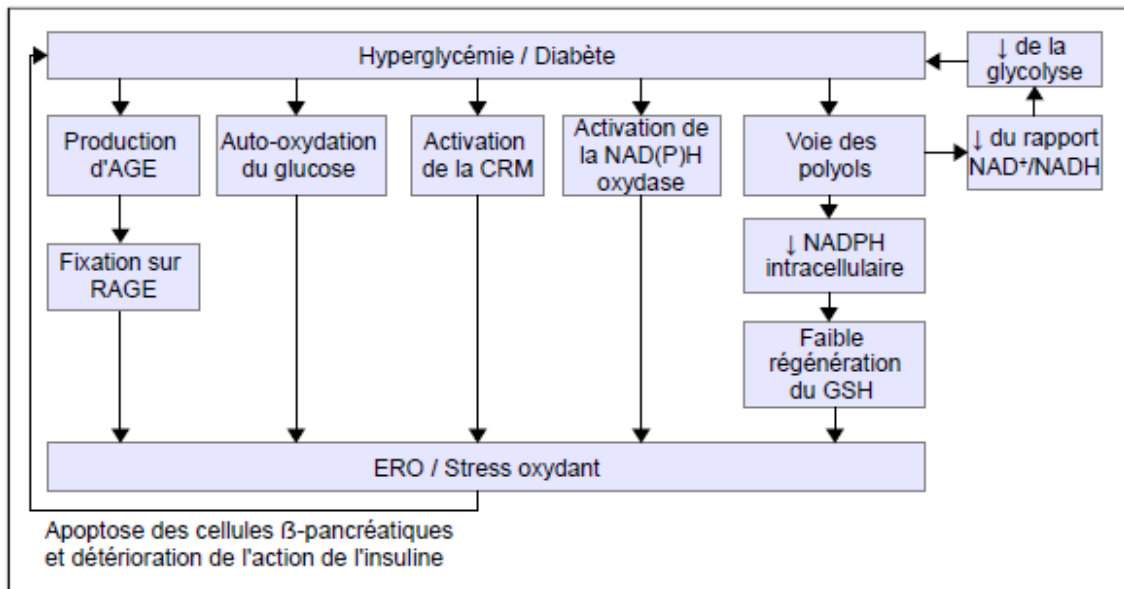


Figure 16: Interaction du stress oxydant avec le diabète [65]

I.3.. Etudes et variations des biomarqueurs :

- Les concentrations de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), en particulier dans le sérum ou le plasma, sont constamment élevées chez les patients diabétiques par rapport aux témoins normoglycémiques [78, 79].
- Il est important de souligner que l'équilibre glycémique joue un rôle important [80], et les patients ayant un bon équilibre (hémoglobine glyquée < 6,5 %) présentaient des niveaux inférieurs de peroxydation lipidique [78, 81, 82]. Les concentrations plasmatiques de TBARS étaient également plus élevées chez les sujets présentant des complications diabétiques [78, 83]. Outre les TBARS, les concentrations plasmatiques d'isoprostanes et urinaires sont également élevées chez les patients diabétiques [84, 85]
- Les concentrations de protéines carbonyles dans le plasma et les tissus sont augmentées chez les patients diabétiques, et plus encore avec le développement de complications [86, 87].
- Les niveaux de 8-OH-dG(8-oxo-2 déoxyguanosine) sont élevés [88]. Son élimination dans les urines est également augmentée [89].
- Selon des études sur les systèmes enzymatiques représentés par Cu/Zn-SOD (Superoxyde dismutase à cuivre et à zinc), Mn-SOD (Superoxyde dismutase à manganèse) , CAT (Catalase) et GPx(Glutathion peroxydase), la diminution de la capacité de défense antioxydante varie [90]. Il est à noter que les déficits en Zn(zinc) et Se(sélénium) sont typiquement décrits chez les patients diabétiques [91,92]
- Les concentrations de vitamine E ou de vitamine C varient chez les patients diabétiques [90], alors que les concentrations de GSH (Glutathion réduit) semblent généralement plus faibles [93]. Les mesures brutes de la capacité antioxydante mettent en évidence une diminution de la capacité antioxydante totale chez les patients diabétiques, en particulier en présence de complications [80, 94].

- Selon une étude récente d'Eljaoudi et al en 2016. qui a été menée auprès de 60 patients atteints de diabète de type II. Les auteurs ont rapporté des concentrations plasmatiques plus élevées de MDA (Malondialdéhyde), de Cu(cuivre) et de rapport Cu/Zn chez les patients diabétiques par rapport aux témoins, et des concentrations plasmatiques plus faibles de vitamine E, Zn et Se. De plus, cette étude a objectivé que la concentration de MDA était positivement corrélée au pourcentage d'hémoglobine glyquée [95].

II. Stress oxydant et maladies cardiovasculaires :

II.1 Athérosclérose :

II.1.1. Définition de la maladie :

L'athérosclérose est une maladie dans laquelle des plaques d'athérome se forment au niveau des lésions intimes. Cela conduit à une accumulation de cellules, de lipides et d'autres débris. L'athérosclérose peut progresser jusqu'au point où des caillots sanguins (thrombus) se forment et entravent de plus en plus la circulation sanguine (**Figure 17**). Le caillot peut se déloger et provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [96].

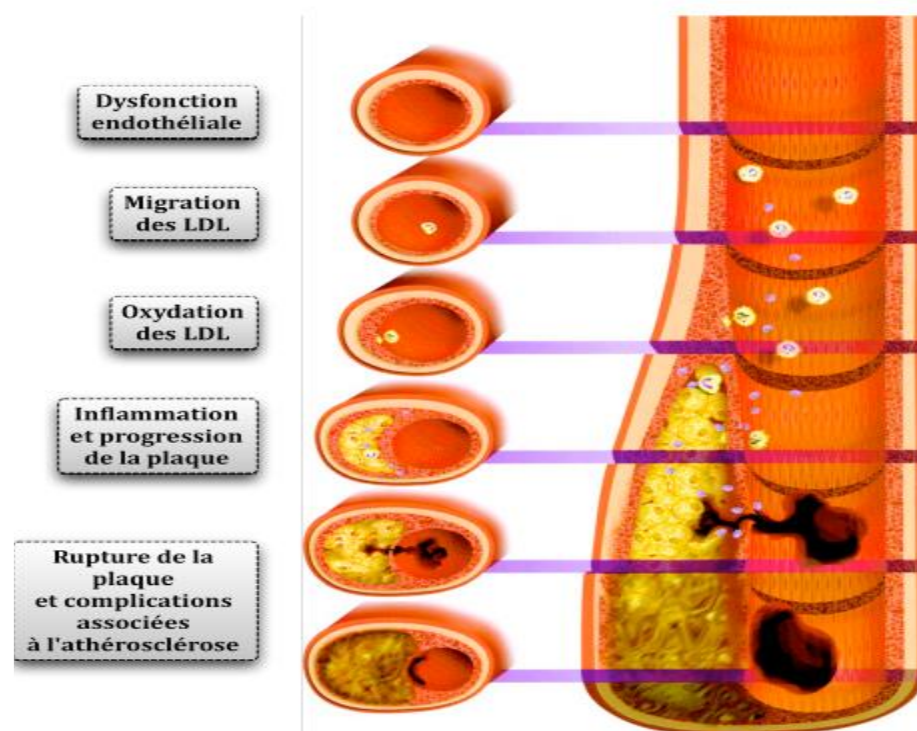


Figure 17: Section longitudinale d'une artère montrant le développement et la progression de l'athérosclérose [97]

II.1.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Une concentration plasmatique élevée de cholestérol LDL (Lipoprotéine de densité légère ou lipoprotéine de basse densité) est un facteur de risque majeur d'athérosclérose, comme l'ont démontré diverses études cliniques, épidémiologiques et génétiques [98, 99].
- Il a été démontré que les lipides riches en LDL et VLDL (lipoprotéines de très faibles densité) étaient responsables d'une augmentation dose-dépendante de l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales [100].
- Les LDL peuvent être modifiées par oxydation par les cellules de la paroi artérielle et jouent ainsi un rôle important dans l'athérosclérose in vivo. Les formes modifiées de LDL, telles que l'acétyl-LDL ou les LDL oxydées, sont responsables de la formation de cellules spumeuses [101]. Les macrophages agissent comme des récepteurs et possèdent d'importantes réserves de LDL modifiées [102].
- Les lipoprotéines de basse densité minimalement oxydées (MM-LDL), qui se forment initialement dans l'espace sous-endothélial, peuvent être captées par les récepteurs LDL classiques et ne se lient pas aux macrophages. Ces MM-LDL stimulent la production de la protéine 1 chimio-attractante des monocytes (MCP-1 pour monocyte chemotactic protein-1), entraînant l'entrée de monocytes liés dans les cellules endothéliales et la migration ultérieure vers l'espace sous-endothélial où se forme le facteur de stimulation des colonies de monocytes (M-CSF pour monocyte colony-stimulating factor) [103].
- Le M-CSF favorise la différenciation et la prolifération des monocytes en macrophages. Ces macrophages peuvent à leur tour convertir le MM-LDL en des formes plus oxydées qui ne sont pas reconnues par les récepteurs LDL et sont ensuite absorbées par la voie des récepteurs piègeurs dans les macrophages conduisant à l'accumulation d'esters de cholestérol et la formation de cellules spumeuses [104] (Figure 18).

- Les lipoprotéines de basse densité oxydées (Ox-LDL) présentent de nouvelles propriétés, par exemple, elles sont de puissants chimio-attractants pour les monocytes, de puissants inhibiteurs de la motilité des macrophages, et favorisent la motilité des macrophages de la paroi artérielle, maintiennent, favorisent la dysfonction endothéliale et l'athérogenèse [105]
- Une autre lipoprotéine, la lipoprotéine de haute densité (HDL), est connue pour son rôle protecteur contre le développement de l'athérosclérose [106]. L'apolipoprotéine HDL (Apo-A1) favorise l'efflux du cholestérol des dépôts vasculaires périphériques vers le foie puis hors de l'organisme (transport inverse du cholestérol). Le HDL (Lipoprotéine de haute densité) a une activité antioxydante, qui se manifeste principalement par l'inhibition de l'oxydation des LDL et la réduction de la capacité de stockage des monocytes-macrophages. Le système phagocytaire et avoir ainsi un effet anti-athérosclérotique [106].
- De plus, il a été démontré que l'Apo-A1 réduit les hydroperoxydes lipidiques en composés redox-inactifs et met ainsi fin aux réactions en chaîne de la peroxydation lipidique [107,108]. Les HDL doivent également leur fonction à leurs protéines enzymatiques associées à une activité antioxydante [109,110]. Ils dégradent les acides gras oxydés dans les particules de LDL, inhibant ainsi la liaison des monocytes circulants aux cellules endothéliales [111].
- Au niveau de la paroi artérielle, plusieurs voies enzymatiques contribuent à la production de différents oxydants, tels que NAD(P)H oxydase, NOS (Monoxyde d'azote synthase), MPO (Myéloperoxydase) , xanthine oxydase, LOX/COX(Lipo-oxygénase/ Cyclo-oxygénase)et CRM . La NAD(P)H oxydase endothéliale est une source importante de ERO dans les vaisseaux sanguins. L'iNOS(Oxyde nitrique synthase inductible) est présent dans les cellules musculaires lisses vasculaires et également dans les macrophages activés dans les lésions athérosclérotiques [111 ,112].
- LOX (Lipo-oxygénase) est une autre source importante de production de RL(radicaux libres) dans les parois des vaisseaux. Ces dioxygénases oxydent les acides gras polyinsaturés en hydroperoxydes d'acides gras. Il a également été

démonstré que les ERO mitochondriales sont associées à un risque accru d'athérosclérose [113]

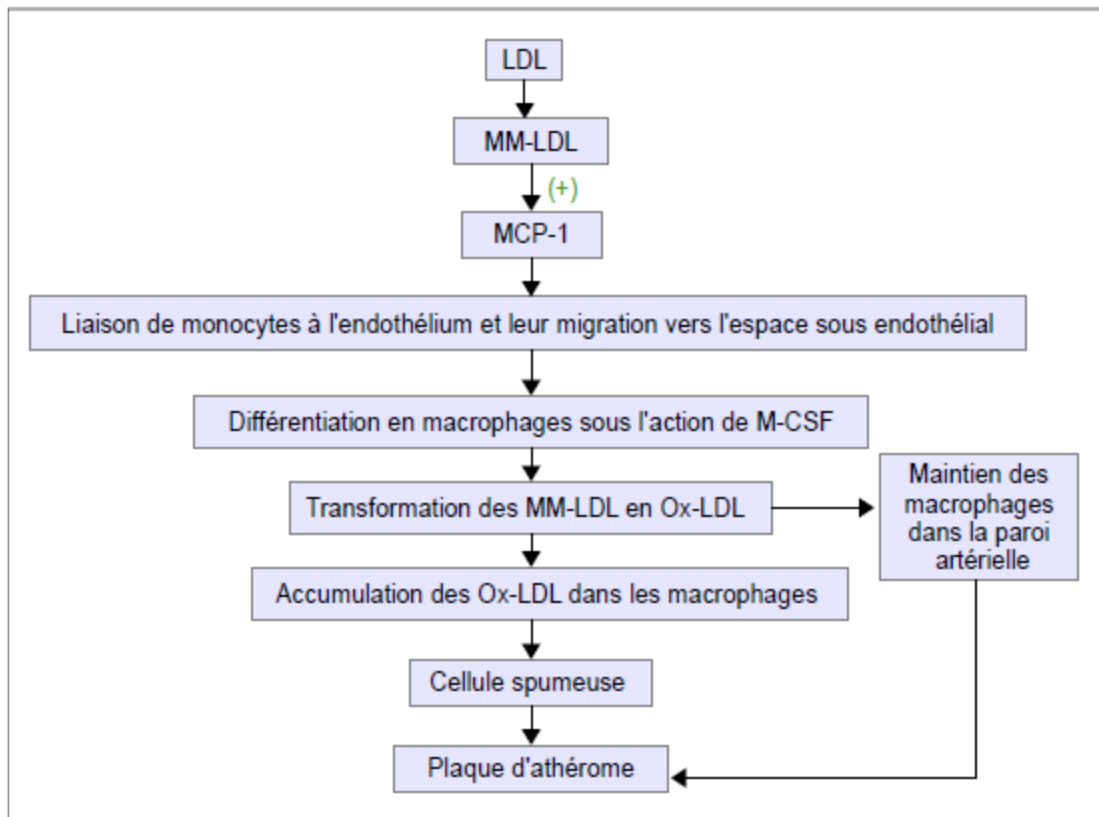


Figure 18: Interaction du stress oxydant avec l'athérosclérose [103,104]

II.1.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

L'athérosclérose hypercholestérolémique est associée à une teneur accrue en MDA (Malondialdéhyde) dans le sang et le tissu aortique [114]

Il a été démontré que la MPO (Myéloperoxydase) co-localise avec les macrophages dans la paroi artérielle et son produit d'oxydation caractéristique a été détecté dans les lésions athérosclérotiques [115]

II.2 Insuffisance cardiaque (IC):

II.2.1 Définition de la maladie :

L'IC, ou insuffisance cardiaque, correspond à une condition dans laquelle une fonction cardiaque anormale entraîne l'incapacité du muscle cardiaque à fournir un débit cardiaque suffisant pour répondre aux besoins énergétiques de l'organisme.

Cet échec peut refléter des anomalies de la contraction du myocarde ventriculaire (dysfonction systolique) ou du remplissage (ce que nous appelons dysfonction diastolique), voire des deux mécanismes [116].

II.2.2 Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Le SO est apparu comme un facteur impliqué dans la progression de l'IC. Il peut être à l'origine de l'induction de l'apoptose des cardiomyocytes et même de l'hypertrophie cardiaque [117,118]
- Tous les systèmes enzymatiques impliqués dans la production des métabolites de l'oxygène sont présents dans le système cardiovasculaire, mais seules trois sources enzymatiques prédominent au cours de l'insuffisance cardiaque : CRM, xanthine oxydase et NADPH oxydase [119]
- Les mitochondries sont le site principal de production des ERO et la cible privilégiée de leurs effets délétères et jouent ainsi un rôle important en cardiologie. Cela a été démontré expérimentalement par Ide et al en 1999. Ils ont observé une augmentation de la production mitochondriale d'O₂ • - associée à une altération du transport des électrons au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire (Figure 19) [119]
- Cette génération d'ERO entraîne des modifications des macromolécules mitochondriales. C'est ainsi que la peroxydation lipidique produit des aldéhydes tels que HNE (Hydroxynonéal ou 4-Hydroxy 2-nonéal) , dont il a été démontré qu'ils inactivent l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale [120]. Cette altération d'une enzyme clé du métabolisme énergétique des myocytes survient tôt dans le développement de l'hypertrophie cardiaque [120], suggérant fortement que le SO est

[128]. La lésion cardiaque qui en résulte implique de multiples mécanismes, dont le plus important est la surcharge calcique intracellulaire entraînant une altération de la contractilité [129,130]. Cette surcharge calcique peut être attribuée au SO accompagné d'un excès de catécholamines [130].

- Les catécholamines sont rapidement oxydées en produits de radicaux libres hautement réactifs, et ce sont principalement ces métabolites plutôt que les molécules mères (épinéphrine et noradrénaline) qui déclenchent la cardiotoxicité par l'établissement de SO. En effet, le métabolisme des catécholamines conduit à la formation de quinones cycliques (aminochromes, dopachromes, adrénochromes et noradrénochromes) et d'autres molécules très réactives impliquées dans le développement des maladies cardiaques [131].
- La présence d'une dysfonction endothéliale est largement reconnue dans l'insuffisance cardiaque et elle apparaît dans les premiers stades de la maladie, avant même l'apparition des symptômes cliniques. Ce dysfonctionnement semble être associé à une vasoconstriction et à une diminution de la perfusion périphérique. observée chez les insuffisants cardiaques [132].
- Une diminution générale de la capacité de vasodilatation affecte les lits vasculaires du myocarde et des muscles squelettiques, entraînant des arythmies cardiaques, une ischémie myocardique, un dysfonctionnement ventriculaire gauche et une intolérance à l'effort [132].
- La fonction endothéliale vasculaire dépend principalement de la biodisponibilité du NO (monoxyde d'azote), le médiateur vasodilatateur incontesté. Étant donné que l'IC est associée au SO entraînant une augmentation de la production de RL dans les parois vasculaires, l'équilibre entre la production de NO et sa dégradation par le RL en ONOO⁻ (Peroxynitrite) peut représenter un facteur important de la dysfonction endothéliale [133,134]. De plus, en plus de cette absorption, O₂⁻ a également diminué l'expression et l'activité de NOS (monoxyde d'azote synthase) dans les

cellules endothéliales ,ce qui a exacerbé la diminution de la disponibilité de NO[135].

- Les données, émanant à la fois d'études expérimentales et cliniques, montrent clairement l'implication du SO dans le développement et la progression de l'IC (Figure 20) [135].

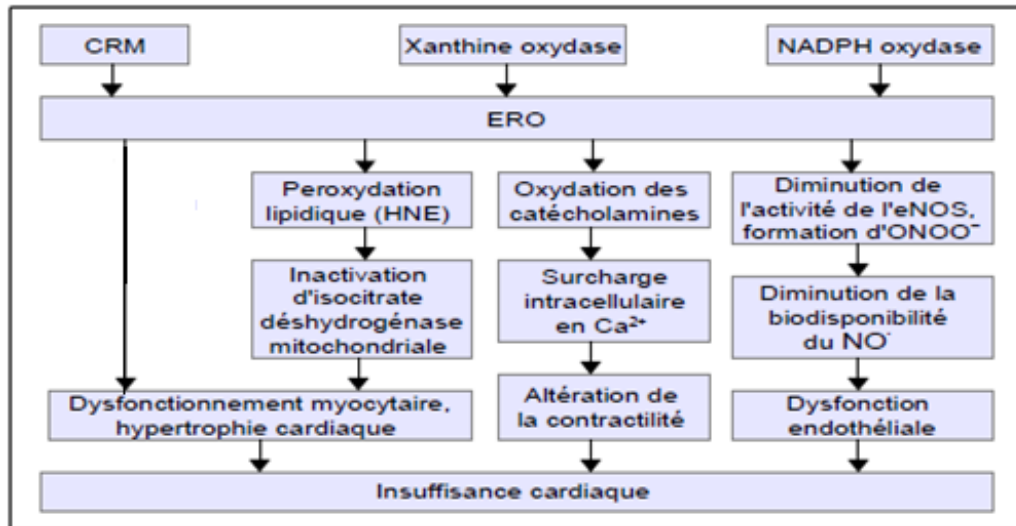


Figure 20: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance cardiaque [119, 120, 128, 130, 132, 133, 134]

II.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Des études expérimentales ont montré une production accrue de radicaux libres OH[•](Hydroxyle) au cours de l'insuffisance cardiaque [136] .

En plus d'une augmentation de la production de molécules oxydées, une diminution des défenses antioxydantes a été observée [137]. Ainsi, une diminution des activités enzymatiques plasmatiques de la GPx (Glutathion peroxydase) et de la vitamine. Ces diminutions étaient accompagnées d'augmentations des marqueurs SO, tels que les taux plasmatiques de MDA(Malondialdéhyde) et de peroxyde lipidique. Ces modifications biologiques sont corrélées à la sévérité de l'IC , suggérant ainsi un rôle comme déterminant pronostique de la SO [138].

Les paramètres du statut antioxydant (GPx, statut antioxydant total) étaient effondrés chez ces patients comparés aux témoins [139].

III. Stress oxydant et insuffisance rénale :

III.1. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) :

III.1.1 Définition de la maladie :

L'IRA fait référence à un syndrome caractérisé par un déclin rapide (en heures ou en jours) de la capacité des reins à éliminer les déchets, à réguler le volume extracellulaire et à maintenir l'homéostasie acido-basique et électrolytique. Cette perte de capacité d'épuration rénale se manifeste cliniquement par des catabolites azotés terminaux (urée et créatinine). Les autres signes cliniques classiques de l'IRA sont une diminution de la diurèse, l'accumulation d'acides non volatils et l'augmentation de la kaliémie [140].

III.1.2 Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Le rôle des SO dans le développement des IRA est largement accepté. Dans ce schéma physiopathologique, NO représente le messenger de choix [141]. Au niveau macroscopique, le SO induit une perméabilité microvasculaire rénale et une inflammation associée à une accumulation de monocytes-macrophages et de neutrophiles, une dénaturation des protéines rénales et un dysfonctionnement endothélial [142]. Les conséquences cliniques sont variées : la nécrose tubulaire aiguë prédomine, mais peut aussi s'accompagner de glomérulonéphrite, de vascularite et d'athérosclérose [142, 143, 144].

- Au niveau microscopique, le SO généré par ischémie/reperfusion conduit à la formation de ROS et de NO (Monoxyde d'azote), ce qui conduit à la synthèse du principal métabolite cytotoxique : ONOO^- (Peroxynitrite). Cette molécule induit une cascade de peroxydation lipidique qui augmente la perméabilité des membranes plasmiques, lysosomales et mitochondriales et les dommages à l'ADN [145]. Ces processus sont caractérisés par de multiples réactions chimiques au centre desquelles on retrouve la cytotoxicité du NO et la formation de son métabolite ONOO^- [146]. Ainsi, le phénomène d' ONOO^- via SO semble jouer un rôle central dans l'émergence de l'IRA (Figure 21). La physiopathologie de l'IRA est étroitement liée aux lésions des cellules épithéliales tubulaires rénales [145].

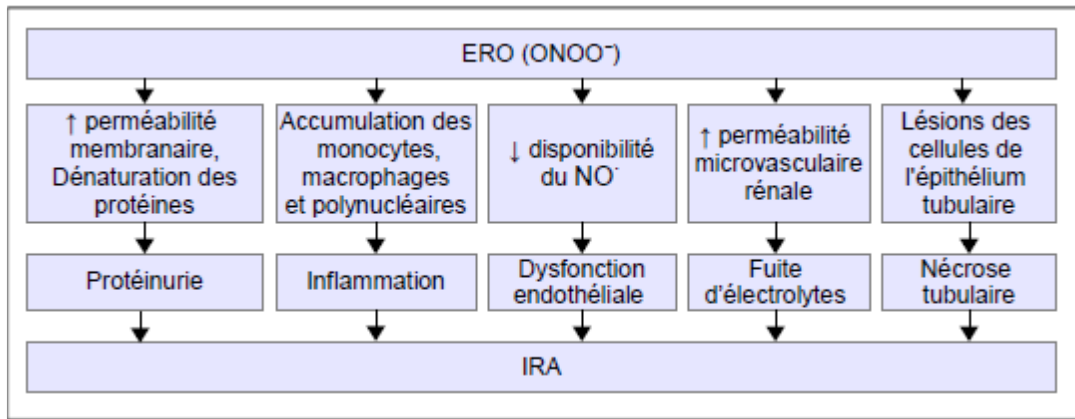


Figure 21: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale aiguë[142,143,144,145,146]

III.1.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

Comparativement aux sujets sains, les patients atteints d'IRA avaient des niveaux plus élevés de marqueurs d'oxydation des protéines (thiols de protéines plasmatiques oxydées, protéines carbonylées plasmatiques) et des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires [147].

III.2 L'insuffisance rénale chronique (IRC) :

III.2.1 Définition de la maladie :

L'IRC est définie comme un déclin à long terme, souvent permanent, de la fonction rénale endocrine et exocrine. Elle se manifeste principalement par une diminution du taux de filtration glomérulaire, une augmentation de la créatinine sérique et de l'urémie, et une diminution de la clairance de la créatinine. Quel que soit le mécanisme initial de la maladie rénale, l'insuffisance rénale conduit à une insuffisance rénale terminale, qui nécessite une décontamination rénale complémentaire par hémodialyse ou dialyse péritonéale ou transplantation rénale [148,149].

III.2.2 Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- De nombreuses études ont montré que les patients atteints d'IRC subissent des changements délétères dans la structure des protéines et des lipides secondaires à la perte des défenses antioxydantes, à l'augmentation du SO ou à d'autres changements post-synthétiques dans la structure des protéines médiées par glycation [150]

- L'urémie implique, entre autres troubles métaboliques, des altérations complexes et majeures de la production d'ERO. Neutrophiles de sujets insuffisants rénaux chronique est qu'à l'état basique, il est dans un état de pré-activation continue, et produit des ions négatifs $O_2^{\cdot-}$ (Anion superoxyde) par bouffées respiratoires. De plus, certaines toxines urémiques ont une activité pro-oxydante [151].

- La présence d'homocystéine élevée dans le plasma des patients urémiques contribue à un état pro-oxydant accru dans cette population. Son effet pro-oxydant délétère est dû à la libération de H_2O_2 (Peroxyde d'hydrogène, dioxyde de dihydrogène ou eau oxygénée) au cours de son métabolisme [152].

- Un autre mécanisme potentiel est la structure altérée des protéines et des lipides par glycation. Les AGE couramment associés au diabète étaient élevés dans le plasma IRC indépendamment des niveaux de glucose sanguin. Le rein joue normalement un rôle important dans le métabolisme des AGE, où ils subissent une filtration glomérulaire puis sont captés par les cellules tubulaires, où ils sont métabolisés. Les AGE pourraient jouer un rôle dans l'activation des monocytes, qui déclenchent directement la réponse inflammatoire. Cependant, l'inflammation elle-même peut jouer un rôle interactif dans la production des AGE [153]

- Le SO observé chez les patients dialysés est dû d'une part aux perturbations métaboliques liées à l'urémie et d'autre part à la dialyse elle-même. Chez les patients urémiques sous dialyse de longue durée. Chaque séance de dialyse augmente la production d'oxydants chez les sujets présentant un déficit chronique en antioxydants. Le bicarbonate de sodium, utilisé quotidiennement comme dialysat, est étroitement lié à la réaction pyrogène qui se produit lors de la dialyse en favorisant la prolifération bactérienne. D'autre part, le liquide de dialyse péritonéale

contient des produits de glycosylation, qui sont le résultat de la dégradation du glucose et sont liés à la méthode de stérilisation à la chaleur [154] (Figure 22)

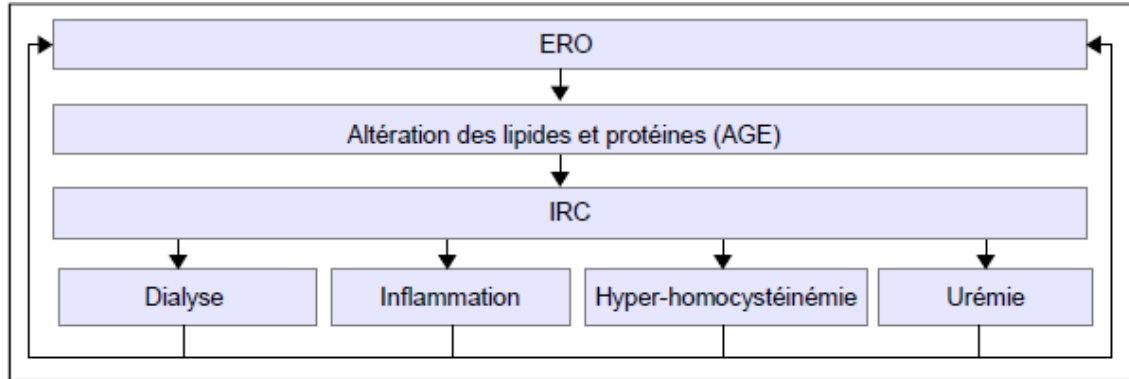


Figure 22: Interaction du stress oxydant avec l'insuffisance rénale chronique [152, 153,154]

III.2.3 Etudes et variations des biomarqueurs :

- L'analyse du statut redox des patients à différents stades de l'IRC a révélé un déséquilibre de la balance pro-oxydante/antioxydante. En effet, les marqueurs de la peroxydation lipidique, dont les TBARS (Produits réagissant avec l'acide thiobarbiturique) et les hydroperoxydes, étaient significativement augmentés, en particulier aux stades sévères et terminaux de l'IRC. De même, la production de dérivés oxydatifs des protéines a augmenté de manière significative ; les groupes carbonyle ont augmenté à partir du stade sévère de l'IRC. Ce résultat est cohérent avec les découvertes précédentes liant des niveaux élevés de peroxydation lipidique à la gravité de la maladie rénale chronique [155,156]
- Les niveaux d'enzymes antioxydantes (SOD(Superoxyde dismutase) , GPx (Glutathion peroxydase) , GR (Glutathion réductase) et CAT(catalase)) ont également diminué de manière significative, et cette diminution était plus prononcée chez les patients sévères et avancés [155].

Une étude a montré que les patients hémodialysés avaient des concentrations plus faibles de Zn et de Se et des rapports Cu, MDA(malondialdéhyde) et Cu/Zn plus élevés que les témoins. Le rapport Cu/Zn était corrélé positivement avec la concentration de MDA. De plus, l'hémodialyse augmente les concentrations de MDA [157].

IV. Stress oxydant et maladies auto-immunes :

IV.1 Polyarthrite rhumatoïde :

IV.1.1. Définition de la maladie :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation de la synoviale et la destruction des structures adjacentes (capsule articulaire, cartilage et os sous-chondral). Son évolution est caractérisée par des crises consécutives entrecoupées de périodes de rémission [158].

IV.1.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- De nombreux éléments de preuve soutiennent l'implication des ROS dans le maintien de l'inflammation chronique observée dans cette pathologie (Figure 23). Dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les polynucléaires représentent plus de 90 % des cellules retrouvées. Ces cellules sont capables de produire de grandes quantités d'anions $O_2^{\bullet-}$ (Anion superoxyde) après avoir été stimulées par des cytokines pro-inflammatoires produites en abondance par les monocytes, les macrophages et les synoviocytes [159]. Lors de l'activation, ces cellules libèrent des anions $O_2^{\bullet-}$ générés par la NAD(P)H oxydase lors de la dégranulation [160].
- D'autres molécules telles que les complexes immuns, les agrégats d'immunoglobuline, certaines parties du complément et les cristaux peuvent également activer les cellules polynucléaires [161,162].
- L'implication des RL dans la physiopathologie de la maladie s'explique également par les modifications moléculaires induites. Les conséquences en sont une dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage et une altération des

immunoglobulines à l'origine de la formation de complexes immuns dans le liquide articulaire [158].

- L'acide hyaluronique est la principale macromolécule présente dans le liquide synovial. Du fait de sa masse moléculaire élevée, son rôle est d'assurer la viscosité du liquide articulaire. De plus, c'est un composant important des agrégats de protéoglycanes du cartilage. Dans la polyarthrite rhumatoïde, on observe une diminution de la viscosité du liquide synovial. La dégradation de l'acide hyaluronique peut se produire de deux manières : l'une impliquant une enzyme spécifique, la hyaluronidase, et l'autre impliquant des produits chimiques hautement réactifs tels que les espèces de radicaux libres. La deuxième voie semble la plus probable. L'implication de RL dans la dégradation de l'acide hyaluronique a été largement démontrée [163, 164].
- De nombreuses protéines présentes au niveau articulaire sont sensibles à l'attaque des radicaux libres. Ainsi, la fraction protéique des protéoglycanes cartilagineux peut être dégradée par les anions $O_2^{\bullet-}$ ou les radicaux OH^{\bullet} (Hydroxyle) [165]. De même, RL a également modifié le collagène [166]
- Les espèces de radicaux oxygénés sont capables de modifier les liaisons intramoléculaires et intermoléculaires des immunoglobulines [167]. Ces immunoglobulines modifiées sont alors capables de se lier au facteur rhumatoïde, d'engager la portion C1q du complément et d'activer cette voie [168].

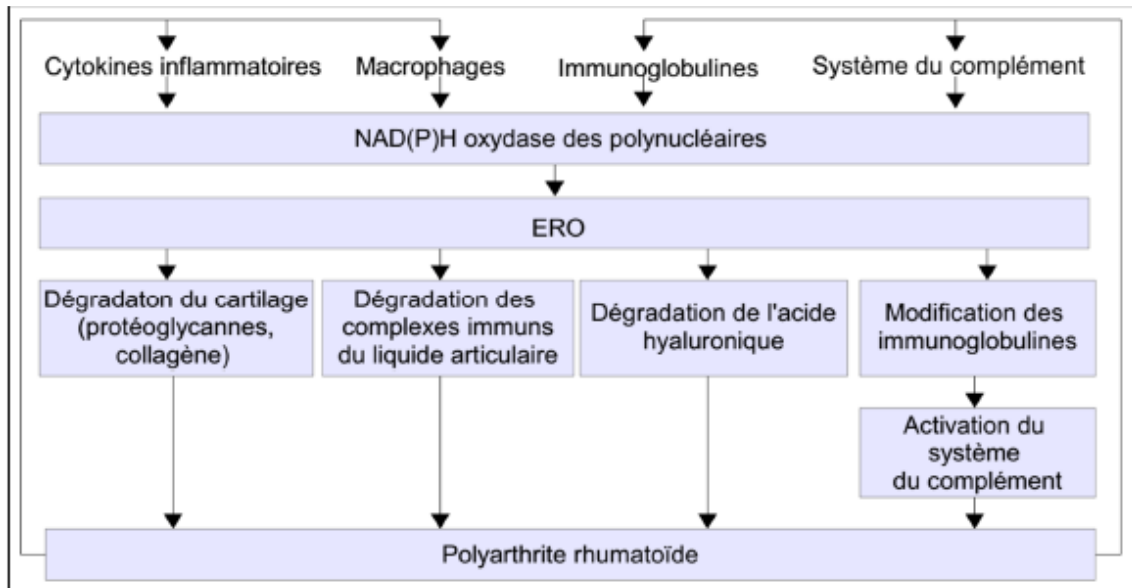


Figure 23: Interaction du stress oxydant avec la polyarthrite rhumatoïde [158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168]

IV.1.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

- Au niveau du sang périphérique, il a été rapporté que les cellules polymorphonucléaires et les monocytes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde produisent de grandes quantités de radicaux libres d'oxygène [169]
- Dans le tissu synovial, la présence de macrophages activés joue également un rôle important dans la production de ROS [170]
- On note également une diminution des capacités antioxydantes, notamment l'activité antioxydante des SOD, CAT et des systèmes GSH (Glutathion réduit) et Trx(Thiorédoxine) lors de la polyarthrite rhumatoïde [171, 172].

IV.2. Lupus érythémateux :

IV.2.1. Définition de la maladie :

Le lupus érythémateux disséminé (LES) est une maladie inflammatoire auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps, notamment contre les composants nucléaires [173]

IV.2.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Alors que l'étiologie du LES est considérée comme multifactorielle, y compris les dysfonctionnements immunitaires, génétiques, hormonaux et environnementaux, les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette réponse auto-immune systémique restent largement inconnus. Une question clé dans la pathogenèse du lupus est de savoir comment les antigènes intracellulaires sont exposés et ciblés par le système immunitaire [174,175]. À cet égard, l'hyperproduction de ROS et l'état redox altéré conduisant à une apoptose aberrante [176,177] sont considérés comme des facteurs pertinents dans la production et l'amplification d'anticorps ainsi que diverses caractéristiques cliniques du LES [175].
- Plusieurs études ont suggéré un rôle des ERO dans la dérégulation de l'apoptose et la clairance des corps apoptotiques (Figure 24). Un retard dans la clairance des cellules apoptotiques peut prolonger l'interaction entre les ROS et les débris nucléaires et générer des néo-épitopes, qui stimulent ensuite la formation d'auto-anticorps entraînant une inflammation et des lésions organiques dans le LES [178].
- Des études génétiques chez l'homme et des modèles animaux suggèrent un rôle du SO dans la pathogenèse du LES. Un certain nombre de polymorphismes dans les gènes codant pour la SOD, la CAT, la GPx et la NADPH oxydase ont été identifiés comme étant associés au risque de LES [179]

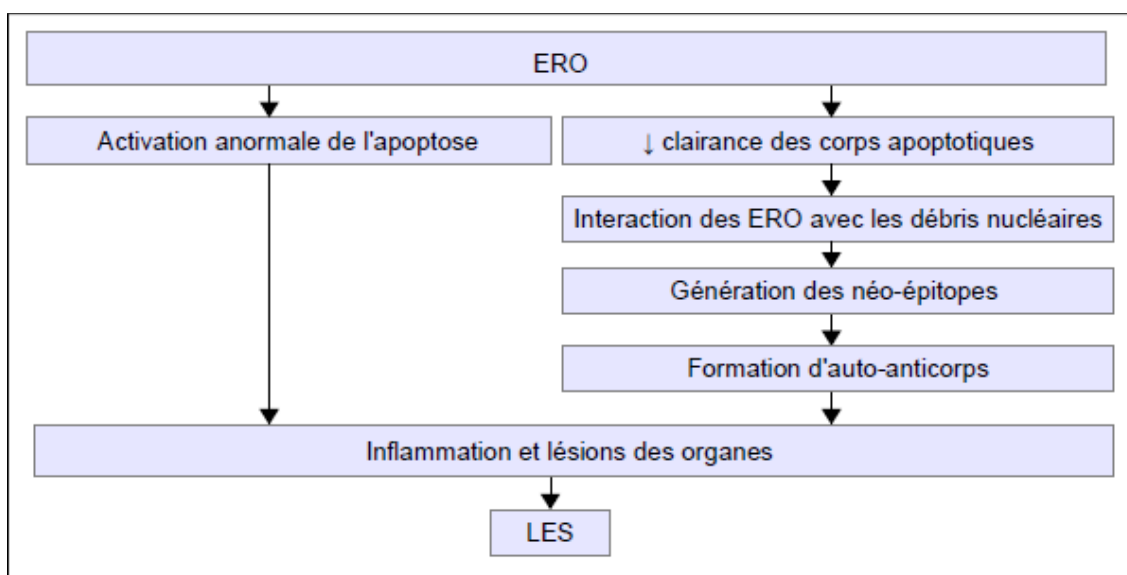


Figure 24: Interaction du stress oxydant avec le lupus érythémateux [176,177 ,178]

IV.2.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

Les produits d'oxydation des biomolécules (lipides, protéines et ADN) peuvent être détectés dans les fluides biologiques, et leur abondance est corrélée à la gravité de la maladie et à l'état des organes chez les patients atteints de LED. Une modification accrue de l'albumine par des protéines modifiées, MDA, des anticorps anti-SOD et anti-CAT, HNE dans le sérum de patients atteints de LES a été associée à l'activité de la maladie [180,181]. Les taux de 8-iso-PGF2 α sont également élevés dans l'urine des patients atteints de LES [182]. De nombreuses études indépendantes ont montré que les patients atteints de néphrite lupique présentaient des taux élevés de MDA, d'isoprostane F2, de NO et des taux réduits de GSH [183,184].

V. Stress oxydant et maladies neurodégénératives :**V.1. Maladie de Parkinson (MP) :****V.1.1 Définition de la maladie :**

La MP est une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénérescence des cellules productrices de dopamine. Les principaux symptômes de la maladie sont les tremblements, la lenteur et la raideur musculaire [185].

V.1.2 Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Le SO peut être impliqué dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) [186]. Ces neurones sont exposés à de grandes quantités de RL oxygéné, qui peuvent être d'origines diverses. Une partie de la production de RL peut provenir du catabolisme de la dopamine, connu sous le nom d'auto-oxydation et de dégradation oxydative. La dégradation auto-oxydative donne des semiquinones puis, par polymérisation, la neuromélanine donne RL [187]. La neuromélanine a une forte affinité pour le fer et possède ses propres propriétés redox (conversion de l'oxygène en H₂O₂) et une dismutation accrue des anions O₂^{•-} (anion superoxyde) en peroxyde d'hydrogène [188,189]

- Dégradation oxydative à l'aide de la monoamine oxydase (MAO) et produit également du H₂O₂ [190]. Une autre source de RL est le CRM des neurones dopaminergiques. Généré à partir de H₂O₂ par la réaction de Fenton . Ainsi, il est théoriquement possible que le dysfonctionnement de l'un de ces systèmes générateurs de RL contribue à la SO et favorise la destruction des neurones dopaminergiques au cours de la MP (Figure 25) [191]

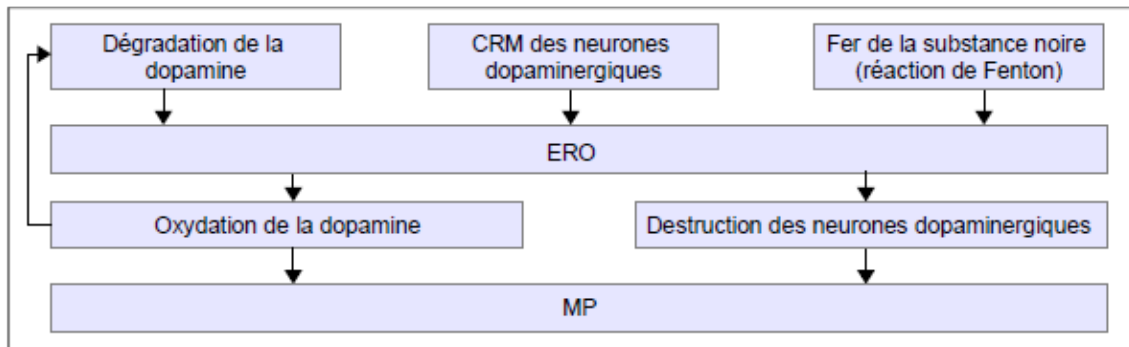


Figure 25: Interaction du stress oxydant avec la maladie de Parkinson [186, 187, 188, 189, 190, 191]

V.1.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

L'indice SO existe dans le SN (Substance noire) des patients parkinsoniens. Les niveaux de peroxydation lipidique sont augmentés dans le SN, comme en témoignent les concentrations accrues de MDA dans le LCR (Liquide céphalo-rachidien) et les niveaux de la pars compacta du SN [192]. La quantité de GSH (Glutathion réduit) est réduite, indiquant un apport excessif [193]. Fait important, il y avait une corrélation entre la gravité de la maladie et la quantité de réduction de GSH [194]. Enfin, il existe une augmentation des quantités de fer dans la SN [195], potentiellement toxique pour les neurones dopaminergiques [196]

V.2. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) :

V.2.1. Définition de la maladie :

La SLA est une maladie neurodégénérative et la maladie neuromusculaire la plus courante [197, 198]. Elle se caractérise par une dégénérescence progressive des motoneurones et la destruction des unités motrices associées. Elle provoque une

paralysie progressive de toute la musculature squelettique des extrémités, du tronc, y compris des muscles respiratoires [199]. Elle évolue rapidement et défavorablement, avec une médiane de survie de 23 à 52 mois [198]. La maladie est sporadique chez 90 % des patients et familiale chez les autres [197].

V.2.2.Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Des mutations du gène codant pour SOD1, situé sur le chromosome 21, conduisant à des processus de défense altérés en LR, ont été mises en évidence dans 10 à 20 % des types familiaux [200, 201]. Cette constatation découle de l'une des deux principales hypothèses physiopathologiques de la maladie : l'hypothèse « oxydation » [202] (Figure 26).
- La deuxième hypothèse, ou hypothèse d'excitotoxicité, relie la dérégulation des échanges de glutamate entre les cellules gliales et les neurones à une augmentation de l'entrée de calcium dans les neurones [202]. L'enzyme SOD1 est une métalloenzyme cytosolique omniprésente qui catalyse la conversion des radicaux $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 , qui lui-même peut être transformé en eau par l'action de GPx ou de CAT. Par conséquent, il a un effet anti-radicalaire. Plus de 60 mutations SOD1 ont été décrites dans la sclérose latérale amyotrophique familiale dans diverses lignées cellulaires, ce qui entraîne généralement une réduction de 30 à 70 % de l'activité SOD1 [203, 204].
- L'expression de SOD1 est élevée dans les motoneurones humains normaux par rapport à d'autres types de neurones, ce qui peut être lié à leur forte activité métabolique et leur grande taille. Ceci explique en partie leur activité enzymatique réduite et leur sensibilité au SO [204]. D'autres raisons invoquées sont leur faible teneur en glutathion, qui a un effet antioxydant, leur concentration membranaire cellulaire en AGPI et la grande quantité d'oxygène que le métabolisme neuronal utilise finalement dans des conditions normales, et donc la forte production de RL associée à la fonction mitochondriale [205].
- En cas de diminution de l'activité de SOD1, d'autres mécanismes de toxicité peuvent être présents : la production de radicaux libres OH^{\bullet} peut être activée, ce qui est toxique pour la SOD1 elle-même et diverses structures cytoplasmiques [204] ;

augmentation de la formation d'ONOO, un A non- dérivé radicalement toxique de l'oxygène qui induit la nitration des récepteurs de la tyrosine [204,206]. L'augmentation de la production d'ONOO a été déterminée par la quantité de 3-nitrotyrosine. La nitration par les radicaux tyrosine peut endommager les récepteurs du facteur de croissance neuronal ou les neurofilaments . Certaines formes mutantes ont une activité SOD normale, et dans des souris transgéniques, certaines souches surexprimant SOD1, développent encore la maladie [207,208].

- Les mitochondries endommagées par le SO peuvent également être impliquées dans le déclenchement de l'apoptose en ouvrant le pore de transition mitochondrial et en transférant le calcium vers le cytoplasme . Une augmentation du calcium dans les neurones peut induire une nécrose ou une apoptose. Des anomalies du potentiel membranaire mitochondrial ont été décrites, le plus souvent orientées vers le bas, pouvant induire une réduction de la production d'énergie et/ou favoriser l'apoptose. Un rôle du SO est probable dans la forme sporadique de la maladie. En fait, l'interaction entre RL ou ONOO⁻ contenant de l'oxygène et les protéines peut former des résidus protéine-carbonyle. Une immunoréactivité accrue à la nitrotyrosine et à l'iNOS a été trouvée dans les motoneurones [204].

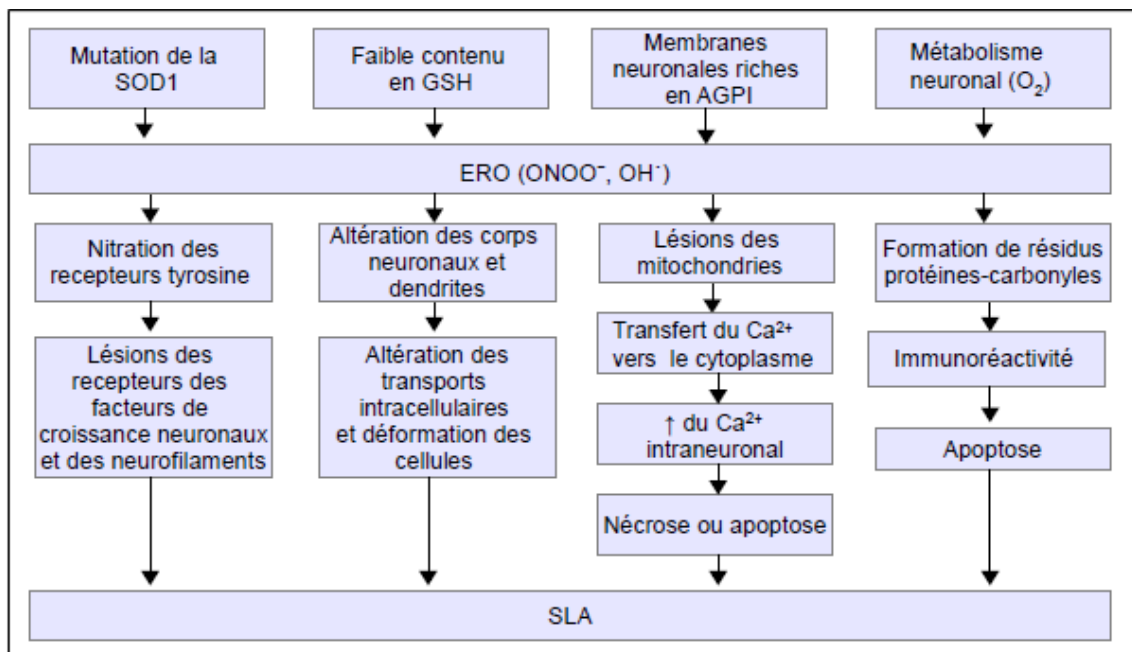


Figure 26: Interaction du stress oxydant avec la sclérose latérale amyotrophique [200, 201, 204, 205, 206, 207, 208]

V.2.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

Des quantités anormalement élevées de protéines carbonyles ont été détectées dans le cortex moteur et la moelle épinière des patients SLA. Des augmentations de 8-OH-dG ont été démontrées dans le plasma, l'urine et le LCR [199]. Le MDA est élevé dans le sang périphérique et la moelle épinière [200]. L'activité SOD du LCR a été réduite et des anomalies des sites de liaison du glutathion dans la moelle épinière ont été décrites [193]. Plusieurs auteurs ont trouvé une augmentation d'autres marqueurs indirects de la SO dans la moelle épinière des patients, tels que l'activité GPx, la concentration de Se ou l'expression de la métallothionéine, qui sont des protéines « piègeuses » des RL. Ces anomalies sont également présentes dans les cellules gliales et ont été interprétées comme une réponse compensatoire aux dommages oxydatifs [204].

Des dommages à l'ADN nucléaire ont été observés dans les motoneurones et des anomalies ont été observées dans diverses protéines de réparation de l'ADN.

ADN dans les motoneurones et les cellules gliales [204].

V.3. Maladie d'Alzheimer (MA) :**V.3.1. Définition de la maladie :**

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative incurable du tissu cérébral qui entraîne une perte progressive et irréversible des fonctions mentales, y compris la mémoire [209].

V.3.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- La théorie de la SO englobe plus ou moins toutes les hypothèses généralement acceptées pour expliquer la perte neuronale dans la MA [210, 211]. Il implique un dysfonctionnement mitochondrial [212], des catalyseurs métalliques et la β -amyloïde, qui est également capable de générer des RL [213,214].

- Le cerveau est riche en métaux de transition potentiellement peroxydables et en acides gras polyinsaturés. Il a des concentrations relativement faibles d'enzymes antioxydantes par rapport à d'autres tissus, ce qui le rend particulièrement vulnérable à l'exposition au dioxyde de soufre. De nombreuses études ont convergé pour faire de la SO un mécanisme précoce voire séminale dans la MA, ce qui ouvre le champ au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [215, 216].

- L'expression de l'allèle H4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) est considérée comme un risque majeur pour la MA. Il est associé à un risque accru de la maladie, alors que l'allèle H2 est plutôt protecteur [217]. L'ApoE peut agir comme un antioxydant naturel pour les neurones, et son efficacité dépend de la structure des protéines, en particulier du nombre de résidus de cystéine (inférieur dans l'allèle H4) [218]. Les propriétés antioxydantes de l'ApoE ont été démontrées in vitro, l'ApoE H2 étant la plus puissante et l'ApoE H4 la moins [219]
- Les mutations génétiques prédominantes dans les formes familiales et précoces de la MA produisent également du SO. Il a été démontré que les mutations génétiques de la protéine précurseur amyloïde (APP) et de la préséniline 1 et 2 confèrent une plus grande sensibilité au SO in vitro et in vivo [220,221].
- Les ERO ont une toxicité importante et diversifiée. Toutes les macromolécules cellulaires sont des cibles potentielles des ROS. La peroxydation lipidique semble jouer un rôle clé dans la déplétion des membranes phospholipidiques neuronales observée dans la MA, entraînant des modifications de leur fluidité et l'inactivation des récepteurs ou des enzymes membranaires [216]. La glycosylation et l'oxydation des protéines sont impliquées dans la formation des plaques amyloïdes en favorisant l'agrégation des protéines β -amyloïdes et Tau, et les bases d'acides nucléiques sont facilement oxydées, entraînant des mutations géniques ou des défauts de transcription. Les dommages à l'ADN peuvent altérer la formation de protéines et entraîner un dysfonctionnement cellulaire et la mort [222]
- Les anomalies de la morphologie et de la fonction mitochondriales sont bien documentées dans la MA [223,224]. Présence de défauts mitochondriaux et augmentation du RL le résultat qui en résulte est associé au déclenchement de la mort cellulaire programmée [225]
- Les métaux jouent un rôle catalytique important dans la formation des RL [213]. Le fer est présent en fortes concentrations dans le cerveau des patients atteints de MA [226] et favorise la formation de radicaux libres OH \cdot par la réaction de Fenton. L'aluminium est soupçonné de faire partie de la pathogenèse de la maladie

d'Alzheimer sur la base de plusieurs arguments : la toxicité de l'aluminium pour les cellules, les niveaux élevés d'aluminium dans le cerveau des sujets atteints et des études épidémiologiques suggérant la capacité d'accentuer certaines zones géographiques de la maladie La relation entre la prévalence et la concentration d'aluminium dans l'eau [227]. L'influence du cuivre a été mentionnée ainsi que celle du fer, à travers son rôle important de catalyseur pour la production de ROS, avec une attention particulière liée au fait que la protéine APP (Protéine précurseur de l'amyloïde) semble comporter un site de liaison au Cu [228].

- L'accumulation de zinc peut également avoir des effets délétères sur le développement de la maladie grâce à sa capacité à se lier aux protéines APP [213]. Aussi, il faut faire attention à certains métaux qui affectent la fonction des enzymes de détoxification cellulaire. Par conséquent, Cu et Zn sont essentiels au fonctionnement de plusieurs enzymes, dont la cytochrome c oxydase et Cu/Zn-SOD [214].
- La relation entre la β -amyloïde et le SO est double (figure 27). SO induit l'agrégation de β -amyloïde in vitro, et la β -amyloïde elle-même représenterait une source de formation de RL en présence d'ions métalliques [214, 229]. Des expériences ont montré que la β -amyloïde, en particulier le peptide A β 1-42, capable de induire la formation de ROS [229,230]. La β -amyloïde interagit avec les cellules endothéliales vasculaires, générant des radicaux libres $O_2^{\bullet-}$, ce qui conduit entre autres à la peroxydation des lipides [231]
- Ce phénomène est sans doute extrapolable aux neurones. En effet, certains laboratoires ont pu démontrer que l'ajout de β -amyloïde à des cultures neuronales in vitro induit une peroxydation lipidique [214].

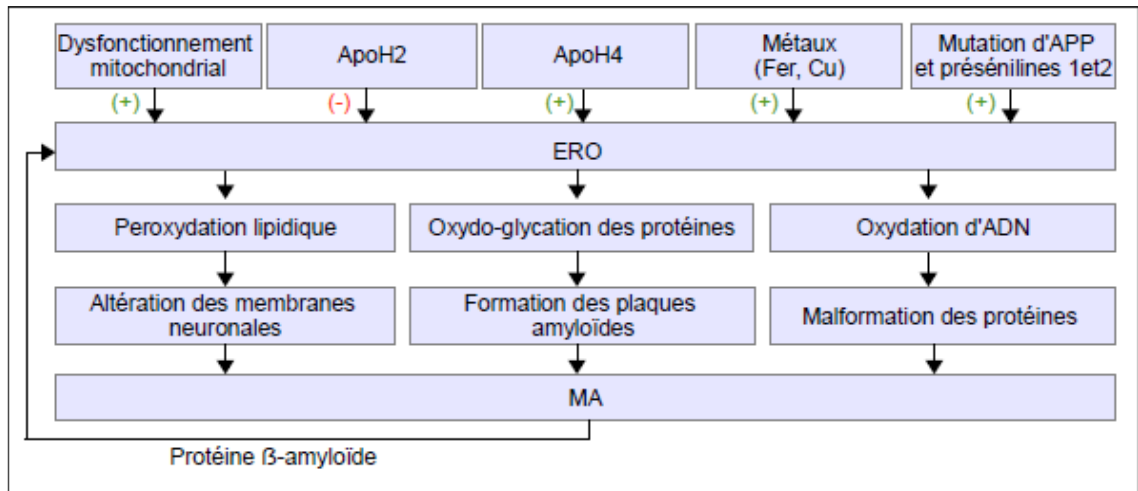


Figure 27: Interaction du stress oxydant avec la maladie d'Alzheimer.[212, 213, 214, 216, 217, 219, 220, 221, 222, 226, 228]

V.3.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

- Un grand nombre de HNEs (Hydroxynonéal ou 4-Hydroxy 2-nonéal) ont été trouvés chez les patients MA [232]. Les niveaux d'isoprostane dans le LCR sont plus élevés chez les patients atteints de MA [233,234], et il est possible de trouver une corrélation entre les concentrations d'isoprostane dans le LCR et la progression d'une déficience cognitive légère vers la MA [235]. Les changements lipidiques liés au SO seraient donc un facteur central et précoce dans la pathogenèse de la MA [236].
- Cependant, si le niveau d'un marqueur de la peroxydation lipidique est initialement élevé au stade de la déficience cognitive légère, il ne semble pas augmenter significativement avec la progression de la maladie [237,238]
- Augmentation de l'oxydation des protéines dans les régions cérébrales riches en peptides Aβ1-42 [239]. Une augmentation des groupes carbonyle et une diminution de la survie neuronale ont été observées dans les cellules d'hippocampe en culture après l'ajout d'Aβ1-42 [240]. Il a été démontré que la présence d'AGE est associée à l'accumulation de deux protéines dans la MA, la β-amyloïde et la Tau [241,242]
- Plusieurs études ont trouvé des niveaux de 8-OH-dG et d'autres bases modifiant l'acide nucléique et l'ADN mitochondrial dans les régions vulnérables du cerveau chez les patients atteints de MA avancée [243]. Des mesures quantitatives de bases

modifiées (8-OH-dG, 8-hydroxyadénine, fapyguanine) ont pu démontrer que ces taux étaient significativement plus élevés dans les régions frontale, temporale et pariétale que chez les témoins [244]. Il est également intéressant que les niveaux de SO sur l'acide nucléique de patients atteints de troubles cognitifs légers aient été comparés à ceux trouvés à la fin de l'évolution de la MA, Processus précoces évocateurs de la pathogenèse de la MA. Enfin, des mutations de l'ADN mitochondrial ont été observées au cours de la MA [238, 243]

- Le fer, la transferrine et la ferritine ont été mis en évidence dans les plaques séniles Smith et al- en 2010- ont pu montrer que la distribution des dépôts de fer dans le cerveau des patients MA est corrélée à la distribution des plaques amyloïdes [245,246].

VI. Stress oxydant et cancer :

VI.1. Définition de la maladie :

Le cancer est une maladie causée par une prolifération excessive de cellules due à des changements anormaux. Ces cellules dérégulées finissent par former des masses appelées tumeurs malignes. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Ils migrent ensuite à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour former une autre tumeur (métastase) [247]

VI.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Le cancer est une maladie multifactorielle causée par des facteurs internes (tels que les mutations génétiques, les hormones et les conditions immunitaires) et des facteurs environnementaux/acquis (tels que le tabac, l'alimentation, les radiations et les agents infectieux). Ces facteurs régulent certains éléments cellulaires importants, notamment des gènes tels que les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN par le biais d'intermédiaires cellulaires [248,249].

- Les intermédiaires cellulaires affectent les voies de signalisation cellulaire, principalement médiées par les facteurs de transcription suivants : NF- κ B(Facteur nucléaire-kB), kinases , divers facteurs de croissance, cytokines et autres protéines. L'un des principaux intermédiaires cellulaires est le ROS, qui est produit dans les organismes aérobies. A bas niveau, les ROS présentent des effets bénéfiques (signalisation intracellulaire et homéostasie), en accumulant un excès de ROS peut provoquer diverses maladies, y compris la carcinogénèse. Ces ERO est également impliqué dans la médiation de l'apoptose carcinogénèse [250,251, 252].
- Des niveaux élevés de ROS dans n'importe quelle cellule normale peuvent la convertir en une cellule maligne, jouant ainsi un rôle important à différents stades du cancer. Les ROS sur le développement du cancer impliquent plusieurs molécules de signalisation. [253]
- Plusieurs rapports décrivent le rôle des ROS dans la transformation des cellules non malignes en cellules malignes (Figure 28). Les ROS, générés de manière exogène ou endogène, entravent d'abord les mécanismes de défense anti-oxydants et induisent des dommages à l'ADN. Une maintenance cumulative induite de manière inappropriée ou une réparation incomplète des dommages à l'ADN peut entraîner une mutagenèse et donc une transformation, en particulier si elle est associée à une altération de la voie apoptotique .Si les cellules portant de tels changements d'ADN échappent à la mort cellulaire programmée, elles peuvent continuer à proliférer, augmentant la probabilité de devenir cancéreuses.[253,254]
- L'oxydation des protéines peut altérer leur fonction, y compris l'inactivation ou l'activation constitutive, ce qui peut contribuer à la croissance oncogène [254,255]. Enfin, la peroxydation des lipides produit plusieurs molécules génotoxiques, telles que des aldéhydes réactifs qui peuvent modifier les protéines et l'ADN [248].
- Les ROS ciblent plusieurs molécules de signalisation majeures, y compris les kinases et les facteurs de transcription connus pour être impliqués dans la migration et l'invasion des cellules cancéreuses. La régulation des facteurs de transcription est un autre mécanisme de transformation induite par les ROS [256].

- Le SO peut conduire à l'activation du facteur de transcription NF-κB .Les gènes cibles de NF-κB codent pour des protéines anti-apoptotiques ainsi que pour des protéines antioxydantes [257,258].En plus d'assurer la survie des cellules tumorales, le NF-κB est également impliqué dans la prolifération tumorale, l'augmentation de la motilité cellulaire des cellules cancéreuses et le développement d'une résistance aux médicaments pendant le traitement (chimiorésistance)[259]
- Une étude a montré que les ROS sont responsables des effets anti-apoptotique des facteurs de croissance. Il a été démontré que des niveaux accrus de ROS favorisent la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et la migration cellulaire. Les augmentations de la motilité cellulaire induites par les ROS sont associées à l'expansion tumorale et aux métastases [260,261].
- Cependant, selon la source, le lieu de production, les espèces spécifiques, la concentration et le temps, les ROS peuvent également induire la mort cellulaire dans certains types de cellules. En fait, la plupart des thérapies anticancéreuses sont basées sur leur capacité à induire la production de ROS [262,252].

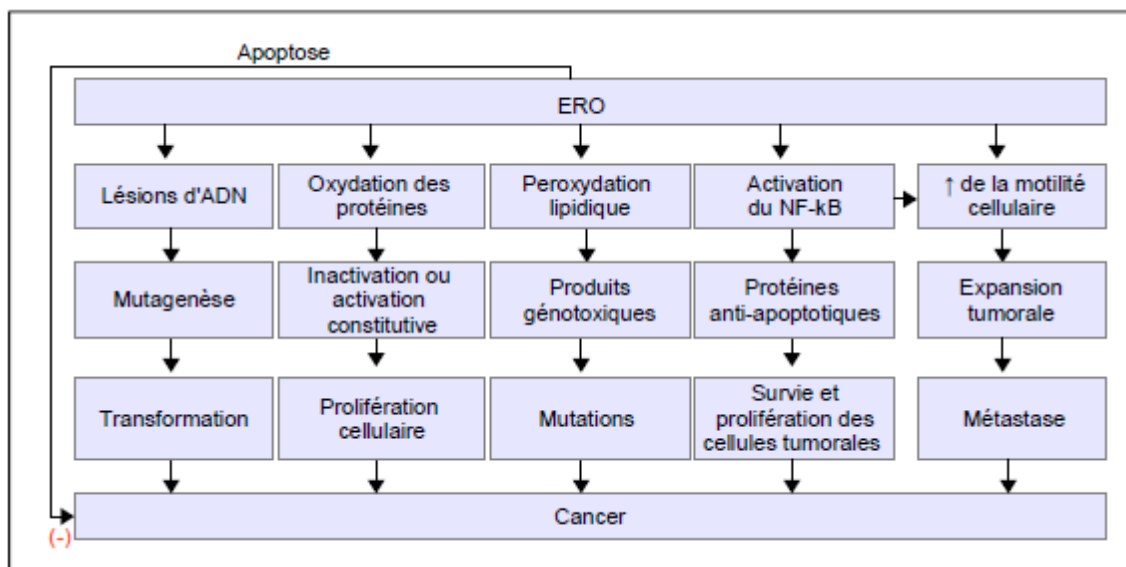


Figure 28: Interaction du stress oxydant avec le cancer. [248, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260 , 261, 262]

VI.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

L'inhibition des ROS avec des antioxydants a été montrée dans une étude pour protéger contre l'agression radio-induite. Le CAT est un antioxydant qui inhibe la capacité des cellules cancéreuses du poumon à migrer et à envahir en contrôlant la production d'ERO [263,264]

La surexpression des défenses antioxydantes (GPx, SOD, GST(: Glutathion S transférase)) est également présente dans diverses tumeurs [265,266].

VII. Stress oxydant et virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**VII.1. Définition de la maladie :**

L'abréviation VIH signifie Virus de l'Immunodéficience Humaine. L'infection par le VIH est causée par le virus qui attaque le système immunitaire.

La fonction du système immunitaire est de protéger le corps contre les infections, et sa dégradation progressive rend le corps plus sensible aux infections.

Une maladie grave peut alors se développer. Ces maladies sont appelées "maladies opportunistes" car elles profitent de la perte d'immunité pour développer. Lorsqu'une personne souffre d'un ou plusieurs de ces troubles, on parle de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [267].

VII.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- La stimulation accrue de certaines sous-populations cellulaires (lymphocytes circulants, phagocytes), l'action d'agents infectieux (Mycoplasma, Toxoplasma, etc.) conduisent à la génération de ROS [268,269]. Ainsi, au sein des foyers inflammatoires, les phagocytes stimulés sont une source importante de ROS et peuvent altérer la fonction d'autres cellules immunitaires présentes localement. Une production significative de H₂O₂ par les neutrophiles chez les sujets infectés par le VIH a été détectée dès le début de l'infection et était indépendante du nombre de lymphocytes CD4+. Elle est observée à différents stades de l'infection par le VIH indépendamment de la progression de la maladie [270]

- Les RL peut favoriser la prolifération du VIH en agissant sur le facteur de transcription NF-kB. Ce facteur est présent dans les cellules de la lignée T et les macrophages [271]
- Et a pour effet d'augmenter la transcription du VIH en transactivant sa séquence terminale du génome. H₂O₂ agit directement sur les facteurs de transcription NF-kB des lymphocytes T et des macrophages qui favorisent la réplication du VIH, tandis que toutes les espèces réactives de l'oxygène favorisent la sécrétion de TNF α (Facteur de nécrose tumorale) , IL1 et IL6 (Interleukines) à partir des monocytes, qui agissent secondairement sur NF-kB [272] (Figure 29).
- Ce dernier mécanisme est similaire à celui décrit dans diverses infections opportunistes (pneumocystis, infection à mycoplasmes), où la stimulation antigénique active les neutrophiles multinucléés et les monocytes-macrophages et induit la production de ROS, stimulant ainsi la production de cytokines telles que le TNF α . L'inhibition antioxydante de l'activation du facteur NF-kB soutient ces hypothèses [273].
- Au cours de l'infection par le VIH, l'attaque oxydative altère les lymphocytes circulants aux niveaux fonctionnel et structurel. Les lymphocytes CD4+ sont particulièrement touchés. Les concentrations intracellulaires de GSH, qui sont normalement élevées dans ces cellules, semblent être réduites chez les patients infectés par le VIH [274]. Une activité métabolique réduite associée à une capacité antioxydante intracellulaire réduite pourrait expliquer la déplétion sélective des lymphocytes CD4+ et la paralysie du système immunitaire [275].
- Le SO intracellulaire supposé à l'origine de la peroxydation lipidique pourrait expliquer l'affaiblissement de la membrane plasmique (désassemblage des structures lipidiques et protéiques) et la perte de réactivité et de viabilité des lymphocytes (figure 29). Par conséquent, l'attaque oxydative dans la déplétion lymphocytaire peut être due à différents mécanismes, en particulier le mécanisme apoptotique [275].

En effet, les réponses métaboliques au SO entrant sont impliquées dans l'initiation de phénomènes apoptotiques impliquant divers événements métaboliques [275].

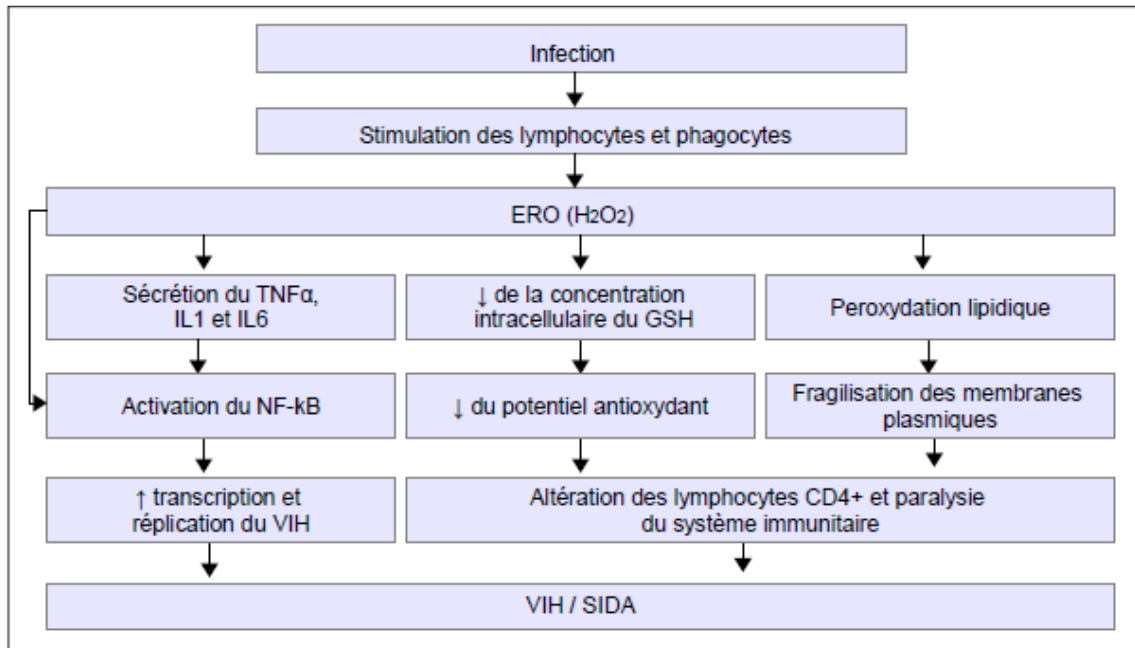


Figure 29: Interaction du stress oxydant avec le VIH [268, 269, 272, 273, 274, 275]

VII.3. Etudes et variation de biomarqueurs :

Chez les patients infectés par le VIH, de nombreuses études ont démontré que des défauts des systèmes de protection antiradicalaire intracellulaire et plasmatique altèrent la fonction immunitaire [276,277] :

- Défauts SOD et CAT
- Manque de glutathion réduit ;
- Carences en oligo-éléments (Se, Zn), vitamines (C, E et A) et acides

Thiamine (méthionine, cystéine, cystine).

Des concentrations plasmatiques élevées de MDA ont été observées au cours de l'infection par le VIH : le MDA plasmatique augmente tôt après l'infection par le VIH et ses niveaux augmentent progressivement avec la progression de la maladie [278]. Cependant, tous les auteurs ne reconnaissent pas cette corrélation entre les concentrations plasmatiques de MDA et la progression de la maladie [279].

VIII. Stress oxydant et infertilité masculine :**VIII.1. Définition de la maladie :**

L'infertilité masculine est une affection relativement courante, touchant environ 1 homme sur 20. Alors qu'une variété de conditions peuvent causer l'infertilité masculine, telles que l'obstruction, les problèmes hormonaux, immunitaires et la varicocèle ; aucune cause identifiable ne peut être trouvée dans plus de 25 % des cas et se présenter comme une infertilité idiopathique, la principale des raisons est le stress oxydatif. (SO). [280]

VIII.2. Mécanisme de l'influence de stress oxydant sur la maladie :

- Le SO perturbe l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes et limite également le potentiel de fécondation de ces cellules. Évoquer le concept de SO comme facteur dans l'étiologie de l'infertilité masculine chez notre espèce a été indépendamment proposé par Aitken, Clarkson et Alvarez et al. en 1987. La présence d'acides gras polyinsaturés (PUFA) dans les membranes des spermatozoïdes et la forte affinité des espèces réactives de l'oxygène (ROS) à sa structure joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre oxydation-antioxydant pendant leurs fonctions normales.[280,281]

- Un déséquilibre en faveur de l'oxydation conduit à une structure anormale des spermatozoïdes et à une capacité réduite à lier les spermatozoïdes aux ovocytes, ce qui entraînera une baisse des taux de fécondation. Lorsque les ROS attaquent les acides gras polyinsaturés dans les membranes cellulaires, ils initient une série de réactions chimiques connues sous le nom de chaîne de peroxydation lipidique, dans lesquelles un composé portant un électron non apparié réagit avec un autre composé pour produire un électron non apparié, ainsi "les radicaux libres génèrent des radicaux libres" . Ces réactions se déroulent en trois étapes principales : initiation, propagation et terminaison L'un des produits intermédiaires de ces réactions est le malondialdéhyde (MDA), qui se lie aux bases de l'ADN et les détruit. Ce sous-produit a été utilisé par plusieurs scientifiques comme biomarqueur pour surveiller le degré de peroxydation et de détérioration des spermatozoïdes.[280,281]

Le H₂O₂ est considéré comme un inducteur typique de ces réactions dans l'infertilité masculine. .[280]

- Seul SO induit lui-même l'expression de Lcn-2, un facteur cytoprotecteur contre la toxicité radicalaire H₂O₂, et s'associe au superoxyde dismutase 1, 2 et à l'hème oxygénase-1 (HO-1) L'expression de ce dernier est une molécule bien connue pour ses propriétés antioxydantes. Lcn-2 ou lipocaline-2, également connue sous le nom de neutrophile lipocaline associée à la gélatinase (NGAL), est une protéine de 25 kDa, membre de la superfamille des lipocalines, principalement sécrétée par le système immunitaire, en particulier les cellules polymorphonucléaires. Ces derniers constituent 50 à 60 % des globules blancs du sperme et peuvent être activés par différents stimuli comme l'infection et l'inflammation et production jusqu'à 100 fois plus de ROS par rapport aux leucocytes non activés. Dommages causés aux spermatozoïdes par les espèces réactives de l'oxygène produites par ces cellules. **[280,281]**

- Si les spermatozoïdes ont une concentration anormalement élevée de globules blancs (comme dans la leucospermie), ou si le plasma séminal est retiré lors de la préparation des spermatozoïdes pour l'ART, les espèces réactives de l'oxygène produites par ces cellules peuvent endommager les spermatozoïdes. **[280,2281]**

- Nous attribuons une protection des spermatozoïdes contre les ROS par des antioxydants qui capturent les ROS produits par ces globules blancs, évitant ainsi la fragmentation de l'ADN, améliorant la qualité du sperme chez les fumeurs, réduisant les dommages causés par la congélation des spermatozoïdes et améliorant les résultats de la technologie de procréation assistée (ART). Trois systèmes antioxydants distincts jouent des rôles importants et interdépendants dans la fourniture de cette protection chez l'homme : les antioxydants alimentaires, les antioxydants endogènes et les protéines liant les métaux ; regroupés sous le terme bien connu TAC, qui inclut ORAC dans Plusieurs techniques ont été développées pour sa mesure . . . **[280,2281]**

VIII.3. Etudes et variations des biomarqueurs :

On observe des niveaux plus élevés de MDA et des marqueurs de la peroxydation lipidique, et des niveaux plus bas des défenses anti- oxydantes **[280]**

**CHAPITRE IV : LES SYSTEMES DE
DEFENSES ANTIOXYDANTES.**

I. Définition d'un antioxydant :

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défense antioxydant. [282]

Les antioxydants sont définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce dernier et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS. L'organisme réagit donc de façon constante à cette production permanente de radicaux libres. [283,284]

Ils sont capables de piéger les radicaux libres en captant l'électron célibataire, en les transformant en molécules ou en ions stables. [284]

II. Principaux antioxydants :

On distingue deux sources importantes d'antioxydants, l'une est **exogène** et l'autre source est **endogène** qui peut être **enzymatique** ou **non enzymatiques**. [285]

Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme **la 1^{ère} ligne de défense** contre les radicaux en synthétisant des enzymes qui les neutralisent, ces enzymes jouent un rôle très important dans le maintien de la santé. [286]

La deuxième ligne de défense «**piégeurs de radicaux libres**» sont les antioxydants exogènes qui ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. [287]

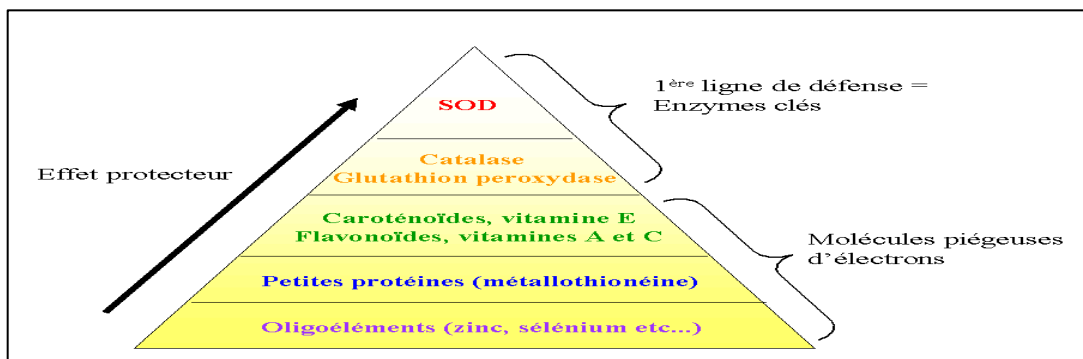


Figure 30 : Pyramide du système de défense anti oxydant.[284]

II.1. Antioxydants endogènes :**II.1.1. Antioxydants enzymatiques :****Tableau 9 : Principaux antioxydants enzymatiques. [285, 286, 288, 289, 290, 291,292,293,294,295]**

Les antioxydants enzymatiques	Propriétés
<p>Superoxyde Dismutase (SOD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ C'est une métalloprotéine. ✓ La première ligne de protection contre les dérivés radicalaires de l'oxygène. ✓ Localisée dans le cytosol et mitochondries. ✓ Le retrait du gène responsable de la production de la superoxyde dismutase chez des souris a été associé à un décès prématuré dû à un manque de défense contre les radicaux libres. ✓ Possédant une activité enzymatique lui permettant de catalyser la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase. $2 \text{O}_2^- + 2 \text{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD}} \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enzyme tétramérique ; composée de quatre sous-unités protéiques, chacune contenant un groupement héminique avec Fe³⁺lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH,H⁺qui lui est liée, cette molécule la protège ainsi d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène. La dissociation des sous-

<p>Catalase (CAT)</p>	<p>unités résulte en une perte de l'activité catalase.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Localisée principalement dans les peroxysomes. ✓ Assure la dismutation de la H₂O₂(généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. $2 \text{ H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{CAT}} 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{O}_2$
<p>Glutathion peroxydase (Gpx)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ une sélénoprotéines ✓ Localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale ✓ Dégradation des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène. $2 \text{ GSH (réduit)} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{GSSG} + 2 \text{ H}_2\text{O}$ $2 \text{ GSH} + \text{R-OOH} \longrightarrow \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O} + \text{R-OH}$ <p>*GSH: γ-glutamyl-cystéinnyl-glycine</p> <p>*GSSG: = 2GSH reliées par un pont disulfure (S-S) le glutathion oxydé</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG). ✓ Utilise le glutathion réduit comme cofacteur. ✓ Constituée de 4 sous-unités contenant chacune un atome de sélénium. Il existe 5 isoformes de cette enzyme variant suivant leur localisation dans l'organisme. ✓ Agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H₂O₂ en H₂O et O₂

II.1.2. Antioxydants non enzymatiques :**Tableau 10 : Principaux antioxydants non enzymatiques. [282,296,297,298]**

Les antioxydants non enzymatiques	Propriétés
Glutathion (GSH)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ C'est un tripeptide. ▪ Son grand pouvoir réducteur lui confère la propriété d'être le cofacteur de la GPX. ▪ Chélateur des métaux de transition et le régénérateur final des vitamines E et C . ▪ Essentielle à la décomposition du H₂O₂ produit de manière continue et à des niveaux physiologiques dans la cellule.
Coenzyme Q10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ C'est un transporteur d'électrons présents dans la chaîne oxydative mitochondriale, les membranes cellulaires, le plasma et les lipoprotéines. ▪ Capable de donner des électrons et permet à cet effet une protection des membranes contre la lipo-péroxydation. ▪ Il assure également un recyclage de la vitamine E, par réduction de la forme oxydée.
La bilirubine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composé hydrophobe résultant de la dégradation de l'hème. ▪ Capable de piéger ROO● et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à lui contre les attaques radicalaires.
Acide urique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produit issu du catabolisme des bases puriques. ▪ Il agit comme un donneur d'électrons capable ainsi de stabiliser les radicaux hydroxyl HO°, peroxyyl ROO°, et l'oxygène singulet.

II.2. Antioxydants exogènes :

II.2.1. Médicaments :

Une source importante d'antioxydants ; **les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-hyperlipoprotéïnémiques, les bêta-bloquants et autres antihypertenseurs** ont été évalués pour leurs propriétés anti-oxydantes.

II.2.2. Antioxydants naturels :

II.2.2.1. Vitamine C (Acide ascorbique) :

- Présenté sous forme de cristaux blancs. Les apports en vitamine C se font principalement par **les fruits frais (kiwi, agrumes, les oranges, les citrons et les fraises)** et par **certains légumes** comme **les tomates, poivrons, brocolis**. [299]
- Antioxydant puissant hydrosoluble il permet de capter **les radicaux superoxydes $O_2^{\bullet-}$, l'oxygène singulet, les espèces réactives d'azote** et les **radicaux hydroxyles ($\bullet OH$)**, grâce à son rôle de **donneur d'électrons** (potentiel redox élevé) pour donner un radical ascorbyl relativement stable qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée. [300,301]
- **Réducteur** capable de limiter la peroxydation lipidique et intervient dans la régénération des autres antioxydants tels que les α -tocophérol. [302]
- Plusieurs études ont rapporté un effet protecteur de l'apport en vitamine C sur l'incidence des cancers, dont ceux de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas. [299]

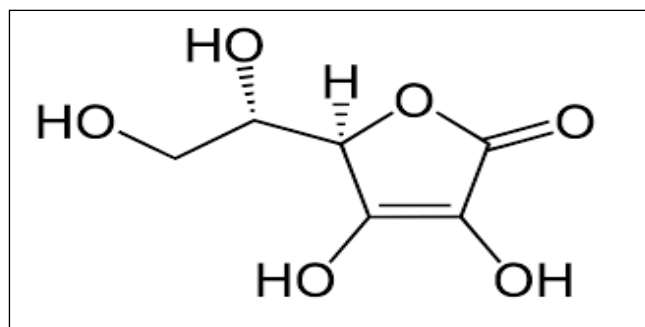


Figure 31 :Structure chimique de la vitamine C.[303]

II.2.2.2. Vitamine E (α -tocophérol) :

- Le principal antioxydant lié à la membrane utilisée par la cellule pour inhiber la peroxydation lipidique. [304]
- **Liposoluble** présente en grande quantité dans les huiles végétales (e.g., l'huile de palme, d'olive et de tournesol).
- Joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. [305]
- Capable de capter les radicaux superoxydes, hydroxyyles ainsi que l'oxygène singulet (O_2). [287]

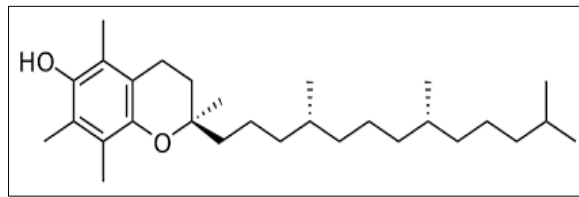


Figure 32 : Structure chimique de la vitamine E. [303]

II.2.2.3. Les oligo-éléments :

Les oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes essentielles dans la défense contre le stress oxydant, parmi ces oligo-éléments on peut citer Cu, Zn, Mn et Se. (Tableau 12)

Tableau 11 : Principaux oligo-éléments [284, 306,307,308, 309,310,311]

Oligo-éléments	Propriétés
Le sélénium (Se)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention de certains cancers. ▪ Protection des cellules et leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des GPx sélénodépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines. ▪ Maintien de l'intégrité membranaire. ▪ Détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb). ▪ Présent dans les aliments riches en protéines animales (viandes, œuf, poissons, lait), dans les céréales et certains fruits secs.
Le zinc (Zn)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un des cofacteurs essentiels de la SOD. ▪ La prise de zinc entraîne à long terme l'induction de protéines antioxydantes telles que la métallothionéine. ▪ protection des groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le Fer, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires. ▪ Rôle important au niveau membranaire en présentant un effet stabilisateur. ▪ Inhibition partielle de la formation des EOA (induites par Fe et Cu).
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un des cofacteurs essentiels de la SOD. ▪ Une concentration trop élevée en Cu pourra donc refléter la présence d'un SO. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux sérique en Cu au cours du processus de vieillissement. ▪ Dans des conditions de carence en Cu, plusieurs

Le cuivre (Cu)	<p>composantes du système antioxydant peuvent être affectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une carence en Cu peut aussi diminuer les activités de certaines enzymes . ▪ Le foie est l'organe central de l'homéostasie du cuivre dans le corps humain, permettant son stockage, sa redistribution et l'excrétion de l'excès dans la bile. Lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydante et favorise la formation des ERO.
-----------------------	---

II.2.2.4.Le β -carotène :

- A une activité **pro vitaminique A**, et **antioxydante** possédant la capacité de capter l'oxygène singulier.[312]
- **Précurseur** de la vitamine A, elle interrompt le processus de la peroxydation lipidique.
- Responsable de la neutralisation d' O_2 , d' O_2^- .D' $ONOO^-$, de radicaux lipidiques et son action se fait dans les milieux lipidiques. Dans les huiles végétales, la vitamine A ne serait efficace qu'en présence de La vitamine E et il existe une étroite collaboration entre ces deux vitamines.
- Agit sur les ROS en formant un radical qui pourra agir comme antioxydant dans la réaction avec un autre radical pour former un non radical, ou sera régénéré en vit A. [313]

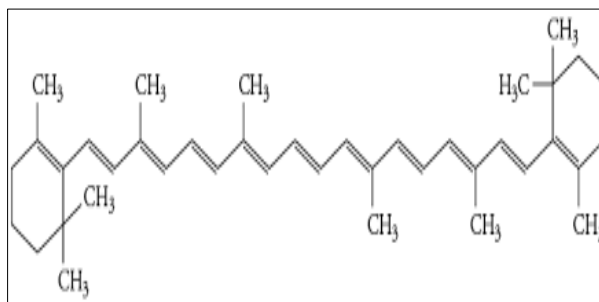


Figure33:Structure chimique de β -carotène. [303]

II.2.2.5. Les polyphénols:

- Selon le nombre et la position du groupement OH se repose la classification qui est représentée par quatre classes majeures : **les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins et les coumarines.**
- Les composés phénoliques (**acides phénoliques, tannins et flavonoïdes**) forment le groupe le plus important.
- Ce sont capables d'agir comme des antioxydants qui peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène.[314]
- Ils interviennent également dans la digestibilité des aliments, dans l'utilisation physiologique des protéines.
- Les antioxydants présents dans le raisin, le thé ou les fruits sont souvent de type phénolique.[315]

- L'efficacité antioxydante des polyphénols est essentiellement due à la facilité avec laquelle un atome d'hydrogène d'un groupe hydroxyle aromatique est cédé à un radical libre.
- Issus du métabolisme secondaire des végétaux et caractérisés par la présence d'un ou plusieurs groupements phénoliques dans leur structure.

II.2.2.5.a. Les flavonoïdes :

- Les composés phénoliques les plus abondants qui sont à l'origine de la coloration **jaune, rouge et orange** des plantes.
- Possèdent une activité antioxydante certaine, ils peuvent inhiber la lipoperoxydation et piéger des ERO.[316]
- Ils peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant par capture directe des espèces réactives de l'oxygène, par chélation de métaux de transition comme le fer, le cuivre ou par inhibition de l'activité de certaines enzymes responsables de la production des espèces réactives de l'oxygène comme la xanthine oxydase.[317]

II.2.2.5.b. Les tanins :

- ✓ Poids moléculaires élevés, ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre imputrescible.

- ✓ Ces molécules présentent de nombreuses **fonctions hydroxyles** et **phénoliques** qui vont leur permettre de se complexer avec de nombreuses macromolécules telles que les protéines. Ils ont également le pouvoir antioxydant en donnant de protons aux radicaux libres lipidiques produits au cours de la peroxydation.[318]
- ✓ Très efficaces pour réduire les ions métalliques et empêcher la peroxydation des lipides.[319]
- ✓ Capables de piéger des espèces radicalaires et de chélater les métaux de transition.
- ✓ Présents dans **le cacao, le café, le thé, le raisin**, etc. [320]

II.2.2.5.c .Les coumarines :

- ✓ Appartenant à la famille **des benzopyrones**. [321]
- ✓ Ils ont des propriétés **photodynamisantes** et caractérisées par une structure cristalline et incolore dans son état normal [321]
- ✓ Ils sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes [321]

II.2.2.5.d .Les phénols :

- ✓ Sont des composés organiques possédant au moins une **fonction carboxylique** et un **hydroxyle phénolique**, comme l'acide rosmarinique, sont fortement antioxydants et anti-inflammatoires et peuvent avoir propriétés des antivirales.[322]
- ✓ Le mécanisme de piégeage des radicaux libres par les polyphénols se fait par le transfert de l'atome d'hydrogène (H-atomtransfer ou HAT). Le radical libre est réduit par transfert de l'atome d'hydrogène de l'antioxydant (ArO-H) vers le radical (R•). [322]

III. Le rôle des antioxydants face au stress oxydatif :

De par leur rôle à neutraliser les radicaux libres, les antioxydants ont donc le pouvoir de diminuer les niveaux de stress oxydatif et, par conséquent, les dommages oxydatifs. Ainsi, ils ont le potentiel de réduire les effets délétères des facteurs oxydants

responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme. Le lien entre les dommages oxydatifs et le développement des maladies chroniques ayant été démontré précédemment, il devient tentant de conclure que les antioxydants ont un rôle crucial à jouer dans l'amélioration du problème grandissant de la gestion des maladies chroniques. [323] par :

** leur action sur la régulation de divers gènes: des systèmes enzymatiques extrêmement complexes assurent la réparation des éventuels dommages oxydatifs au niveau des protéines ou de l'ADN. S'y ajoutent quelques oligoéléments

**leur capacité à réduire l'oxydation des acides gras insaturés et, donc, leur rancissement.[324] : en empêchant l'action de l'oxygène libre (RL) c'est-à-dire qu'ils sont capables d'empêcher auto-oxydation, éviter l'altération du produit au cours de son emploi, stockage compris, par des phénomènes d'oxydations permettre l'emploi de substance intéressantes mais fragiles, acide gras polyinsaturés, huiles végétales insaturée, acide amine soufrés ... ,Inhibe ou retard significativement l'oxydation d'une substance.[325]

IV. Mécanisme d'action des antioxydants face au stress oxydatif:

Dans l'organisme, il existe plusieurs types de molécules à activité anti-oxydante dont les mécanismes d'action sont différents (tableau 13) :

Tableau 12 : Principaux modes d'action de quelques antioxydants [326, 327, 328]

	Nature	mode d'action
Défenses enzymatiques non	- Vitamine E - Vitamine C - Bêta carotène - Ubiquinone, Acide urique,.....	Fixation des métaux de transition/ piégeant les radicaux en captant leur électron célibataire et en les transformant en molécules ou ions stables. Ce type d'antioxydant est appelé piégeur.
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de l'O ₂ ^{•-}
	Catalase	Métabolise le H ₂ O ₂
	Glutathion peroxydase	Réduction de H ₂ O ₂ et les HO ₂ [•]

On distingue, en fait, des antioxydants inhibiteurs des radicaux libres, décomposeurs des peroxydes, désactivateurs des ions métalliques, ou des piègeurs d'oxygènes. En complément de ces mécanismes, l'organisme est en outre capable de réparer ou d'éliminer les molécules endommagées par l'attaque radicalaire [329].

Il ne faut ainsi pas négliger le fait que les antioxydants ont aussi une action sur la régulation de divers gènes et dont nous sommes loin de connaître tous les mécanismes d'action donc il est impossible ici de faire une revue exhaustive de tous les mécanismes d'action de ces antioxydants. [324]

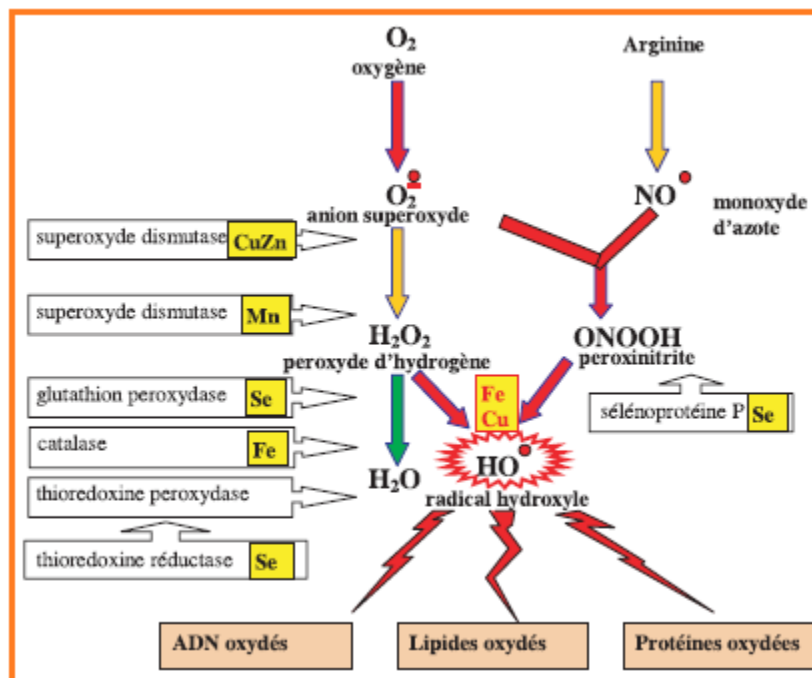


Figure 34 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques [327]

V. Utilisation des antioxydants :

Nous avons vu que le stress oxydant avait un réel impact négatif sur la santé, notamment par la favorisation de la survenue de pathologies telles que l'athérosclérose, le cancer, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives. Ainsi, il est légitime de

penser que si l'on supplémente la population en antioxydants, toutes ces pathologies pourraient tendre à disparaître.[328]

Les antioxydants agissent un peu partout :

- **Sur la peau**, ils participent à la prévention du vieillissement cutané et agissent ainsi contre la fermeté et la formation des rides.
- **Sur le cœur**, ils préservent la souplesse des artères, aident à baisser le taux de mauvais cholestérol et préviennent ainsi le développement de maladies cardiovasculaires.
- **Sur les yeux**, ils empêchent la dégénérescence des cellules et participent ainsi à la prévention de la cataracte.
- **Sur l'organisme**, en préservant la jeunesse des cellules, ils jouent un rôle dans la prévention contre les cancers, les maladies inflammatoires, Parkinson et Alzheimer [330]

VI. Prévention et hygiène de vie :

La récente étude Interheart en 2004 menée sur 52.000 personnes réparties dans les cinq continents du monde entier montre les effets bénéfiques du **concept 0 – 5 – 30**. Le fait de ne pas fumer, de consommer 5 fruits et légumes par jour et de pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes réduit au total de 47 % le risque d'issue fatale chez les patients des maladies cardiaques.

Le chiffre 0 renvoie à **l'éviction de fumée de cigarette** parce qu'elle contient jusqu'à plusieurs milliards d'EOA et les fumeurs présentent un stress oxydant élevé.

Le chiffre 5 renvoie à **manger au moins 5 fruits et légumes** par jour : soit l'équivalent de 600 grammes de ces deux types d'aliments combinés, Un taux élevé d'antioxydants obtenu grâce à une alimentation riche en fruits et légumes réduit le risque relatif de mortalité dans diverses pathologies : cancers, maladies cardiovasculaires, et broncho-pneumopathie....[324]et visera donc essentiellement à prévenir ces maladies, l'alimentation contient un grand nombre d'antioxydants, non seulement les vitamines(E, C, Q, β carotène) et les oligo-éléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse), mais aussi

600 sortes de caroténoïdes, 4 000 polyphénols et flavonoïdes (trouvés dans les choux, le thé, le vin, les céréales, les fruits), des alcaloïdes, des acides organiques, des phytates, des dérivés soufrés de l'ail et de l'oignon, des dérivés indoliques du chou.. [327]

En dehors de la prévention primaire, l'apport d'antioxydants pourra être utile pour éviter les récurrences, stabiliser la tolérance à l'insuline, d'améliorer l'immunité, diminuer la toxicité des médicaments .Toutefois, il faudra se méfier des effets paradoxaux de fortes doses d'antioxydants, car tous deviennent pro-oxydants s'ils sont administrés en excès, Dans tous les cas, l'apport d'antioxydants devra se faire dans la limite des apports recommandés et en préférant un renforcement global des défenses par un apport simultané d'un ensemble d'antioxydants à activité complémentaire, plutôt que l'apport massif d'un seul d'entre eux, Cet apport préventif d'antioxydants nutritionnels a montré ses limites avec plusieurs essais de grande envergure qui se sont avérés négatifs, sans doute à cause d'un apport à des doses excessives de β carotène chez des sujets déjà à fort risque de lésions précancéreuses .Par contre, plusieurs autres études utilisant du sélénium ou un mélange vitamines C et E et sélénium ont permis une réduction du risque de cancers.[327]

Le chiffre 30 renvoie à la pratique **d'une activité physique** régulière mais modérée (marche, vélo de tourisme, danse, ..). Plusieurs travaux ont montré que le sport pratiqué de cette façon permet de renforcer l'immunité mais aussi de stimuler les défenses antioxydantes , inversement, le sport pratiqué en excès est générateur d'un stress oxydant chronique indésirable.

Il est incontestable que c'est par notre alimentation, mais aussi par une hygiène de vie appropriée que nous pourrions bénéficier des effets protecteurs des antioxydants naturels.[324]

VII. Le régime alimentaire méditerranéen :

Les habitudes alimentaires peuvent jouer un rôle clé dans la régulation de l'état redox du plasma humain améliorant la défense contre l'oxydation. Le régime alimentaire méditerranéen est associé à une réduction significative de plusieurs facteurs de risque.

Le régime alimentaire méditerranéen traditionnel est caractérisé par :

- une **consommation élevée** de fruits et légumes, l'huile d'olive comme principale source de graisse, des acides gras insaturés, de noix, de légumineuses et de céréales, poisson,
- une **consommation modérée** avec les repas des produits laitiers, de viande rouge
- un apport adéquat des micronutriments tels que les vitamines C, E et B₁₂; folate , les flavonoïdes, et les carotènes .

Il semble fournir une alimentation équilibrée, adaptée à tous les catégories d'âge et réduit considérablement le risque des **maladies chroniques** : plusieurs études ont prouvé ses rôles:

- **cardioprotecteur** : réduction significative de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires (9%)
- **neuroprotecteur** et protecteurs vis-à-vis d'autres **maladies dégénératives** liées à l'âge : l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer (13%)
- Protecteurs vis-à-vis les **troubles métaboliques**.
- Protecteurs vis-à-vis certains **cancers** : une réduction significative de l'incidence du cancer
- la corrélation entre le RM et la longévité : une réduction significative de la mortalité globale (9%),le RM vise à réduisant le stress oxydatif quotidien, augmentant les niveaux d'antioxydants endogènes et exogènes, améliorant l'immunité et le maintien d'un état de santé [331].

Partie pratique



PARTIE PRATIQUE

Introduction :

Nous nous sommes rapprochés dans la première partie au terme de stress oxydant, ses causes et ses conséquences, les acteurs impliqués, les antioxydants et l'hygiène de vie.

Dans cette seconde partie, nous avons voulu nous rapprocher encore de la réalité de ce déséquilibre en Algérie à l'aide d'une étude effectuée sous forme d'une enquête auprès des médecins, ainsi que des personnes de la population générale. Nous illustrons ci-après la méthodologie adoptée de notre travail, les résultats obtenus et les conclusions tirées de cette étude.

L'objectif de notre enquête sera donc de :

- Évaluer la perception générale du stress oxydant parmi la population et les médecins.
- Déterminer le niveau de connaissance des effets du stress oxydant sur la santé.
- Identifier les facteurs de risque associés au stress oxydant.
- Évaluer les stratégies de prévention et de gestion du stress oxydant
- Recueillir des données sur l'impact du stress oxydant sur la qualité de vie.
- Examiner les opinions et les attentes des médecins concernant le stress oxydant.

I. Matériels et méthode :

Cette enquête a été réalisée par le biais de Google forms (voir annexe I), que nous avons établie nous-mêmes en se basant sur les principaux buts de notre étude, les questions auxquelles elle devra y répondre, ainsi que plusieurs références bibliographiques que nous avons mentionnées sur notre manuscrit.

Nous avons diffusé nos questionnaires en ligne, ils ont été remplis par les médecins, et par des personnes de la population générale.

I.1. type d'enquête :

Nous avons réalisé une étude transversale observationnelle. Les questionnaires remplis ont été traités avec Microsoft Excel 2013.

I.2. Taille et composition de l'échantillon :

Notre échantillon compte : **64 médecins** ainsi que **131** personnes de la population générale.

PARTIE PRATIQUE

I.2. 1. Les médecins :

Représentent les professionnels de la santé dont le rôle principal est de diagnostiquer les maladies et prescrire les médicaments les plus appropriés à l'état du malade, ils sont le pilier du système de soin.

Ce volet nous a permis de déterminer le rôle du médecin dans la mise en évidence du stress oxydant et la conduite à tenir et éventuellement dans la prévention et l'instauration d'une bonne hygiène de vie.

I.2. 2. La population :

Sont des personnes des deux sexes et de différentes tranches d'âge, différents niveaux (social et intellectuel), qui ont ou pas d'information sur le stress oxydant, et qui peuvent ou non présenter ses symptômes.

Cela nous a permis de réaliser cette enquête, de déterminer la prévalence du stress oxydatif, sa fréquence, les facteurs enclenchant, les causes et les conséquences, et enfin le niveau de conscience de notre population face à cet état.

I.3. Période de la réalisation de l'enquête :

L'enquête a duré un mois : du 25 mai 2023 à 25 juin 2023.

I.4. Contraintes et difficultés :

- Temps et ressources limités.
- Manque de connaissances des participants.
- Difficulté d'accès à la population générale.
- Difficulté d'accès aux médecins.
- Consentement éclairé.

Résultats et Discussions



II. Résultats et discussions :

II.1. Résultats et discussions de l'enquête auprès de la population :

Nous avons recensé **131** réponses en touchant aux différentes catégories d'âge pour les deux sexes, de différents niveaux d'étude.

I.1.1-Profil informateur :

➤ Répartition selon le sexe :

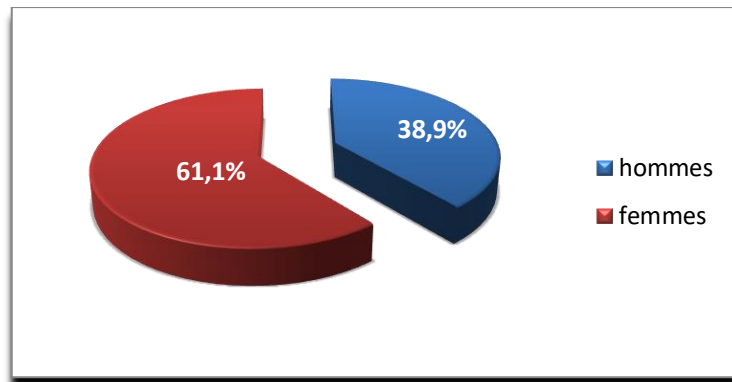


Figure 35 : La répartition selon le sexe.

Sur les **131** réponses recueillies, il y avait **38,9 %** hommes et **61.1%** femmes. On observe que le sexe féminin est dominant dans notre échantillon.

➤ Répartition selon l'âge, le niveau d'étude et l'atteinte d'une maladie Chronique ou non :

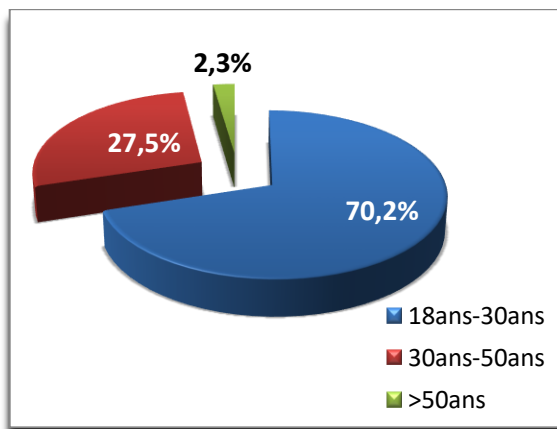


Figure 36 : Répartition selon la tranche d'âge

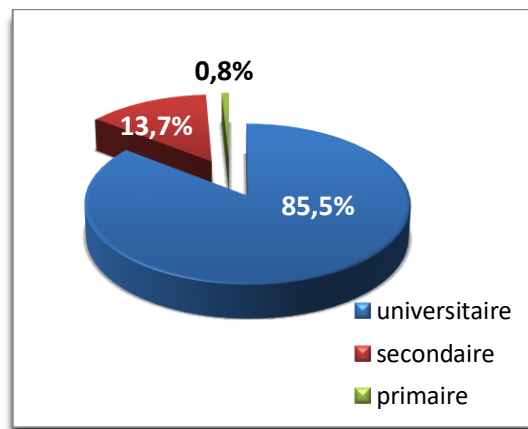


Figure 37 : Répartition selon le niveau d'étude

PARTIE PRATIQUE

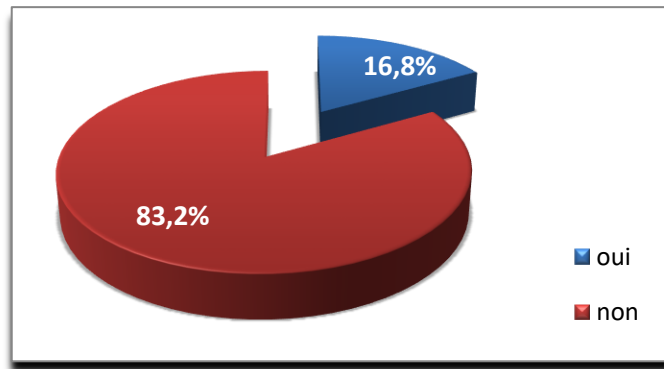


Figure 38: Atteinte ou pas d'une maladie chronique

L'enquête sur le stress oxydant révèle que son incidence est présente dans toutes les tranches d'âge, avec une prédominance chez les personnes âgées de **18 à 30 ans (70,2%)**. Parmi la population étudiée, la grande majorité de ceux qui ont des informations sur stress oxydant sont des universitaires (**85,5%**). Ce pourcentage élevés est en corrélation directe avec la tranche d'âge de **18 à 30 ans** et qui sont rarement atteints des maladies chroniques : la grande majorité des personnes interrogées, **83,2%** déclarent non atteints d'une maladie chronique.

I.1.b-L'informateur et le stress oxydant :

➤ **Les individus ayant entendu parler du stress oxydant et le domaine d'étude :**

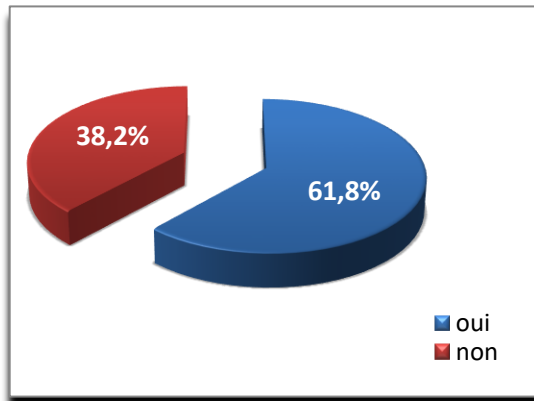


Figure 39 : Pourcentage des personnes ayant ou non entendu parler du stress oxydant

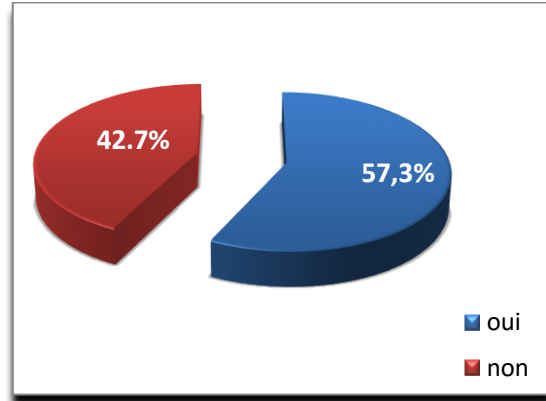


Figure 40 : Pourcentage des personnes faisant ou non partie du domaine médical

Ces résultats mettent en évidence une certaine familiarité avec le stress oxydant.

Un pourcentage non négligeable des répondants (**38.2%**) n'en aient pas encore entendu parler. Ce chiffre concorde bien avec le taux des individus qui ne sont pas du domaine médical.(**42.7%**)

Ces résultats soulignent l'importance de sensibiliser davantage la population au stress oxydant, en particulier ceux qui ne sont pas du domaine médical, afin de promouvoir une meilleure compréhension de cet état de déséquilibre et d'encourager une prise de conscience générale de ses effets sur la santé.

➤ **Définition du stress oxydant**

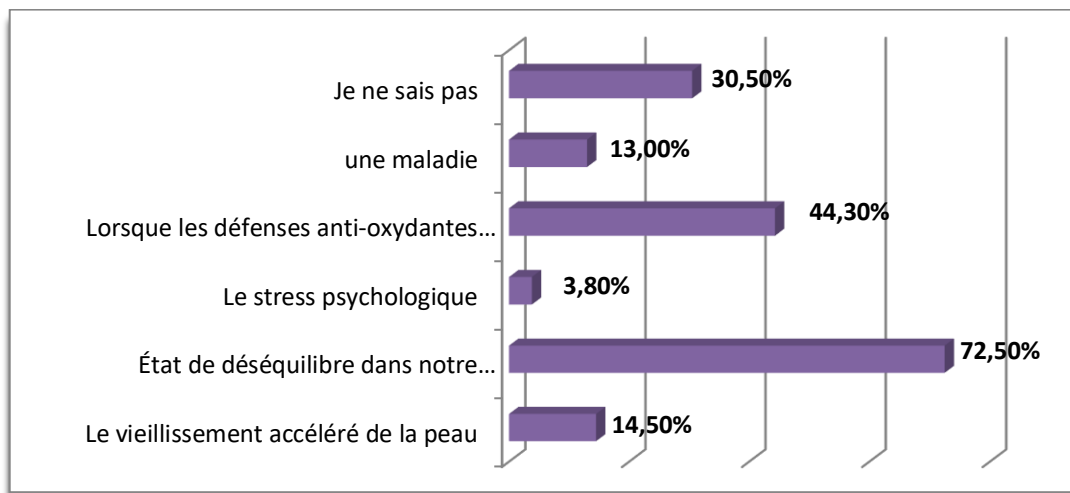


Figure 41 : Définition du stress oxydant selon la population.

Les résultats de cette enquête sur le stress oxydant révèlent différentes perceptions et compréhensions de ce phénomène au sein de la population interrogée. Ceci pourrait être expliqué par :

- Manque de connaissances : Certains participants peuvent avoir une compréhension limitée du stress oxydant en raison de manque de connaissances sur le sujet. Cela peut expliquer pourquoi **30,5%** des personnes interrogées ont déclaré ne pas savoir ce qu'est le stress oxydant.
- Influence des médias et de la culture populaire : qui peuvent jouer un rôle dans la perception et la compréhension du stress oxydant. Selon **14,5%** des personnes interrogées le stress oxydant est synonyme " de vieillissement accéléré de la peau" Cette perception semble être fausse car selon Barry Halliwell : Les RL ne provoquent probablement pas le vieillissement (ils pourraient peut-être expliquer certaines caractéristiques du vieillissement, comme le vieillissement cutanés).[332]
- Conscience du déséquilibre corporel: **72,5%** des personnes reconnaissent que le stress oxydant est lié à un déséquilibre des niveaux d'antioxydants et de radicaux libres dans le corps. Ceci est concordant avec la notion donnée par Sies de stress oxydant comme étant l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées, suite à un déséquilibre dans la balance pro-oxydants et antioxydants. [60,64]

PARTIE PRATIQUE

- Lien avec le stress psychologique : une minorité de **3,8%** qui pensent que le stress oxydant est un stress psychologique" ce qui n'est pas le cas du stress psychologique peut être un facteur majeur contribuant à l'oxydation et au déséquilibre dans le corps mais n'est pas le synonyme du stress oxydant.
- Connaissance des défenses anti-oxydantes : La définition donnée par **44,3%** selon lesquelles le stress oxydant survient "lorsque les défenses anti-oxydantes sont en dessous de la norme" reflète une compréhension plus spécifique du stress oxydant. Ces personnes sont conscientes que les antioxydants jouent un rôle clé dans la neutralisation des radicaux libres et que leur diminution peut entraîner ce cas.
- Perception du stress oxydant comme une maladie : une interprétation erronée de ce phénomène est donnée par 13% de la population étudiée. Il est important de noter que le « stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses » [60]

➤ Danger de stress oxydant et les maladies associées :

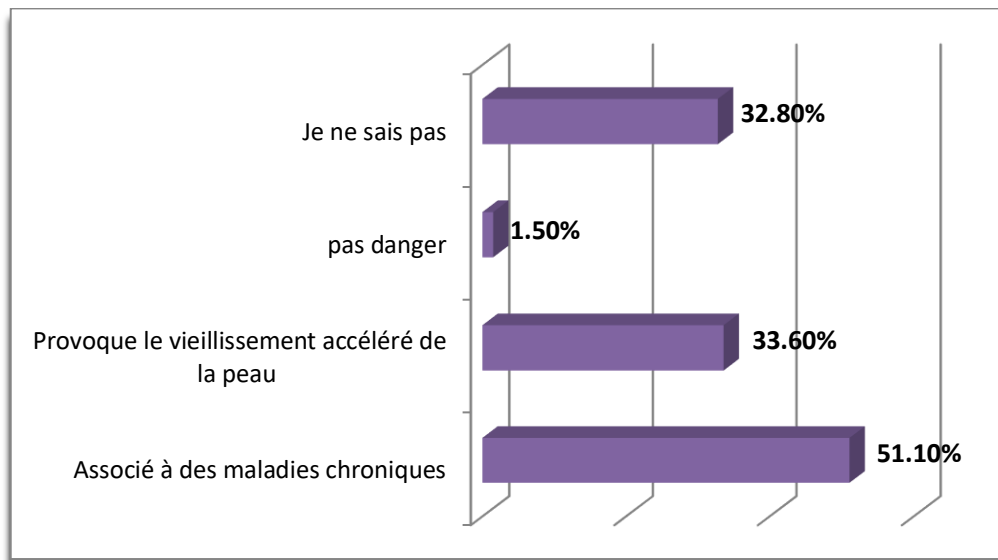


Figure 42 : le niveau de danger de stress oxydant.

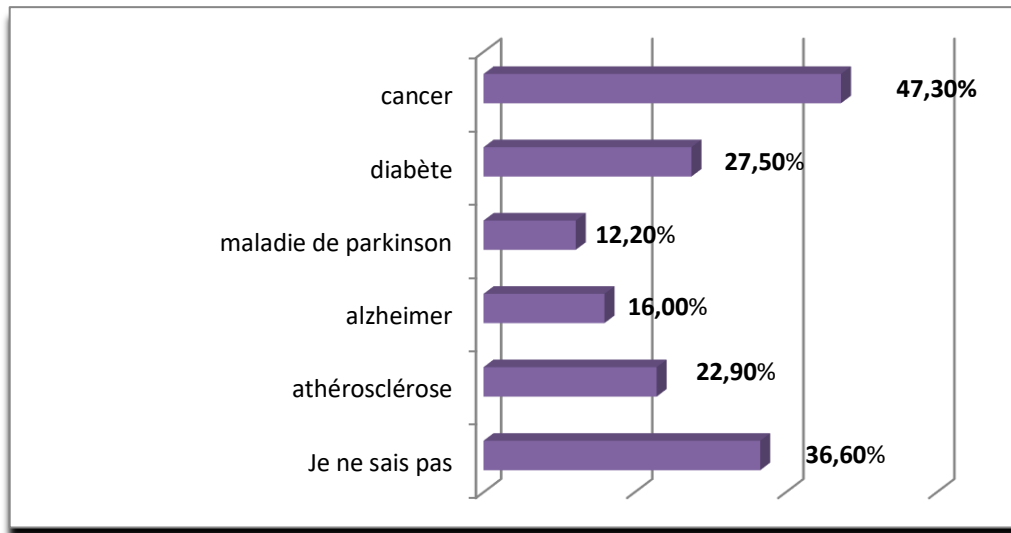


Figure 43:Répartition des associations entre le stress oxydant et différentes maladies chroniques selon la population.

Environ **51,10%** des personnes interrogées associent le stress oxydant aux maladies chroniques. Cette réponse suggère que ces individus reconnaissent le rôle potentiellement néfaste du stress oxydatif.

« Le stress oxydant qui est potentiellement impliqué dans le développement des pathologies telles que maladies cardio-vasculaires et neurodégénératives, cancer, diabète, et asthme, ... »[282]. Cela peut indiquer une prise de conscience de la relation entre ce phénomène et les problèmes de santé à long terme.

Par contre une partie des personnes interrogées n'est pas consciente du danger du stress oxydant. Cela souligne le besoin d'une sensibilisation accrue sur le sujet, afin d'informer davantage la population sur les mécanismes du stress oxydant et ses implications pour la santé.

En ce qui concerne les maladies spécifiques associées au stress oxydant, Il convient de noter que **36,6%** des personnes interrogées ont indiqué ne pas savoir quelle maladie y était associée. Cette réponse met en évidence un manque de connaissance spécifique quant aux pathologies liées à cet état de déséquilibre. Il est crucial de fournir des informations claires et précises sur les maladies associées au stress oxydant afin de sensibiliser davantage la population à ces risques potentiels.

Les résultats montrent également différentes associations perçues par les personnes interrogées.**47, 3%** des personnes trouvent une relation entre le stress oxydant et le

PARTIE PRATIQUE

cancer, tandis que **27,5%** l'ont associé au diabète. D'autres associations sont perçues par des faibles pourcentages tels que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'athérosclérose.

➤ La prévalence des symptômes du stress oxydant et le recours aux médecins pour ces symptômes :

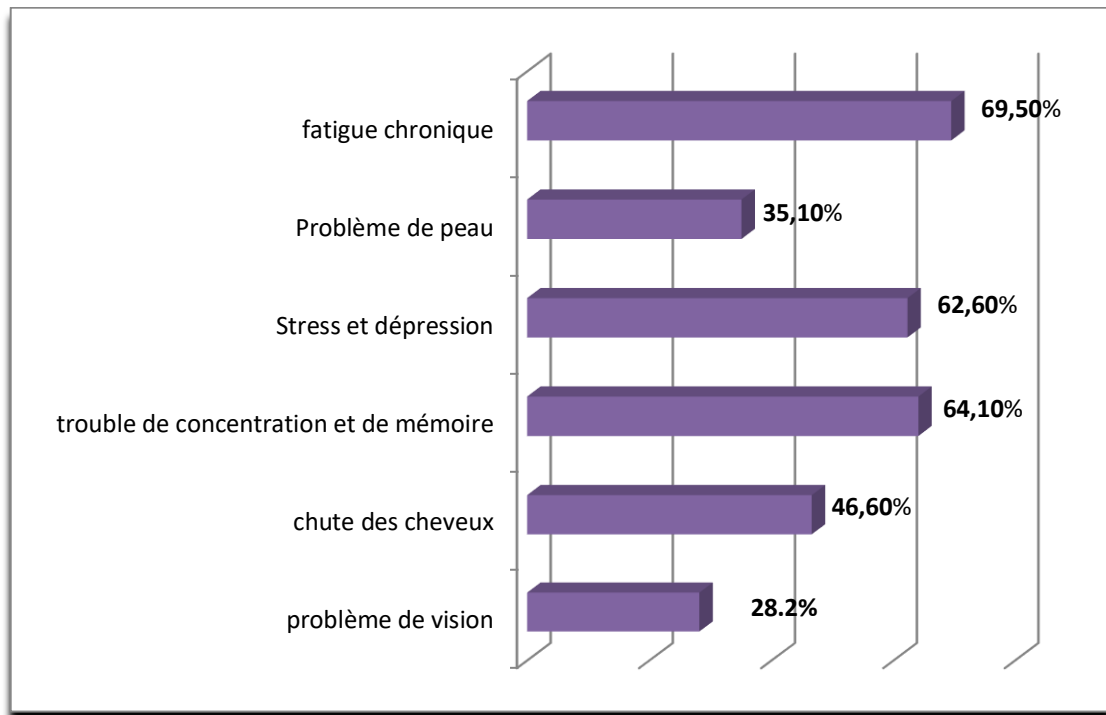


Figure 44: la prévalence des symptômes du stress oxydant dans la population.

Une grande proportion (**69,5%**) a déclaré souffrir de fatigue chronique. La fatigue chronique peut être un symptôme courant du stress oxydant, elle peut être le résultat de l'accumulation de stress oxydant dans l'organisme.

« La fatigue chronique est largement associée à des niveaux élevés de stress oxydant » [334]

Le stress et la dépression étaient également des symptômes fréquemment mentionnés, avec **62,6%** des participants indiquant en souffrir. Il est bien clair que le stress oxydant peut avoir un impact négatif sur la santé mentale, notamment lorsque les niveaux de stress et de dépression sont élevés.

« Le stress oxydatif est corrélé à la pathogenèse et progression de la dépression » [335]

PARTIE PRATIQUE

Aussi, des troubles de concentration et de mémoire ont été mentionnés par **64,1 %**. Le stress oxydant peut affecter le fonctionnement normal du cerveau et contribuer à des problèmes cognitifs tels que des difficultés de concentration et de mémoire.

Enfin, **28,2%** des participants ont signalé des problèmes de vision. En effet le stress oxydant peut également affecter les yeux en causant des dommages aux tissus oculaires, ce qui peut entraîner des problèmes de vision.

« De nombreuses affections humaines incluent donc un stress oxydant. Dans plusieurs maladies graves le stress oxydant est le facteur déclenchant originel. C'est le cas des cancers, des pathologies oculaires... »[62]

En revanche, il faut noter que ces symptômes ne sont pas spécifiques à l'état de stress uniquement.

- **Recours aux médecins pour des symptômes du stress oxydant :**

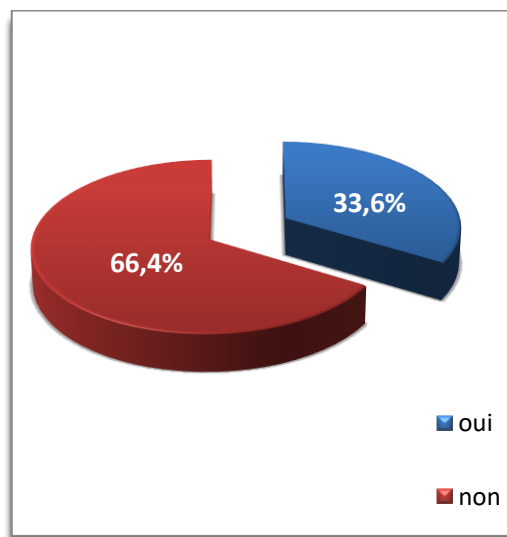


Figure 45 : Recours aux médecins pour des symptômes du stress oxydant.

66,4%, ont déclaré ne pas avoir consulté un médecin pour ces symptômes. Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs tels que le manque de temps, le coût des consultations médicales ou encore la croyance que les symptômes sont temporaires et ne nécessitent pas une attention médicale immédiate.

➤ **Prévalence du bilan biologique sur le stress oxydant :**

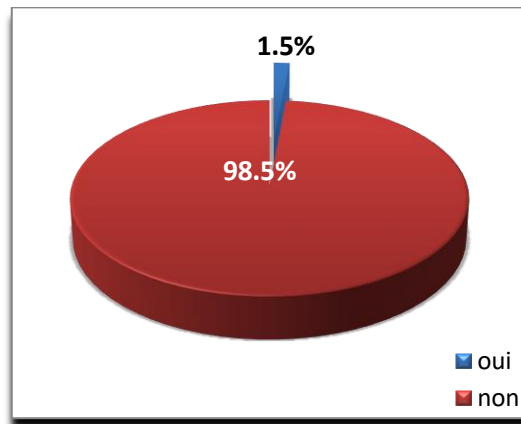


Figure 46:Prévalence du bilan biologique sur le stress oxydant dans la population

En ce qui concerne le bilan biologique qui permet d’avoir une vue d’ensemble du stress oxydatif du patient ainsi sur les lésions potentielles qui y sont associées.

Il est très important de noter qu’un taux très faible représenté par **1.5 %** des participants qui ont affirmé avoir déjà réaliser un bilan sur le stress oxydant, Ceci peut-être expliqué par :

- Le manque de sensibilisation en ce qui concerne la nécessité de connaître le profil oxydatif de la part des professionnels de santé et des individus.
- La confusion de diagnostiquer cet état avec d’autres états ou d’autres pathologies par certains professionnels de la santé.
- Difficultés de la faisabilité de plusieurs paramètres biologiques.
- Le cout cher des bilans oxydatifs qui ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

➤ **Les raisons de consommation des antioxydants par la population :**

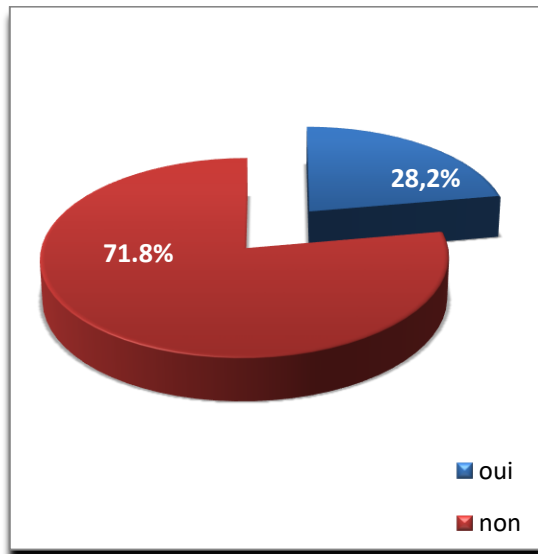


Figure 47:Prévalence de la consommation des antioxydants en automédication dans la population

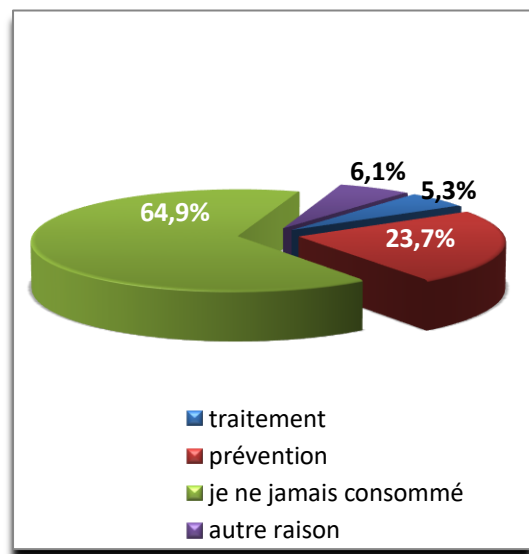


Figure 48:les raisons motivant la consommation d'antioxydants en automédication

- La majorité des personnes interrogées, soit **71.8%** de l'échantillon, ont déclaré ne pas avoir consommé des antioxydants en automédication. D'autre part, **23.7%** des participants ont indiqué avoir utilisé des antioxydants en automédication dans un but de prévention, par croyance qu'un antioxydant est un moyen de protéger la santé et prévenir l'apparition de problèmes liés au stress oxydant.
- Près des deux tiers des personnes interrogées **64.9%** ont affirmé n'avoir jamais consommé d'antioxydants en automédication, Ceci reste loin de la réalité et probablement dû à la méconnaissance de certains éléments antioxydants tels que : la vitamine c et le zinc qui ont été largement consommés durant la période du covid-19.
- Parmi les raisons citées incitant la consommation d'antioxydants en automédication, **5.3%** des personnes ont déclaré le faire dans un but de curatif. Cela suggère que ces individus avaient une condition médicale spécifique qu'ils espéraient traiter ou améliorer grâce aux antioxydants.

PARTIE PRATIQUE

- Enfin, **6.1%** des participants ont mentionné une autre raison pour leur consommation d'antioxydants en automédication. Ces raisons supplémentaires pourraient inclure des motivations personnelles pour gérer leur bien-être, telles que l'amélioration de l'apparence physique, l'augmentation du tonus ou la recherche d'un effet anti-âge.

N-B « Des observations montrent la nécessité de connaître le statut sanguin en antioxydants d'un sujet avant de lui conseiller une supplémentation en antioxydants »[60]

➤ L'hygiène de vie de la population interrogée :

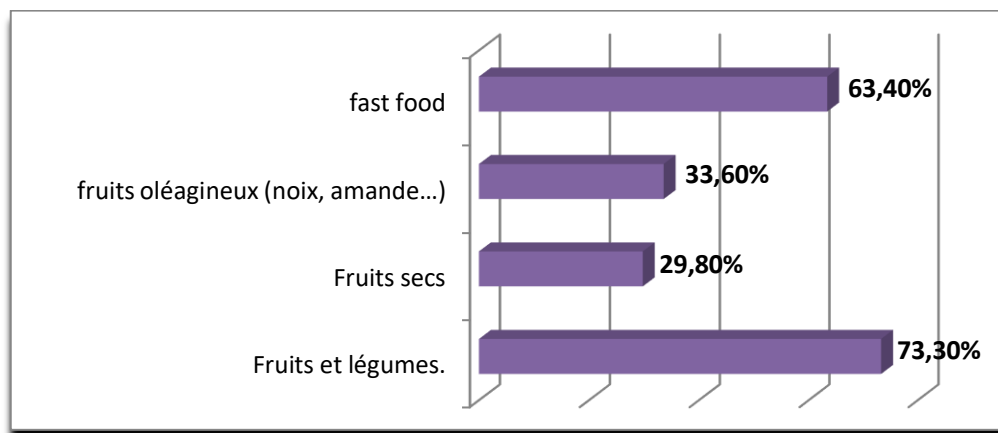


Figure 49 : Diversité des choix alimentaires au sein de l'échantillon interrogé.

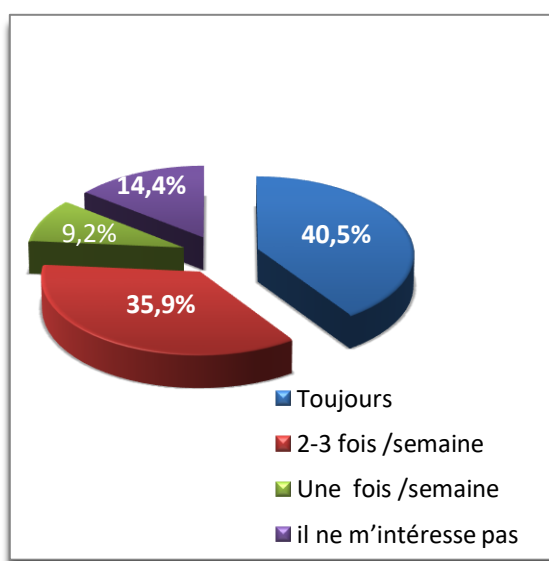


Figure 50:Fréquence de consommation des fruits et des légumes dans la population.

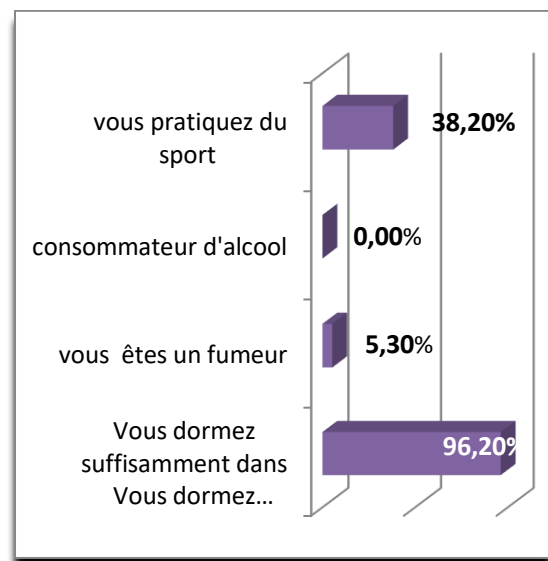


Figure 51:Mode de vie de la population interrogée.

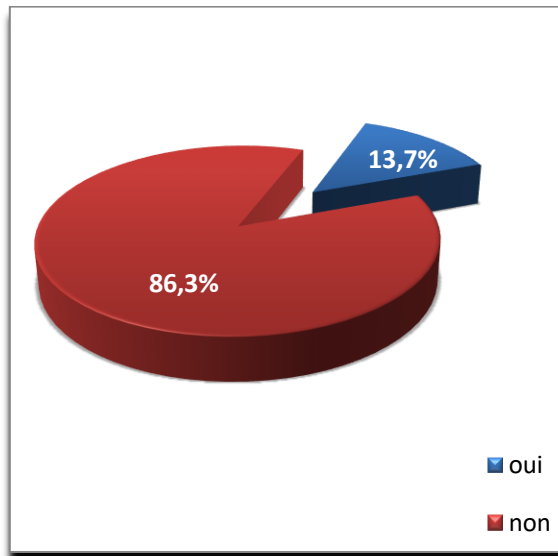


Figure 52: Répartition des participants en fonction de la pratique d'une activité sportive intense

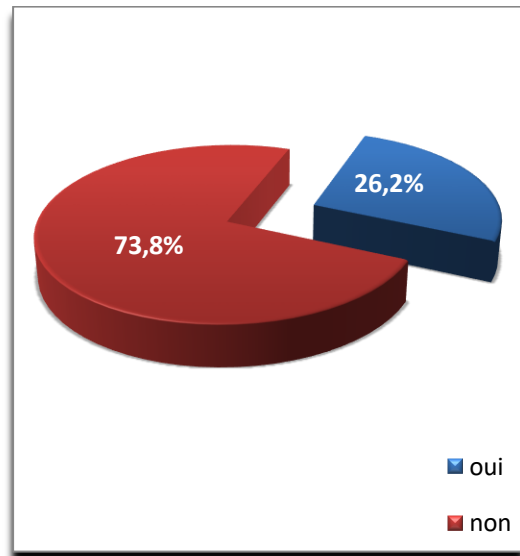


Figure 53: Répartition des participants selon leur régime alimentaire

Les résultats de cette enquête auprès de la population révèlent plusieurs éléments liés à l'hygiène de vie des participants. Examinons les différentes données :

- **Alimentation :**

73,3% des personnes interrogées indiquent que leur alimentation est principalement basée sur les fruits et légumes. Cela suggère que la majorité des participants ont adopté une alimentation riche en antioxydants naturels, ce qui peut contribuer à réduire le stress oxydant.

29,8% des participants incluent les fruits secs dans leur régime alimentaire, ce qui peut également apporter des antioxydants bénéfiques.

De plus, **33,6%** des répondants consomment fréquemment des fruits oléagineux comme les noix ou les amandes, qui sont également riches en antioxydants.

Cependant, une proportion significative de **63,4%** déclare se nourrir régulièrement de fast-food, ce qui peut avoir un impact négatif sur la balance pro-oxydants et antioxydants. Les aliments transformés et riches en gras saturés peuvent favoriser le stress oxydant dans l'organisme ce qui justifie la forte prévalence des symptômes de stress oxydant.

PARTIE PRATIQUE

« Toutes les études montrent qu'un taux élevé d'antioxydants obtenu grâce à une alimentation riche en fruits et légumes réduit le risque relatif de mortalité dans diverses pathologies : cancers, maladies cardiovasculaires, et bronchopneumopathie par exemple »[60].

- **Sommeil :**

96,2% des participants déclarent dormir suffisamment la nuit, respectant une durée de sommeil recommandée de 6 à 8 heures. Un sommeil adéquat peut aider à réduire le stress oxydant dans l'organisme.

- **Tabagisme et consommation d'alcool :**

Seulement **5,3%** des participants admettent être fumeurs, le tabagisme est fortement associé à une augmentation du stress oxydant.

Aucun des participants ne déclare être consommateur de boissons alcooliques (**0%**), ce qui élimine un facteur de stress oxydant supplémentaire.

« La fumée de cigarette contient jusqu'à plusieurs milliards d'EOA et les fumeurs présentent un stress oxydant élevé » [60]

- **Activité physique :**

38,2% des participants affirment pratiquer régulièrement une activité sportive, ce qui peut contribuer à réduire le stress oxydant dans le corps.

« Une activité physique régulière mais modérée (marche, vélo de tourisme, danse, ..). Plusieurs travaux ont montré que le sport pratiqué de cette façon permet de renforcer l'immunité mais aussi de stimuler les défenses anti-oxydantes »[60]

Une activité physique intense régulièrement est pratiquée par **13,7%** de l'échantillon. Contrairement au sport modéré, le sport intense est une des causes de l'apparition de l'état oxydatif.

« Le sport pratiqué en excès est générateur d'un stress oxydant chronique indésirable »[60,333]

- **Régime équilibré :**

Selon les résultats de l'enquête, soit **73,8%** indiquent ne pas suivre un régime équilibré, ce qui peut augmenter le stress oxydant dans l'organisme.

➤ **l'origine de l'information sur le stress oxydant :**

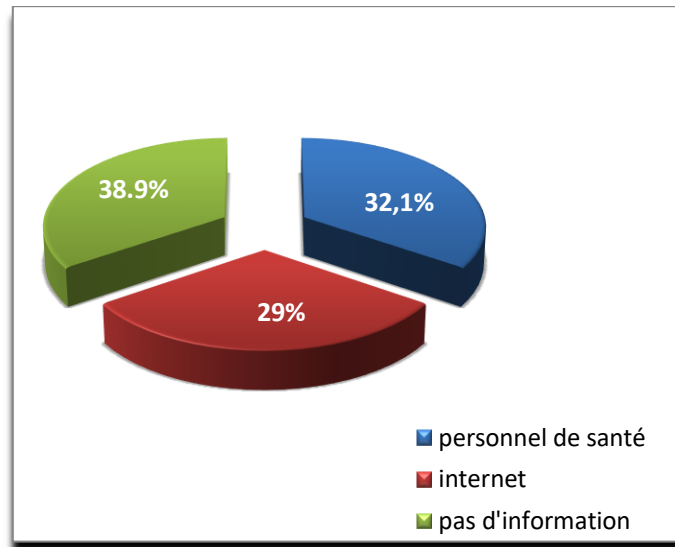


Figure 54 : l'origine de l'information sur le stress oxydant

Selon **29%** de la population interrogée déclarent avoir obtenu des informations sur le stress oxydant par le biais de l'Internet. Ceci est encourageant et suggère que ces individus utilisent activement les ressources en ligne pour se renseigner sur ce sujet spécifique. Les informations disponibles sur net peuvent provenir de diverses sources : articles scientifiques, sites Web médicaux ou blogs spécialisés.

32,1% ont indiqué que leur source d'information principale sur le stress oxydant était le personnel de santé. Ceci permet de mettre le point sur le rôle crucial que jouent les professionnels de la santé dans la sensibilisation et l'éducation du public sur ce sujet .leurs conseils peuvent contribuer à fournir des informations précises et fiables aux individus qui cherchent à comprendre le stress oxydant et ses implications pour la santé.

38,9% de notre échantillon déclarent ne pas avoir d'informations sur le stress oxydant. Cela souligne la nécessité de renforcer les efforts de sensibilisation dans ce domaine. Il existe peut-être un manque de diffusion d'informations sur le stress oxydant, ce qui peut conduire à un manque de connaissances générales parmi la population étudiée. Des stratégies de sensibilisation supplémentaires pourraient être mises en place pour atteindre ces individus et leur fournir des informations essentielles sur ce sujet.

PARTIE PRATIQUE

I.2. Résultats de l'enquête auprès des médecins:

Nous avons recensé **64** réponses en touchant aux différentes spécialités.

I.2.a-Profil de l'informateur :

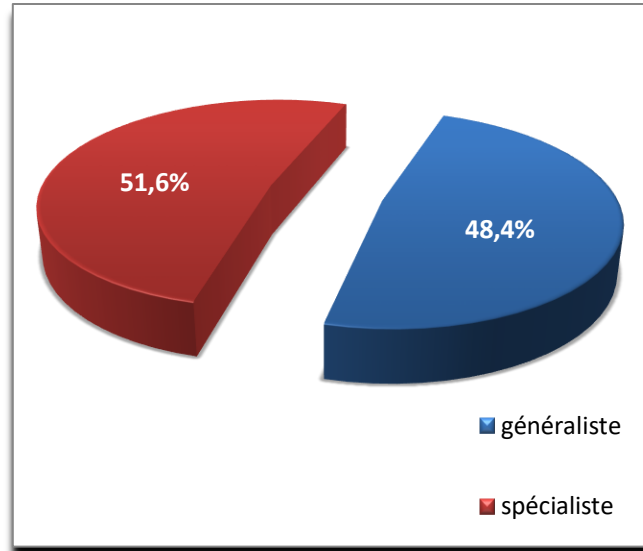


Figure 55 : Répartition des participants en médecins généralistes et spécialistes

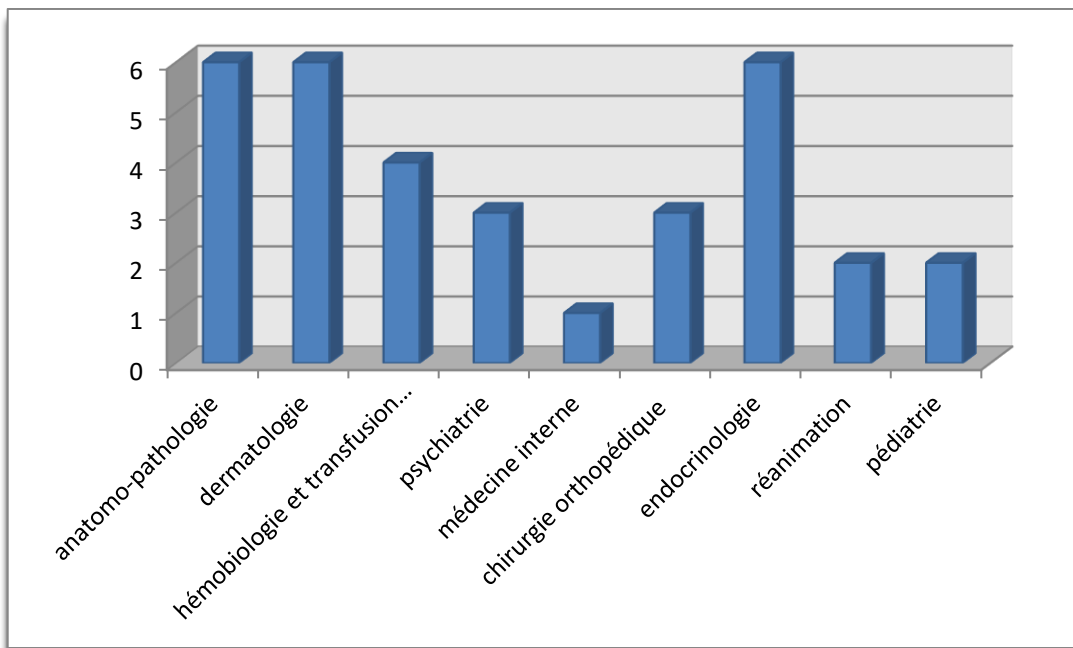


Figure 56: Répartition des médecins spécialistes en fonction de leur spécialité

Parmi les **64** participants, **48.4%** (soit **31** médecins) sont des généralistes, et **51.6%** (soit **33** médecins) sont des spécialistes.

PARTIE PRATIQUE

Les spécialités médicales les plus représentées parmi les médecins interrogés sont l'anatomo-pathologie, endocrinologie et la dermatologie, chacune comptant **6** spécialistes (**18.2%** chacune). Ensuite, l'hémobiologie et la transfusion sanguine sont représentées par **4** médecins spécialistes (**12.2%**). La psychiatrie compte **3** spécialistes (**9.1%**), tout comme la chirurgie orthopédique. La réanimation et la pédiatrie sont représentées chacune par **2** médecins (soit **6.1%** des médecins spécialistes). Enfin, La médecine interne est représentée par **1** médecin spécialiste (**3%** des médecins spécialistes).

I.2.b-L'informateur et le stress oxydant :

➤ Le stress oxydant et son association avec les maladies chroniques :

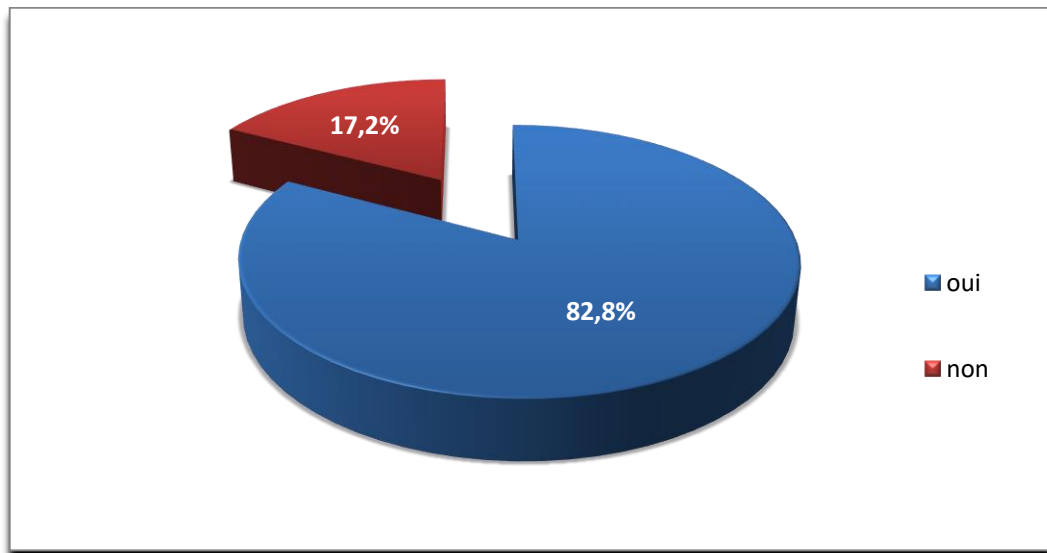


Figure 57: Prévalence du stress oxydant selon les médecins enquêtés

Les résultats de cette enquête sur le stress oxydant auprès des médecins sont intéressants et révèlent plusieurs points importants.

- Tout d'abord, il est significatif que la grande majorité des médecins interrogés, soit **82,8%**, aient déclaré recevoir régulièrement des patients souffrant d'un état de stress oxydant. Cela suggère que le stress oxydant est un problème répandu et préoccupant dans la population.
- D'autre part, **17,2%** des médecins ont répondu ne pas avoir reçu de patients souffrants de stress oxydant pour plusieurs raisons : il est possible que ces médecins ne soient pas confrontés fréquemment à des patients présentant des

PARTIE PRATIQUE

symptômes spécifiques liés au stress oxydant, ou qu'ils ne les reconnaissent pas comme tels. Il est également possible que ces médecins n'accordent pas une attention particulière au stress oxydant ou qu'ils ne le considèrent pas comme un facteur significatif dans le contexte des maladies chroniques.

➤ Diversité des raisons de consultation des patients auprès des médecins :

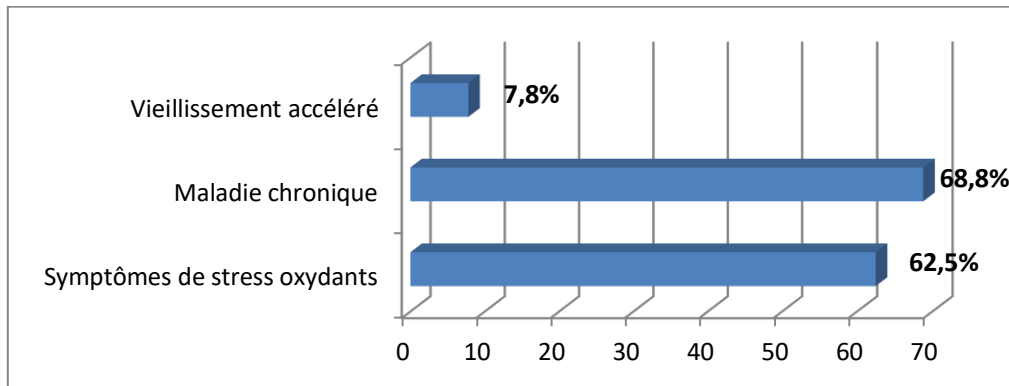


Figure 58: Diversité des motifs de consultation des patients auprès des médecins.

- Les motifs de consultation des patients auprès des médecins dans le cadre du stress oxydant sont également révélateurs. Parmi les répondants, **7,8%** ont indiqué que les patients les consultaient en raison d'un vieillissement accéléré. Cela suggère que certains patients sont conscients des effets du stress oxydant sur le vieillissement et cherchent des solutions médicales pour atténuer ses effets.
- La maladie chronique a été identifiée comme la principale raison de consultation, avec **68,8%**. Cela suggère que le stress oxydant est hautement impliqué dans le développement et l'aggravation des maladies chroniques, ce qui souligne l'importance de comprendre et de traiter ce facteur de stress oxydant dans la gestion des maladies chroniques.

➤ **Conscience des médecins sur l'importance du stress oxydant dans les maladies chroniques :**

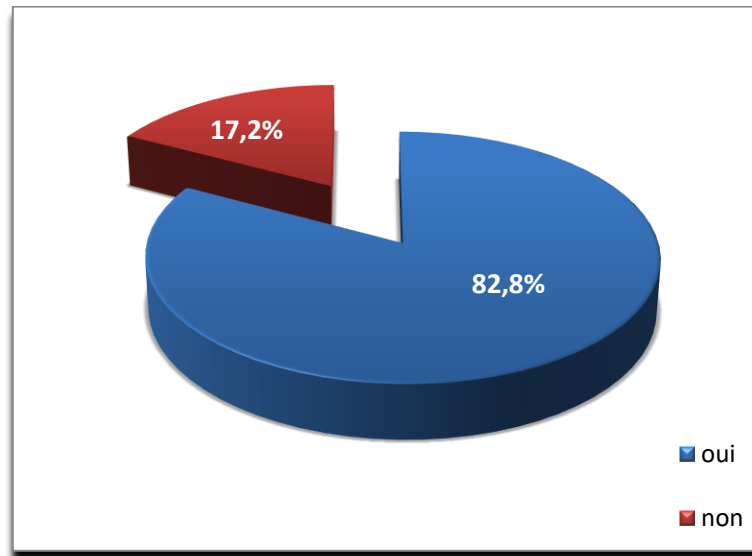


Figure 59: Conscience des médecins sur l'importance du stress oxydant dans les maladies chroniques

La majorité des médecins (**82,8%**) étaient conscients de l'importance du stress oxydant dans le contexte des maladies chroniques. Cela suggère que la communauté médicale reconnaît généralement les dommages du stress oxydant sur la santé et son importance dans la prise en charge des maladies chroniques.

Cependant, il est préoccupant de constater que **17,2%** des médecins ont répondu ne pas prendre en compte le stress oxydant dans le cadre de leur approche envers les maladies chroniques. Cela souligne un écart de connaissances ou de sensibilisation chez certains professionnels de la santé, ce qui peut limiter l'efficacité de la prise en charge des maladies chroniques chez ces patients.

➤ **La prise en charge de stress oxydant :**

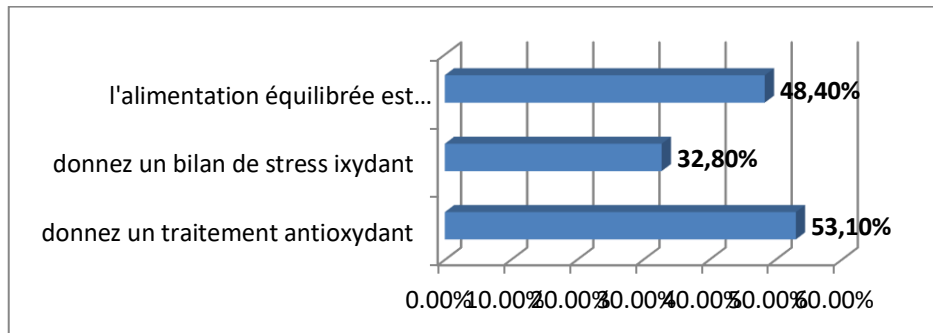


Figure 60: Préférences des médecins concernant les approches thérapeutiques : traitement antioxydant, bilan de stress oxydant et alimentation équilibrée.

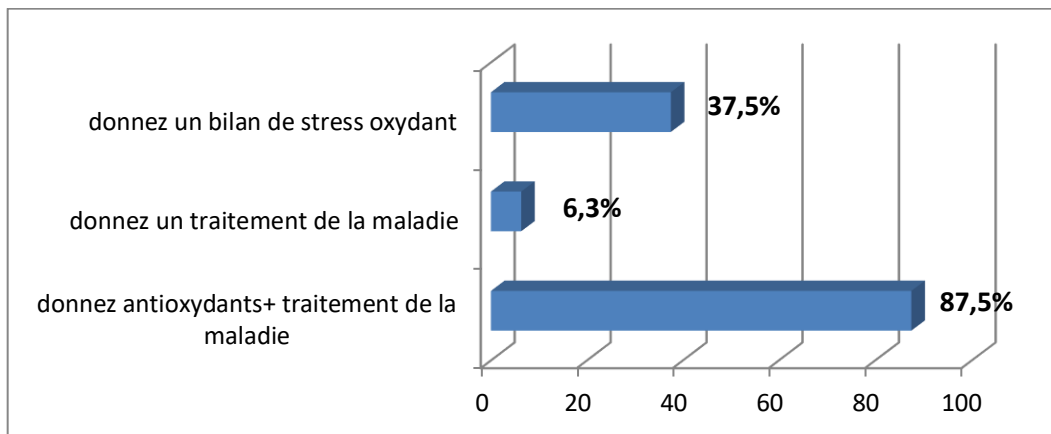


Figure 61: Prise en charge une maladie chronique associée à des symptômes de stress oxydant par les médecins interrogés.

- Évaluation du bilan de stress oxydant : Parmi les 64 médecins interrogés, **37,5%** ont souligné l'importance d'évaluer le bilan de stress oxydant chez les patients atteints des maladies chronique. Cela suggère que ces médecins reconnaissent le lien entre le stress oxydant et certaines maladies et souhaitent évaluer spécifiquement ce paramètre chez les patients concernés.
- Seul le profil de stress oxydatif permet d'évaluer, suivre et piloter l'équilibre stress oxydatif/antioxydants. C'est un véritable « tableau de bord » notamment dans la progression de certaines maladies chroniques.

➤ **Mise en évidence des différentes perspectives des médecins sur les paramètres à surveiller dans le cadre du bilan de stress oxydant :**

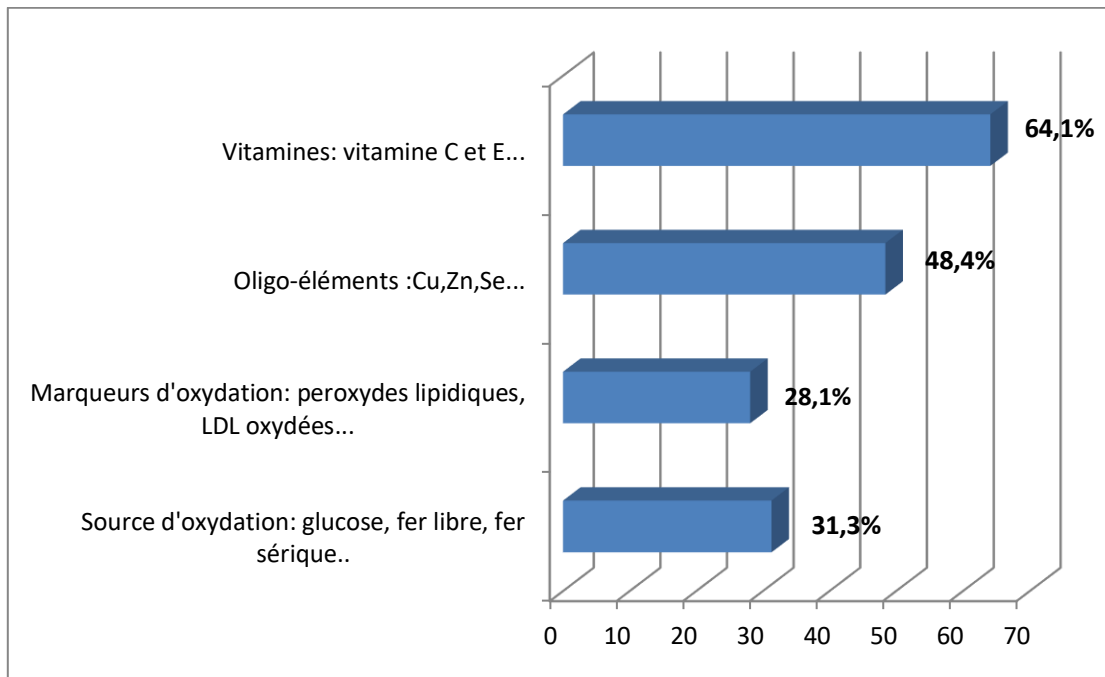


Figure 62: Mise en évidence des différentes perspectives des médecins sur les paramètres à surveiller dans le cadre du bilan de stress oxydant.

- Évaluation des niveaux de vitamines et d'oligo-éléments : Les résultats ont révélé que **64,1%** des médecins recommandent de vérifier les taux des vitamines C et E, tandis que **48,4%** des médecins optent pour la mesure des oligo-éléments tels que le cuivre, le zinc et le sélénium. Cela met en évidence l'intérêt des médecins pour évaluer les taux des vitamines et les oligo-éléments impliqués dans la prévention du stress oxydant.
- Évaluation des marqueurs d'oxydation : **28,1%** des médecins considèrent qu'il est important d'évaluer les marqueurs d'oxydation tels que les peroxydes lipidiques et les LDL oxydées. Cela indique que ces médecins reconnaissent l'importance de ces mesures spécifiques du stress oxydant pour évaluer la sévérité des cas des patients.
- Prise en compte des sources d'oxydation : **31,3%** des médecins estiment qu'il est essentiel de prendre en compte les sources d'oxydation telles que le glucose, le fer

PARTIE PRATIQUE

libre et le fer sérique. Cela souligne la nécessité de comprendre les différentes sources d'oxydation dans le corps et d'adopter une approche globale pour contrôler le stress oxydant.

- Utilisation d'antioxydants dans le traitement des maladies chroniques : Une grande majorité de **87,5%** des médecins ont souligné l'importance d'associer des antioxydants au traitement de la maladie chronique associée aux symptômes de stress oxydant. Cela met en évidence la considération des antioxydants comme une option thérapeutique efficace dans la gestion des maladies chroniques liées à cet état.

➤ Préférences des médecins en matière de médicaments antioxydants :

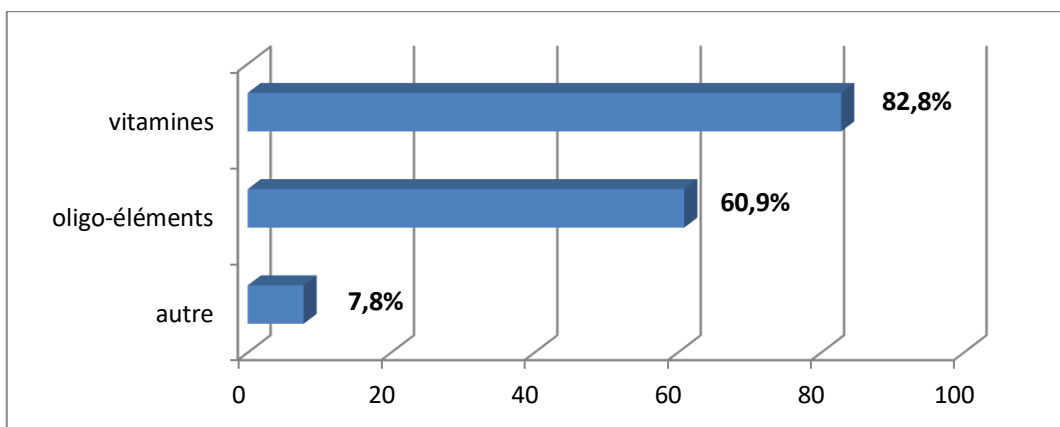


Figure 63: Préférences des médecins en matière de médicaments antioxydants.

- Médicaments antioxydants recommandés : Parmi les médecins interrogés, **82,8%** ont recommandé les vitamines comme médicaments antioxydants, tandis que **60,9%** ont suggéré l'utilisation d'oligo-éléments. De plus, **7,8%** ont mentionné d'autres médicaments antioxydants tels que les antioxydants naturels. Ces résultats montrent que les médecins considèrent les suppléments antioxydants, tels que les vitamines et les oligo-éléments, comme des options thérapeutiques potentielles pour traiter le stress oxydant.
- En analysant ces résultats, on peut conclure que la prise en compte du stress oxydant et l'utilisation d'antioxydants dans le traitement sont des éléments importants pour

PARTIE PRATIQUE

de nombreux médecins. Il est recommandé de réaliser un bilan de stress oxydant et d'évaluer les niveaux de vitamines, d'oligo-éléments, des sources d'oxydation et de marqueurs d'oxydation chez les patients atteints de maladies liées au stress oxydant. Les antioxydants, sous forme de vitamines, d'oligo-éléments et d'autres médicaments, sont recommandés par une majorité des médecins interrogés pour leur rôle potentiel dans la réduction du stress oxydant et l'amélioration de la santé globale.

➤ L'hygiène de vie face au stress oxydant selon les médecins :

• Aliments et régimes alimentaires recommandés :

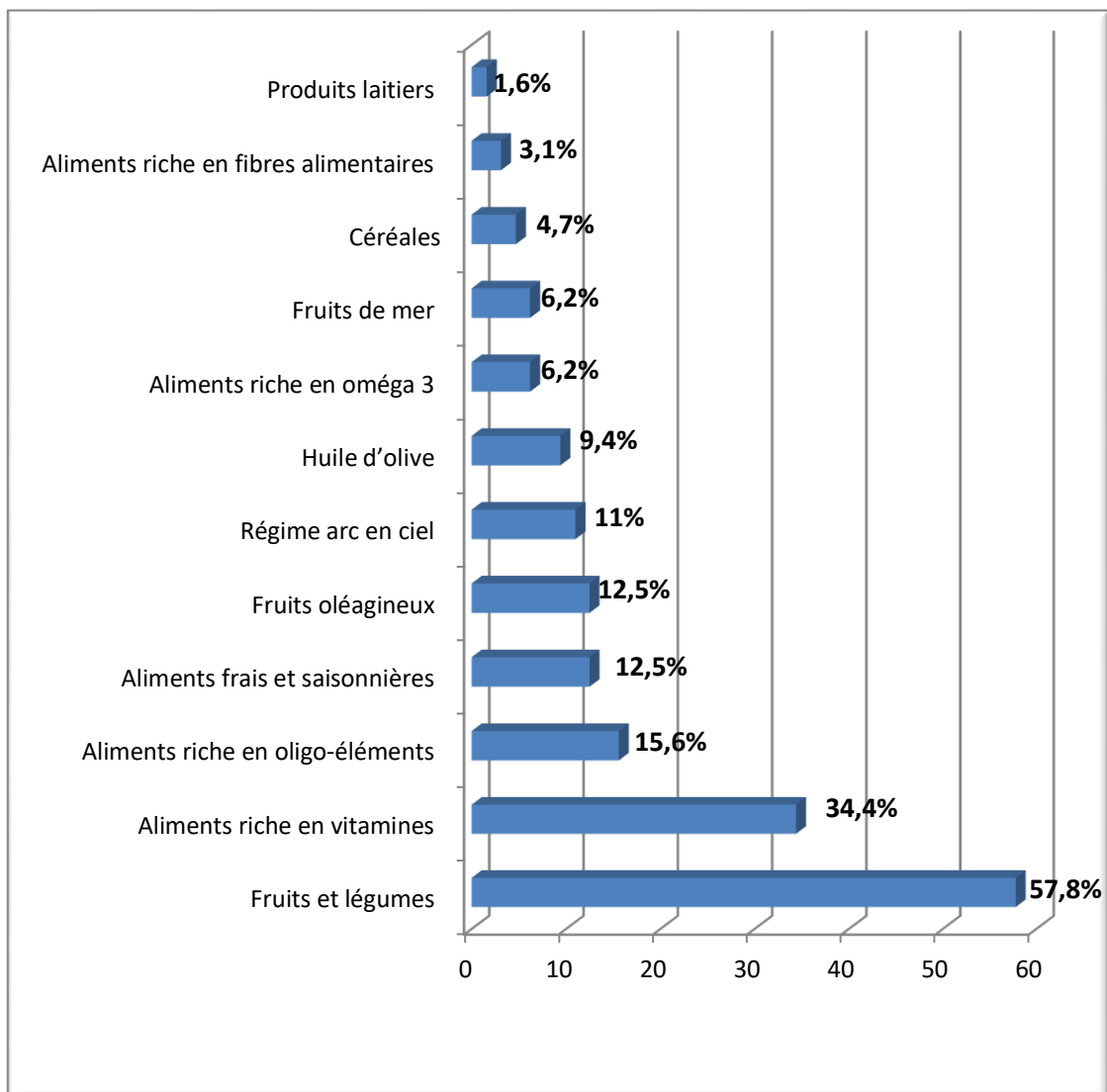


Figure 64: Recommandations alimentaires pour réduire le stress oxydant selon les médecins interrogés

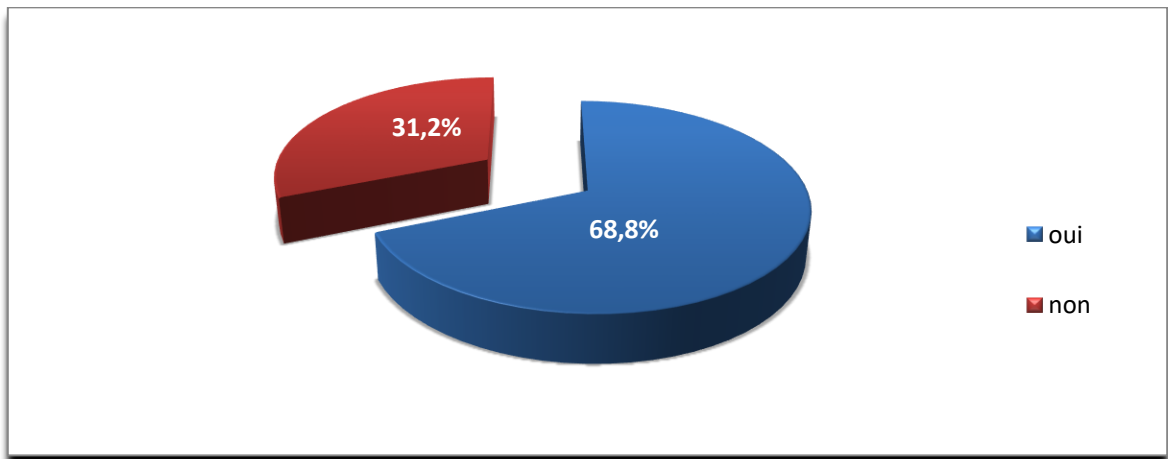


Figure 65: Efficacité d'une alimentation équilibrée pour faire face le stress oxydant selon les médecins.

- **Fruits et légumes** : Cités par **57,8 %** des médecins, ces aliments sont riches en antioxydants tels que les vitamines C et E, les caroténoïdes et les polyphénols, qui peuvent aider à neutraliser les radicaux libres responsables du stress oxydant.
- **Aliments riches en oligo-éléments** : Suggérés par **15,6 %** des médecins, ces aliments sont sources de minéraux essentiels tels que le zinc, le sélénium et le cuivre, qui peuvent agir comme antioxydants.
- **Aliments frais et saisonniers** : Recommandés par **12,5 %** des médecins, ces aliments frais et cultivés localement sont généralement riches en nutriments et antioxydants.
- **Fruits oléagineux** : Conseillés également par **12,5 %** des médecins, ces fruits tels que les noix et les amandes sont riches en acides gras insaturés et en antioxydants.
- **Autres recommandations**: Certaines autres suggestions incluent le régime arc-en-ciel, l'utilisation d'huile d'olive, la consommation d'aliments riches en oméga-3, l'incorporation de fruits de mer, la consommation de céréales et l'ajout d'aliments riches en fibres alimentaires. Ces aliments sont souvent bénéfiques en raison de leur teneur en antioxydants, vitamines et minéraux.

➤ **Efficacité de l'hygiène de vie face au stress oxydant et les Recommandations des médecins :**

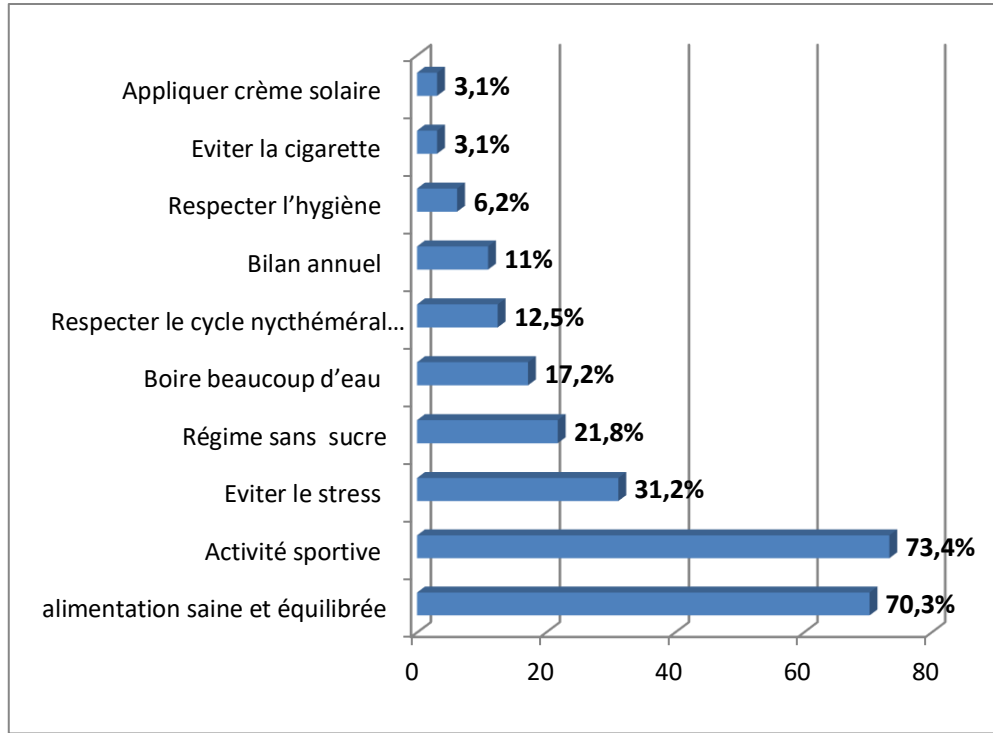


Figure 66: Recommandations des médecins pour une hygiène de vie face au stress oxydant.

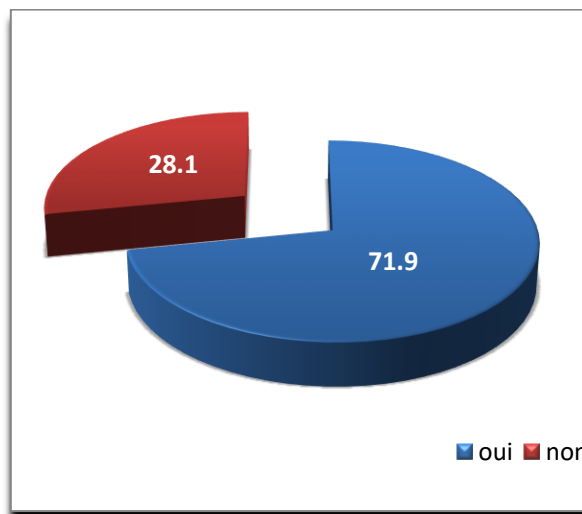


Figure 67: Efficacité de l'hygiène de vie en tant que solution pour le stress oxydant selon les médecins.

PARTIE PRATIQUE

- **Alimentation équilibrée et activité sportive :**

Une majorité de **70,3 %** des médecins recommandent une alimentation saine et équilibrée comme une mesure importante pour lutter contre le stress oxydant. Cela confirme l'importance d'une alimentation appropriée dans la prévention du stress oxydant.

L'activité sportive régulière est préconisée par **73,4 %** des médecins. L'exercice physique modéré et régulier peut favoriser la production d'antioxydants naturels dans l'organisme et contribuer ainsi à réduire le stress oxydant.

- **Autres recommandations :**

Éviter le stress : **31,2 %** des médecins suggèrent d'éviter le stress pour faire face au stress oxydant. Le stress chronique peut augmenter la production de radicaux libres, entraînant un stress oxydant accru.

Régime sans sucre : **21,8 %** des médecins recommandent un régime sans sucre. La consommation excessive de sucre peut favoriser le stress oxydant.

Consommation adéquate d'eau : **17,2 %** des médecins soulignent l'importance d'une hydratation suffisante. L'eau peut aider à éliminer les radicaux libres et à maintenir l'équilibre antioxydant.

Respect du cycle nyctéméral avec un sommeil de 6 à 8 heures : **12,5 %** des médecins recommandent un sommeil adéquat. Le manque de sommeil peut entraîner un stress oxydant accru.

Bilan annuel : **11 %** des médecins mentionnent la nécessité d'un bilan de santé régulier. Cela permet de surveiller les marqueurs de stress oxydant et de prendre les mesures nécessaires.

Respect de l'hygiène en général : **6,2 %** des médecins soulignent l'importance du respect de l'hygiène. Une bonne hygiène de vie globale peut contribuer à réduire le stress oxydant.

➤ **Utilisation de compléments alimentaires antioxydants :**

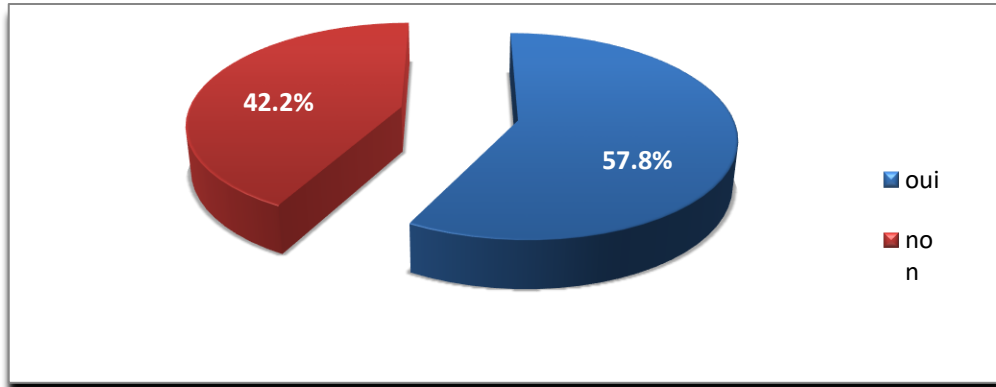


Figure 68:Répartition des médecins selon leur recommandation de consommation de compléments alimentaires antioxydants pour la prévention

57,8 % des médecins recommandent la consommation de compléments alimentaires antioxydants dans le but de la prévention du stress oxydant, tandis que **42,2 %** sont d'avis contraire. Les compléments alimentaires antioxydants supplémentaires compensent les déséquilibres ou les carences dans l'alimentation mais «Toutes les observations montrent la nécessité de connaître le statut sanguin en antioxydants d'un sujet avant de lui conseiller une supplémentation en antioxydants, quelle que soit sa nature » [60]

Conclusion :

En conclusion, les résultats de cette enquête révèlent une diversité et une complexité de compréhensions et de définitions du stress oxydant au sein de la population étudiée.

Bien que de nombreuses personnes reconnaissent son lien avec les maladies chroniques, il existe encore des lacunes dans les connaissances et la compréhension globale de ce concept.

Une sensibilisation accrue et une éducation sur les liens avec les maladies associées sont nécessaires pour améliorer la santé et le bien-être de la population.

L'hygiène de vie, notamment une alimentation équilibrée, la pratique régulière d'une activité physique modérée, un sommeil adéquat et l'éviction de fumée, joue un rôle crucial dans la réduction du stress oxydant.

PARTIE PRATIQUE

Les médecins reconnaissent l'importance de ces facteurs et certains soutiennent également l'utilisation de compléments alimentaires antioxydants, bien que cela puisse varier en fonction des besoins individuels. Une sensibilisation et une formation continue des professionnels de la santé sont essentielles pour garantir une prise en charge optimale des patients.

PARTIE PRATIQUE

Note :

Il est important de souligner que cette enquête fournit uniquement des données sur les réponses auto-déclarées des participants. Les résultats peuvent donc être sujets à des biais, tels que des erreurs de mémoire ou des réponses socialement désirables. De plus, cette enquête ne permet pas de tirer des conclusions causales, mais elle offre des indications intéressantes sur les motifs de bonne hygiène de vie et de stress oxydant au sein de la population interrogée.

Tableau de synthèse

Tableau 13: tableau récapitulatif des biomarqueurs des différentes pathologies liées au stress oxydant.

pathologies	Biomarqueurs
Diabète [78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,85, 86, 87, 88, 89, 90, 94, 95]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs de oxydation lipidique : peroxydes lipidiques(+), Isoprostanes (+), MDA(+),TBARS (+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des protéines : Protéines carbonylés(+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des acides aminées : 8-OH-dG(+) ➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes : Enzymatiques :Cu/Zn-SOD(-), Mn-SOD(-), CAT(-) et GPx(-) Non enzymatique : Oligo-éléments :Zn(-) , Se(-) et Cu(+),Cu/Zn(+) Vitamines : C, E(-) GSH(-) Capacité des défenses antioxydantes totales(-)
Athérosclérose [114,115]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs de oxydation lipidique : MDA(+) ➤ Biomarqueur des sources d'oxydation : MPO(+)
Insuffisance cardiaque [136,137,138,139]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes : GPx(-) , Vitamine C(-) ,statut antioxydant total(-) ➤ Biomarqueurs de oxydation lipidique :MDA(+), Peroxyde lipidique(+)
IRA [147]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs d'oxydation des protéines : thiols de protéines plasmatiques oxydées(+), protéines carbonylées plasmatiques.(+)
IRC [155, 156, 157]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : TBARS (+), hydroperoxyde(+), MDA(+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des protéines : Les groupes carbonyles(+) ➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes enzymatiques : SOD(-), GPx(-), GR(-) et CAT(-)

PARTIE PRATIQUE

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes non enzymatiques :Zn(-) ,Se(-) , Cu(+) et Cu/Zn(+)
Polyarthrite rhumatoïde [171,172]	SOD(-), CAT(-), GSH(-) et Trx(-)
Lupus érythémateux [180, 181, 182, 183, 184]	<p>Biomarqueurs des défenses antioxydantes non enzymatiques : anticorps anti-SOD(+), GPx(-) ,anticorps anti-CAT(+)</p> <p>Biomarqueurs des défenses antioxydantes enzymatiques : GSH(-)</p> <p>Biomarqueurs de oxydation lipidique : Isoprostanes (+), MDA(+)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des protéines : Protéines carbonylés(+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des acides aminées : 8-OH-dG(+)
MP [192, 193, 194, 195, 196]	MDA (+) et peroxydes lipidiques(+) GSH(+) Fer(+)
SLA [193, 199, 200, 204]	8-OH-dG(+) MDA(+) SOD(-), GPx(-)
MA [232, 233, 234, 240, 241, 242,244,245,246]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : isoprostanes (+), HNE(+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des protéines : groupe carbonyle(+) ➤ Biomarqueurs de l'oxydation des protéines : 8-OH-dg(+), 8-hydroxyadénine(+), fapyguanine. (+) <p>Fer(+) AGE(+)</p>
Cancer [263, 264, 265, 266]	CAT(-), SOD(-) ,GPx(-)et GST(-)
VIH [276, 277, 278, 279]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes enzymatiques : SOD(+), CAT (+)

PARTIE PRATIQUE

	<p>➤ Biomarqueurs des défenses antioxydantes non enzymatiques : GSH(-) ,Se(-), Zn(-), vitamines(-)(C, E, A)</p> <p>MDA(+)</p>
Infertilité masculine[280]	<p>MDA(+)</p> <p>Defenses anti-oxydantes(-)</p>

CONCLUSION

Conclusion

Le stress oxydatif est un processus biochimique complexe qui résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres réactifs et les mécanismes de défense antioxydants du corps. Ce phénomène a été largement étudié dans le domaine de la biologie et de la médecine, et son impact sur la santé humaine est de plus en plus reconnu.

Au cours de cette étude, nous avons examiné les différentes sources de stress oxydatif, notamment les facteurs environnementaux tels que la pollution, le tabagisme et l'exposition aux rayonnements, ainsi que les facteurs internes tels que l'inflammation et le métabolisme cellulaire.

Nous avons également examiné les conséquences néfastes du stress oxydatif sur différents systèmes du corps, y compris le système cardiovasculaire, le système nerveux, le système immunitaire et le vieillissement cellulaire.

Nos résultats démontrent clairement que le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement de nombreuses maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, les troubles neurodégénératifs et les maladies métaboliques. Les radicaux libres réactifs produits lors du stress oxydatif endommagent les molécules biologiques essentielles, notamment les lipides, les protéines et l'ADN, ce qui peut entraîner des dysfonctionnements cellulaires et tissulaires.

Cependant, il est important de noter que le corps dispose de mécanismes de défense antioxydants pour neutraliser les effets néfastes du stress oxydatif. Les antioxydants, tels que les vitamines C et E, ainsi que certaines enzymes, jouent un rôle crucial dans la neutralisation des radicaux libres et la protection contre les dommages oxydatifs.

En conclusion, le stress oxydatif joue un rôle crucial dans le développement et la progression de nombreuses maladies. Cependant, il existe également des perspectives intéressantes pour l'atténuer ; l'adoption d'un mode de vie sain, comprenant une alimentation équilibrée riche en antioxydants, une activité physique régulière, un sommeil de qualité et la réduction des facteurs de stress, peut contribuer à le réduire à promouvoir une meilleure santé.

Il est nécessaire de sensibiliser les gens à travers les médias sociaux et l'organisation des événements et des ateliers pour discuter du stress oxydatif et de ses implications pour la santé et ce avec la collaboration des professionnels de santé qui peuvent également y contribuer par l'incitation de réaliser un bilan oxydatif au moins chaque année pour évaluer le niveau de ce déséquilibre dans le corps.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension sur le stress oxydatif et pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin de lutter contre les maladies qui lui sont liées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographique

- 1-Y.Morel.influence de stress oxydatif sur la régulation des gènes. s.l. : s.l.: medecine/sciences:14:713-21, 1998
- 2- Grait, S.Etude du pouvoir antioxydant d'une plante médicinale. s.l. : s.l. : (Urginea maritima L)., 2015
- 3-A, Favier. s.l. : s.l.:L'actualité chimiques:108p, 2003.
- 4-Pillou, F.« Radicaux libres – Définition». s.l. : s.l. : Journal des Femmes. , 2014.
- 5-Delattre, J. Beaudeau, JL. Bonnefont, R. (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, pp 1 - 405.
- 6-Asmus, K. e, Bonifacic, A. e. (2000). « Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise», p. 3-53.Free radicchemIn.
- 7-Badeau, M. (2006). Effets d'un antioxydant, le tempol, sur les actions métaboliques et vasculaires de l'insuline chez le rat insulino-résistant avec un surplus de poids. Effets de l'insuline sur le transport du glucose dans le muscle squelettique, la réactivité vasculaire, l'expression des protéines eNOS, le stress oxydatif et les effets hémodynamiques régionaux, Université Laval.
- 8-Bonnefont-Rousselot, D. e. (2003). « Radicaux libres et anti-oxydants». Médecine-Sciences, Flammarion
- 9-Birben E., S. U. (2012). Oxidative Stress et Antioxidant Defense/WAO Journal. 5(1) :9-19 .
- 10-Robineau P, M. T. (2012). Quelle évaluation pour les produitsphytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products Archives desMaladies Professionnelles et de l'Environnement 6 : 927–933.
- 11-A, Favier. s.l. : s.l.:L'actualité chimiques:108p, 2003.
- 12-Puppo, A et Halliwell, B. «formation for hydroxyl radicals from hydrogen peroxide inthe presence of iron. Is haemoglobin a biological fentonreagent? ». s.l. : s.l. : J Biochemistry, n°249, p. 185-90, 1988.
- 13-Garrel C, Bigard X. 7 Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. Nutr Sport.2017 et 151.
- 14-Haton, C (2005).« Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale». Thèse de doctorat de l'université de Paris VI, France, 2005, pp. 43.

Références bibliographique

- 15**-Valko, M, et al. (2007). « Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease », In *Biochem Cell Biol*, n°39, p. 44-84.
- 16**-Garrel C, Bigard X. 7 Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. *Nutr Sport*.2017;151. Piechota-Polanczyk A., Fichna J. The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases /*Pharmacol J. Naunyn-Schmiedeberg*. 2014; 387 (7) ; 605-620.
- 17**- Camille Migdal, Mireille Serres., 2011.Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences* ; 27 : 405-12.
- 18**-Bergendi, L, et al. (1999). «Chemistry, physiology and pathology of free radicals»,*LifeSci*, vol. 65, n° 18, p. 1865-74
- 19**-Gutteridge, J.M.C etHalliwell, P.B. (1993).« Invited Review Free Radicals in Disease Processes: A Compilation of Cause and Consequence », *Free Radic Res Commun*, n°193, p.141-58.
- 20**-Pierre, J.L (1991). « chimie de l'oxygène», club d'étude des radicaux libre en biologie, p. 1_8
- 21**-Pacher, P (2007). « Nitric and perxynitrite in Health and disease », *Inphysiologie review*, vol. 87, n°13, p. 15_424.
- 22**-HalliwellB .(1997) .Antioxidant and human diseaes : a general introduction –*Nut Rev* , 55 : 44-49.
- 23**-KinghtTR ;Kurtry A ; Bajt –ML ; HINSON JA , Jaeschke H . (2001). Vascular and hepatocellulaireperoxynitrite formation during acetaminophen .induced liver injury : rol of mitochondrial oxidant stress . *Toxicolsci* ,62: 212 – 220.
- 24**-MOULIAN et al *BLOOD*, 1 JUNE 2001 z *VOLUME* 97, *NUMBER* 11, From bloodjournal.hematologylibrary.org by guest on June 1,2013.
- 25**-Powers, S. and M. Jackson. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanismsand impact on muscle force production. *PhysiolRev*. 2008; 88(3): 1243-76.
- 26**-Hazout, A.; Menezou, Y.; Madelenat, P.; Yazbeck, C.; Selva, J.; Bacrie, C.P. 2008 Causes etimplications cliniques des altérations.
- 27**-TOUAFEK O .(2010) . Etude phytochimique de plantes médicinales du nord et du sud algerien. Thèse de doctorat. Université de Constantine. PP 9-12-76.
- 28**-MARFAK A.(2011). Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur reactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. Thèse de doctorat Université de Limoges. P 6-7-27-45.

Références bibliographique

- 29-**Mazat JP, R. S. (2010). . Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell. La preuve par une approche stochastique. paris: Med Sci.
- 30-**Camille Villedieu. Role de la SIRT3 et la déacétylation des protéines mitochondriales dans la cardioprotection :effet du vieillissement. Claude Bernard University Lyon 1 February 2018
- 31-**Bensakhria, Ayoub. Le Stress Oxydatif. s.l. : Universidad Católica San Antonio de Murcia, Toxicologie Générale, , July 2018.
- 32-**Carrière, M., Gouget, B., Gallien, J. P., Avoscan, L., Gobin, R., Verbavatz, J. M. and Khodja, H. . 2006.
- 33-**Quentin, François, et al. Biochimie En 83 fiches . s.l. : .Edition : Dunod ,Paris et p : 120-123, 2011.
- 34-**Sablonnière, Bernard, et al. . Chimie biochimie et biologie moléculaire. s.l. : 2e Edition Omniscience et P : 384-385, 2010.
- 35-**Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases.Physiol Rev, 2014.
- 36-**Paravicini TM, Touyz RM. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension Clinical implications and therapeutic possibilities. Diabetes Care. 2008 Feb 1;31(Supplement 2):S170–80.
- 37-**Freeman B.A., Young S.L., Crapo J.D. (1983) .Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. J BiolChem, 258, 12534- Fridorich.
- 38-**Morel , Y .and Barouki ,R. (1999) . Respression of gene expression by oxidative stress Biochem J.342 Pt 3, 481-96
- 39-**Fukai T, Ushio-Fukai M. Cross-Talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis. Cells, 2020, 9(8), 18-49.
- 40-** BalajiAravindhanPandien,RajendranSathishraj,MaduraimuthuDjanaguiraman,PV Vara PrasadetMithilaJugulamPlant Antioxidants in the "One Health" Paradigm ; Publié: 25 mai 2020
- 41-**Moure, A., Cruz, J. M., Franco, D., Dominguez, J. M., Sineiro, J., Dominguez, H., Núñez, M. J., Parajo, J. C. (2001). Natural antioxidantsfromresidual sources. Food Chem, 72: 145–171.

Références bibliographique

- 42-**Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZI. Uric Acid as a Biomarker and a Therapeutic Target in Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015 Jun;39(3):239–46.
- 43-**Michel, F, et al. (2008). «Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques», *AnnBiolClin*, n° 66, p. 605-620
- 44-**Pearl, P.L,et al. (2007). «The pediatric neurotransmitter disorders », *J Child Neurol*, vol. 22, n° 5, p. 606-16.
- 45-**Cillard, O et Cillard, P (2006). « Mécanismes de la peroxydation lipidique et des antioxydations», *OCL*, vol. 13 n° 1, p.24-29
- 46-**An, Cheeseman K. H. et Slater T. F. *Introduction To Free Radical Biochemistry*. s.l. : s.l. : Br.Med. Bull 49: 481-493, 1993
- 47-**Pincemail, J. Meurisse, M. Limet¹, R. Defraigne, JO. (1999). Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention. *MediSphere*
- 48-**Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N & Sunyer J (2008) Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *EurRespir J* 31, 179-197
- 49-**Rahman I & Biswas SK (2004) Non-invasive biomarkers of oxidative stress: reproducibility and methodological issues. *Redox Rep* 9, 125-143.
- 50-**Wang Y (2008) Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *ChemResToxicol* 21, 276-281
- 51-**Loft S, Moller P, Cooke MS, Rozalski R & Olinski R (2008) Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *Eur J Nutr* 47 Suppl 2, 19-28.
- 52-**Matsumoto Y, Ogawa Y, Yoshida R, Shimamori A, Kasai H & Ohta H (2008) The stability of the oxidative stress marker, urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), when stored at room temperature. *J OccupHealth* 50, 366-372
- 53-**Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D & Milzani A (2006) Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52, 601-623
- 54-**Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, Nyska A, Wachsman JT, Ames BN, Basu S, Brot N, Fitzgerald GA, Floyd RA, George M, Heinecke JW, Hatch GE, Hensley K, Lawson JA, Marnett LJ, Morrow JD, Murray DM, Plastaras J, Roberts LJ, 2nd, Rokach J, Shigenaga MK, Sohal RS, Sun J, Tice RR, Van Thiel DH, Wellner D, Walter PB, Tomer KB, Mason RP & Barrett JC (2005) Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl₄ poisoning? *Free Radic Biol Med* 38, 698-710.; Vincent HK &

Références bibliographique

- Taylor AG (2006) Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 30, 400-418
- 55-**Chevion M, Berenshtein E & Stadtman ER (2000) Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage. *Free Radic Res* 33 Suppl, S99-108
- 56-**Rietzschel ER, Langlois M, De Buyzere ML, Segers P, De Bacquer D, Bekaert S, Cooman L, Van Oostveldt P, Verdonck P, De Backer GG & Gillebert TC (2008) Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations. *Hypertension* 52, 535-541.
- 57-**Holvoet P, Macy E, Landeloos M, Jones D, Jenny NS, Van de Werff & Tracy RP (2006) Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of circulating oxidized LDL. *Clin Chem* 52, 760-764
- 58-**Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G., The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad. Biol. Med.*, 1992, 13, p. 341
- 59-**Diallo, A. « Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense* Willd. (Myrtaceae) ». s.l. : s.l. : Thèse. Université de Bamako, Mali: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, 2005.
- 60-**DEFRAIGNE JO, PINCEMAIL J, STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS : mythes et réalités. *Rev Med Liège*, 2008; 63: 10-19.
- 61-**J Pincemail, C Charlier et al, Evaluation biologique du stress oxydant : Application en routine clinique. *Nutrition & Endocrinologie*, 2009 ; 16-31
- 62-**A., FAVIER. Stress oxydant et pathologies humaines. s.l. : Ann. Pharm. Fr . Mémoire de Activités antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus* L. p 64: 390-396. , 2006
- 63-**DEFRAIGNE JO, PINCEMAIL J, STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS : mythes et réalités. *Rev Med Liège*, 2008; 63: 10-19.
- 64-** Favier A. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'act. chim*, 2003: 108-115.
- 65-**Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Revue : Ann Pharm Fr* 2004 ; 62 : 147-157.
- 66-** Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002; 5:561-8.

- 67-**Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2000; 47: 457-64.
- 68-** Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1-9.
- 69-**Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001; 17: 189-212.
- 70-**Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000; 404: 787-90.
- 71-**Jones RD, Hancock JT, Morice AH. NADPH oxidase: a universal sensor? *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 416-24.
- 72-**Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000; 49: 1939-45.
- 73-**Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 2001; 17: 888-95.
- 74-** Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia*, 2001; 44: 129-46.
- 75-** Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 2000; 49: 27-9.
- 76-** Traverso N, Menini S, Cottalasso D, Odetti P, Marinari UM, Pronzato MA. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1336: 409-18.
- 77-** Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1-9.
- 78-** Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, Pietschmann P, Prager R, Schnack C, Schernthaner G, Mueller M. Enhanced serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am J Med*, 1995; 98: 469-75.

Références bibliographique

- 79-** Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2000; 23: 234-40.
- 80-** Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Byks H, Zozulinska D, Wykretowicz A, Kamzmiarczok M. Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. *Diabetes Res Clin pract*, 1995; 27: 193-7.
- 81-** Vantyghem MC, Balduyck M, Zerimech F, Martin A, Douillard C, Bans S, Degand PM, Lefebvre J. oxidative markers in diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest*, 2000;23: 732-6.
- 82-** Jain SK, McVie R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 1999; 48: 1850-5.
- 83-** Ruiz C, Alegria A, Barbera R, farre R, Lagarda MJ. Lipid, peroxidation band antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999; 59: 99-105.
- 84-** Gopaul NK, Änggård EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. Plasma 8- epi-PGF₂ levels are elevated in individuals with NIDDM. *FEBS Lett*, 1995; 368: 225-9.
- 85-** Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, santarone S, Pennese A, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C. In vivo formation of 8- epi-prostagandin-F₂ and platelet activation in diabetes mellitus. Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*, 1999; 99: 224-9.
- 86-** Telci A, Catakay U, Kayali R, Erdogan C, Orhan Y, Sivas A, Akcay T. Oxidative protein damage in plams aof type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res*, 2000; 32: 40-3.
- 87-** Cakatay U, Telci A, Salman S, Salman L, Sivas A. Oxidative protein damage in type 1 diabetic patients with and without complications. *Endocr Res*, 2000; 26: 365-79.
- 88-** Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicoreta T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*, 1996; 347: 444-5.
- 89-** Leinonen J, Lehtimaki T, Toyokuni S, Okada K, Tanaka T, Hiai H, Ochi H, Laippala P, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Alho H. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett*, 1997; 417:150-2.

Références bibliographique

- 90-** Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Delattre J. The role of oxidative imbalance in diabetes mellitus in Redox Genome Interactions in Health and Disease. Fuchs J, Podda M, Packer L (Eds.). New York: Marcel Dekker, Inc: 2003; chap. 23, 511-38.
- 91-** DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr*, 2000; 130: 1509S-11S.
- 92-** Navarro-Alarcon M, Lopez G, de la Serrana H, PerezValero V, Lopez-Martinez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ*, 1999; 228: 79-85.
- 93-** Jain SK, Mc Vie R. Effect of glycemic control, race (white versus black) and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism*, 1994; 43: 306-9.
- 94-** Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel WA, Souka S, Lowe JE, Abdel-Alem S. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism*, 1999;48: 1414-7.
- 95-** El Omri N., Mekouar F., Assoufi N., El Khader S., Jira M., Sekkach Y., Elqatni M.,Elkhattabi A., Amezyane T., Ghafir D., Ibrahim A., Eljaoudi R. Quel statut du stress oxydatif chez les diabétiques de type 2 marocains ? *Ann Endocrinol*, 2016 ; 77 page: 513.
- 96-** <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-atherosclerose>, consulté le: 12-09-2016
- 97-** Drouin A , Impact du stress oxydant et de l'athérosclérose sur la fonction vasculaire cérébrale au cours du vieillissement. Thèse en vue de l'obtention du grade de Doctorat en Physiologie. Université de Montréal ;2009 :232.
- 98-** Mohinder B, Naveen K. Oxidative Stress in Pathogenesis: Cardiovascular Diseases, Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. In *Oxidative stress mechanisms and their modulation*, Springer India, 2014: 25-28.
- 99-** Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspectives. *Clin Chem*, 1996; 42:498–506.
- 100-** Endemann G, Pronzcuk A, Freidman G, Lindsey S, Alderson L, Hayes KC. Monocyte adherence to endothelial cells in vitro is increased by β -VLDL. *Am J Pathol*, 1987; 126:1-6.
- 101-** Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophages. *Ann Rev Biochem*,1983; 52:223–261.
- 102-** Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW. Cholesteryl ester

- accumulation in macrophages resulting from receptor mediated uptake and degradation hypercholesterolemic canine β -VLDL. *J Biol Chem*, 1980; 225:1839–1848.
- 103-** Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demmer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*, 1995; 91:2488–2496.
- 104-** Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized lowdensity lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991; 88(1):785–1792.
- 105-** Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*, 2006; 13:129–142.
- 106-** Nicholls SJ, Dustina GJ, Cutri B, Bao S, Deummond GR, Rye KA, Barter PJ. Reconstituted high-density lipoprotein inhibits the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*, 2005; 111:1543–1550.
- 107-** Garner B, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller L, Witztum JL, Mietus-Snycler. Oxidation of high density lipoproteins. II, evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*, 1998 ; 273:6088–6095.
- 108-** Klimov AN, Kozheynikoya KA, Kuzmin AA, Kuzetrov AS, Belora EV. On the ability of high density lipoproteins to remove phospholipid peroxidation products from erythrocyte membranes. *Biochemistry (Mosc)*, 2001 ; 66:300–304.
- 109-** Kaur HD, Bansal MP. Studies on associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis*, 2009 ; 8:1–16.
- 110-** Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*, 2011 ; 214:20–36.
- 111-** Murthy KG, Szabo C, Salzman AI. Cytokines stimulate expression of inducible nitric oxide synthase in DLD-1 human adenocarcinoma cells by activating poly(A) polymerase. *Inflamm Res*, 2004 ; 53:604–608.
- 112-** Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000 ; 267:4495–4503.

- 113-** Kuhn H, Romisch J, Belkner J. The role of lipoxygenase-isoforms in atherogenesis. *Mol Nutr Food Res*, 2005 ; 49:1014–1029.
- 114-** Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis: effect of vitamin E. *Am Heart J*, 1992 ; 125:958–961.
- 115-** Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000; 267:4495–4503.
- 116-** GIROUX A M, FACTEURS DÉTERMINANT LA DURÉE DE SÉJOUR CHEZ LES INSUFFISANTS CARDIAQUES AYANT SÉJourné AU CENTRE HOSPITALIER DE LA RÉGION DU NORD DE LANAUDIÈRE. MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES;2014.
- 117-** Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque: une cible thérapeutique utopique? *Médecine thérapeutique Cardiologie*, 2004 ; Volume 2, numéro 2,: 78-85.
- 118-** Takano H, Zou Y, Hasegawa H, Akazawa H, Nagai T, Komuro I. Oxidative stress-induced signal transduction pathways in cardiac myocytes : involvement of ROS in heart diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2003 ; 5 : 789-94.
- 119-** Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res*, 1999 ; 85: 357-63.
- 120-** Benderdour M, Charron G, deBlois D, Comte B, Des RC. Cardiac mitochondrial NADP⁺- isocitrate dehydrogenase is inactivated through 4-hydroxynonenal adduct formation: an event that precedes hypertrophy development. *J Biol Chem*, 2003; 278: 45154-9.
- 121-** Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*, 2001; 88 : 529-35.
- 122-** Jong JW, van der MP, Nieukoop AS, Huizer T, Stroeve RJ, Bos E. Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circ Res*, 1990; 67: 770-3.
- 123-** Ellis GR, Anderson RA, Lang D, et al. Neutrophil superoxide anion-generating capacity, endothelial function and oxidative stress in chronic heart failure : effects of short- and longterm vitamin C therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1474-82.

Références bibliographique

- 124-** De Biase L, Pignatelli P, Lenti L, et al. Enhanced TNF alpha and oxidative stress in patients with heart failure: effect of TNF alpha on platelet O₂- production. *Thromb Haemost*, 2003; 90 : 317-25.
- 125-** Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail*, 2002 ; 8 :132-40.
- 126-** Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation*, 2003 ; 108 : 1567-74.
- 127-** Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2164-71.
- 128-** Dhalla NS, Yates JC, Naimark B, Dhalla KS, Beamish RE, Ostadal B. Cardiotoxicity of catecholamines and related agents. In : Acosta D, ed. *Cardiovascular toxicology* 2002.
- 129-** Tsien RW, Bean BP, Hess P, Lansman JB, Nilius B, Nowycky MC. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. *J Mol Cell Cardiol*, 1986; 18: 691-710.
- 130-** Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens*, 2000 ; 18 : 655-73.
- 131-** Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol*, 1983 ; 161 : 391-401.
- 132-** Belardinelli R. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: clinical implications and therapeutic options. *Int J Cardiol*, 2001; 81: 1-8.
- 133-** Varin R, Mulder P, Tamion F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure : role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation*, 2000; 102: 351-6.
- 134-** Devaux C, Varin R, Mulder P, Richard V, Thuillez C. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure. *Thérapie*, 2001; 56: 575-81.
- 135-** Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 1986 ; 320 : 454-6.
- 136-** Obata T, Yamanaka Y. Cardiac microdialysis of salicylic acid to detect hydroxyl radical generation associated with sympathetic nerve stimulation. *Neurosci Lett* 1996 ; 211 : 216-8.

Références bibliographique

- 137-** Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure :mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem*, 2000 ; 207 : 77-86.
- 138-** Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1352-6.
- 139-** S. Khelil, S. Ferchichi, I. Gammoudi, Z. Jaidane, A. Miled, H. Chahed, A. Dandana, Y. Noichri, A. Chalghoum. Hyperhomocystéinémie et stress oxydant chez les insuffisants cardiaques. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. Volume 25, Issue 4 august 2010, pages 191-196.
- 140-** Bagshaw S.M., et Bellomo R. Insuffisance rénale aiguë : définition, épidémiologie et pronostic. In: *L'insuffisance rénale aiguë*. Laurent J. Springer-Verlag France, 2007. Page:13.
- 141-** Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO et al. Inhibition of inductible synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int*, 2002; 61: 862-71.
- 142-** Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2000;15: 1562-74.
- 143-** Budisavljevic MN, Hodge L, Barber K et al. Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003; 285: F1138-48.
- 144-** Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*, 2002; 62:1524-38.
- 145-** Noiri E, Nakao A, Uchida K et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 281: F948-57.
- 146-** Zahmatkesh M, kadkhodae M, Arab HA, Shams S Effects of co-administration of an iNOS inhibitor with a broad-spectrum reactive species scavenger in rat renal ischemia /reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol*, 2006; 103: e119-25.
- 147-** Himmelfarb J., Mcmonagle E., Freedman S., Klenzak J., Mcmenamin E., Phuong L., Pupim LB. TA Ikizler and the Picard group. Oxidative Stress Is Increased in Critically ill Patients with Acute Renal Failure, *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2449–2456.
- 148-** Taleb-belkadi W. Effet de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale sur la peroxydation lipidique et protéique, la défense antioxydante et les marqueurs de

Références bibliographique

l'inflammation, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Mém. Magist. Nut Clin & Mét, Oran, 2009 : 4-17.

149- Hannedouche et al., Nephroprotection: how to slow the progression of chronic renal insufficiency. *Nephrol Ther* 2005; 2: 135-44.

150- Kaysen. GA. Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale terminale. *Actualités Néphrologique*, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 ; p35-46.

151- Roselaar SE et al. Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int*, 1995; 48:199-206.

152- Bostom & Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerosis outcomes. *Kidney Int*, 1997; 52:10-20.

153- Chellan P & Nagaraj RH. Protein crosslinking by the Maillard reaction: dicarbonyl-derived imidazolium crosslinks in aging and diabetes. *Arch Biochem Biophys*, 1999 ;368:98-104.

154- Rieu P. L'insuffisance rénale terminale est une maladie inflammatoire chronique. *Néphrologie*, 2003 ; 24 (7): 329-333.

155- Tbahriti H.F., Messaoudi A., Kaddous A., Bouchenak M., Mekki K. Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant, *Ann Cardiol Angeiol*, 2014 ; Volume 63, n° 3, pages 135-139.

156- Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, Wang CL. Alterations of trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res*, 2009; 131:13–24.

157- Eljaoudi R, Errasfa M, Benyahia M, Bahadi A, Cherrah Y, Ibrahim A, Elkabbaj D, Copper, zinc and selenium imbalance in Moroccan haemodialysis patients and its correlation to lipid peroxidation, *Int J Res Med Sci*, 2015 Aug;3(8):2079-2085.

158- Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont-Rousselot D. Stress oxydant, stress nitrosant et pathologies articulaires. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 501-510.

159- Dewar CL et Harth M. Superoxide production from cytokine-treated adherent rheumatoid neutrophils. *Clin Invest Med*, 1994 ; 17: 52-60.

160- Bomamlasky JS, Baker D, Resurreccion NV, Clark MA. Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein (PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production. *Agents actions*, 1989; 27:425-7.

Références bibliographique

- 161-** Todoroki T, Shingu M, Eaki I, Nobunaga M. Superoxide generation by synovial fluid neutrophils enhanced by immune complexes and suppressed by rheumatoid factor in synovial fluid. *Rheumatol Int*, 1986 ; 6:133-7.
- 162-** Robinson JJ, Waston F, Phelan M, Bucknall RC, Edwards SW. Activation of neutrophils by soluble and insoluble immunoglobulin aggregates from synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1993; 52:347-53.
- 163-** Myint P, Deeble DJ, Beaumont PC et al. The reactivity of various free radicals with hyaluronic acid: Steady state and pulse radiolysis studies. *Biochim Biophys Acta*, 1987 ; 925:194-202.
- 164-** Hoffman H, Schmut O. The inability of superoxide dismutase to inhibit the depolymerization of hyaluronic acid by ferrous ions and ascorbate. *Graefes Archiv Klin Ophthalmol*, 1980 ; 214:181-5.
- 165-** Dean RT, Roberts CR, Forni LG. Oxygen-centred free radical can efficiently degrade the polypeptide of proteoglycans in whole cartilage. *Biosci Rep*, 1984; 4:1017-26.
- 166-** Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, Borel JP. Non-enzymatic degradation of acid soluble calf skin collagen by superoxide ion: protective effect of flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 1983; 32:53-8.
- 167-** Kleinveld HA, Hack CE, Swaak AJG et al. Covalent crosslinks in oxygen free radical altered human immunoglobulin G. *Scand J Rheumatol*, 1988; Suppl 75: 157-63.
- 168-** Swaak AJG, Kleinveld HA, Koster JF et al. The possible role of free radical altered IgG in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1989 ; 9:1-6.
- 169-** Eggleton P, Wang L, Penhallow J, Crawford N, Brown KA. Differences in oxidative response of subpopulations of neutrophils from healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1995; 54:916-23.
- 170-** Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med.*, 2000 ; 109:33-44.
- 171-** Cimen MYB, Cimen OB, Kacmaz M, Ozturk HS, Yorgancioglu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2000; 19:275-7.
- 172-** Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M et al. Thioredoxin as biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Immunol*, 2001 ; 38: 765-72.
- 173-** Dilip S, Nidhi M, Sangita S, Swapan K.N and Bishnuhari P.S et al. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Sci*, 2014; 21-23.

- 174-** Graham KL, Utz PJ: Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17:513–517.
- 175-** Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Soluble granzyme B and cytotoxic T lymphocyte activity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol*, 2011 ; 269:16–21.
- 176-** Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008 ; 17:371–375.
- 177-** Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev*, 2008 ; 7:567–573.
- 178-** Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol*, 2003 ; 131:398–404.
- 179-** Kim-Howard X, Sun C, Molineros JE, Maiti AK, Chandru H, Adler A, Wiley GB, Kaufman KM, Kottyan L, Guthridge JM, Rasmussen A, Kelly J, Sánchez E, Raj P, Li QZ, Bang SY, Lee HS, Kim TH, Kang YM, Suh CH, Chung WT, Park YB, Choe JY, Shim SC, Lee SS, Han BG, Olsen NJ, Karp DR, Moser K, Pons-Estel BA, et al. Allelic heterogeneity in NCF2 associated with systemic lupus erythematosus (SLE) susceptibility across four ethnic populations. *Hum Mol Genet*, 2014 ; 23:1656–1668.
- 180-** Mansour RB, Lassoued S, Gargouri B, El Gaid A, Attia H, Fakhfakh F. Increased levels of autoantibodies against catalase and superoxide dismutase associated with oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, 2008 ; 37:103–108.
- 181-** Ben Mansour R, Lassoued S, Elgaied A, Haddouk S, Marzouk S, Bahloul Z, Masmoudi H, Attia H, Aifa MS, Fakhfakh F. Enhanced reactivity to malondialdehyde-modified proteins by systemic lupus erythematosus autoantibodies. *Scand J Rheumatol*, 2010 ; 39:247–253.
- 182-** Jovanovic V, Abdul Aziz N, Lim YT, Ng Ai Poh A, Jin Hui Chan S, Ho Xin Pei E, Lew FC, Shui G, Jenner AM, Bowen L, McKinney EF, Lyons PA, Kemeny MD, Smith KG, Wenk MR, Macary PA. Lipid anti-lipid antibody responses correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 2013 ; 8:55-69.
- 183-** Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to Th1 cytokine and disease activity. *Immunol Lett*, 2010 ; 129:7-12.

Références bibliographique

- 184-** Gilkeson G, Cannon C, Oates J, Reilly C, Goldman D, Petri M. Correlation of serum measures of nitric oxide production with lupus disease activity. *J Rheumatol*, 1999 ; 26:318–324.
- 185-** <http://www.parkinson.ca>. Consulté le : 02-11-2016
- 186-** Desport J.D; Nutrition et stress oxydant. Stress oxydant et maladies neurodégénératives, *Nutr Clin Métabol*, 2002 ; 16 : 253–25.
- 187-** Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, Gutknecht WF. Autooxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds towards C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Mol Pharmacol*, 1978; 14:644–53.
- 188-** Ben-Shachar D, Youdim MBH. Selectivity of melanized nigro-striatal dopamine neurons to degeneration in Parkinson's disease may depend on iron-melanin interaction. *J. Neural Transm*, 1990; 29:251–8.
- 189-** Swartz HM, Sarna T, Zecca L. Modulation by neuromelanin of the availability and reactivity of metal ions. *Ann Neurol*, 1992; 32:69–75.
- 190-** Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implication for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:1398–400.
- 191-** Sofic E, Paulus W, Jellinger K, Riederer P, Youdim MBH. Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains. *J Neurochem*, 1991; 56:978–82.
- 192-** Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid YA, Lees A, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1989; 52: 381–9.
- 193-** Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*, 1994; 36: 348–55.
- 194-** Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, et al. Transition metals, ferritin, glutathione and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem*, 1989; 52: 515–20.
- 195-** Zhang P, Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Ceballos-Picot I, Sinet PM, et al. Preferential expression of superoxide dismutase messenger RNA in melanized neurons in human mesencephalon. with reference to Parkinson's disease. *Neuroscience*, 1993; 55: 167–75. *Mov Disord*, 1993; 8: 74–82.

Références bibliographique

- 196-** Dexter DT, Carayon A, Vidailhet M, Ruberg M, Agid F, Agid Y, et al. Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 1990; 55: 16–20.
- 197-** Desport J-C. Nutrition et stress oxydant: Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutr Clin Métabol*, 2002; 16: 253–259.
- 198-** Desport JC, Maillot F. Nutrition et sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Métabol*, 2002; 16:91–6.
- 199-** https://fr.wikipedia.org/wiki/Sclerose_laterale_amyotrophique. Consulté le : 19-10-2016
- 200-** Bowling AC, Schultz JB, Brown RH, Beal MF. Superoxyde dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, 1993; 61:2322–5.
- 201-** Przedborski S, Donaldson D, Jakowec M, Kish S, Guttman M, Rosoklija G, et al. Brain superoxyde dismutase, catalase, and glutathione peroxydase activities in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1996; 39:158–65.
- 202-** Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, Doble A, Taylor CP, Andrus PK, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 1996; 39:147–57.
- 203-** Bowling AC, Beal MF. Bioenergetic and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, 1995; 56:1151–71.
- 204-** Cookson MR, Shaw PJ. Oxidative stress and motor neurone disease. *Brain Pathol*, 1999; 9:165–86.
- 205-** Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71(suppl): 621S–9S.
- 206-** Torreilles F, Salman-Tabcheh S, Guerin M, Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res Rev*, 1999; 30:153–63.
- 207-** Brown RH. Superoxide dismutase and familial amyotrophic lateral sclerosis: new insights into mechanisms and treatments. *Ann Neurol*, 1996; 39:145–6.
- 208-** Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, Lee MK, Copeland NG, Jenkins NA, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*, 1995; 14:1105–16.
- 209-** https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_d'Alzheimer. Consulté le : 06-11-2016.
- 210-** Gilbert T, Drai J, Bonnefoy M Sous la direction de Bruno Vellas et Philippe Robert. Stress oxydant et maladie d'Alzheimer, *Traité sur la maladie d'Alzheimer 2013* : 175-201.

- 211-** Coyle JT, Puttfarcken P Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 1993 ; 262(5134): 689.
- 212-** Wallace DC Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases?. *Science*, 1992; 256(5057): 628.
- 213-** Huang X, Moir RD, Tanzi RE, et al. Redox-Active Metals, Oxidative Stress, and Alzheimer's Disease Pathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004; 1012: 153-63.
- 214-** Allan Butterfield .Amyloid β -peptide (1-42)-induced Oxidative Stress and Neurotoxicity:Implications for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Brain. A Review. *Free Radical Research*, 2002; 36: 1307-13.
- 215-** Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 51: 1014-26.
- 216-** Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2007; 85: 3036-40.
- 217-** Dawson V, Kizushi V, Huang P, et al. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci*, 1996; 16(8): 2479-87.
- 218-** Lauderback CM, Kanski J, Hackett JM, et al. Apolipoprotein E modulates Alzheimer's A β (1-42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. *Brain research*, 2002; 924(1): 90-7.
- 219-** Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nature Genetics*, 1996; 14:55-61.
- 220-** Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006; 65: 631-41.
- 221-** LaFontaine MA, Mattson MP, Butterfield DA. Oxidative stress in synaptosomal proteins from mutant presenilin-1 knock-in mice: implications for familial Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2002; 27(5): 417-21.
- 222-** Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 7497-504.
- 223-** Sultana R, Butterfield DA. Oxidatively modified, mitochondria-relevant brain proteins in subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Bioenerg Biomembr*, 2009; 41: 441-6.

Références bibliographique

- 224-** Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 2010; 20(suppl 2): 265-79.
- 225-** Eckert A, Keil U, Marques CA, et al. Mitochondrial dysfunction, apoptotic cell death, and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 2003; 66(8): 1627-34.
- 226-** Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2010; 19(1): 363-72.
- 227-** Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71(suppl): 621S- 9S.
- 228-** Hung YH, Bush AI, Cherny RA. Copper in the brain and Alzheimer's disease. *JBIC J Biol Inorg Chem*, 2009; 15(1): 61-76.
- 229-** Huang X, Atwood CS, Hartshorn MA, et al. The A β Peptide of Alzheimer's Disease Directly Produces Hydrogen Peroxide through Metal Ion Reduction. *Biochemistry*, 1999; 38: 7609-16.
- 230-** Yatin SM, Varadarajan S. Vitamin E Prevents Alzheimer's Amyloid betaPeptide (1-42)- Induced Neuronal Protein Oxidation and Reactive Oxygen Species Production. *J Alzheimers Dis*, 2000; 2(2): 123-31.
- 231-** Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *The FASEB Journal*, 2011; 25: 5-13.
- 232-** Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1998; (19): 33-6.
- 233-** Montine TJ, Montine KS, McMahan W, et al. F2-Isoprostanes in Alzheimer and Other Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2005; 7: 269-75.
- 234-** Praticò D. The neurobiology of isoprostanes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2010; 1801: 930-3.
- 235-** Kester MI, Scheffer PG, Koel-Simmelink MJ, et al. Serial CSF sampling in Alzheimer's disease: specific versus non-specific markers. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug; 33(8):1591-8.
- 236-** Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2005; 58: 730-5.

Références bibliographique

- 237-** Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006; 65: 631-41.
- 238-** Lovell MA, Markesbery WR Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2007; 85: 3036-40.
- 239-** Hensley K, Hall N, Subramaniam R, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem*, 1995; 65(5): 2146-56.
- 240-** Yatin SM, Varadarajan S. Vitamin E Prevents Alzheimer's Amyloid betaPeptide (1-42)- Induced Neuronal Protein Oxidation and Reactive Oxygen Species Production. *J Alzheimers Dis*, 2000; 2(2): 123-31.
- 241-** Du Yan S, Zhu H, Fu J et al. Amyloid- β peptide–Receptor for Advanced Glycation Endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophagecolony stimulating factor: A proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997; 94(10): 5296-301.
- 242-** Gomez-Ramos A, Diaz-Nido J, Smith MA, et al. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *J Neuroscience Research*, 2003; 71(6): 863- 70.
- 243-** Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 7497-504.
- 244-** Wang J, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in mild cognitive impairment. *J Neurochem*, 2006; 96: 825-32.
- 245-** Loeffler D, Connor J, Juneau P, et al. Transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions. *J Neurochem*, 1995; 65(2):710-6.
- 246-** Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2010; 19(1): 363-72.
- 247-** <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>. Consulté le: 12-11-2016.
- 248-** Storz P, Jakob U and Reichmann D. Oxidative Stress in Cancer, Oxidative Stress and Redox Regulation, Media Dordrecht, 2013; 427-447.
- 249-** Sadikovic B., Al-Romaih K., Squire JA, Zielenska M. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer, *Curr. Genomics*, 2008; 9 : 394–408.
- 250-** Acharya A, Das I, Chandhok D, Saha T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2010; 3 : 23–34.

Références bibliographique

- 251-** Prasad S, Yadav VR, Ravindran J, Aggarwal BB. ROS and CHOP are critical for dibenzylideneacetone to sensitize tumor cells to TRAIL through induction of death receptors and downregulation of cell survival proteins, *Cancer Res.*, 2011; 71 : 538–549.
- 252-** Gupta SC, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal BB. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy, *Antioxid. Redox Signal.*, 2012; 16 : 1295–1322.
- 253-** Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis, *Mutat. Res.*, 2011; 711 : 193–201.
- 254-** Nakashima I et al. Redox-linked signal transduction pathways for protein tyrosine kinase activation. *Antioxid Redox Signal*, 2002; 4(3):517–531.
- 255-** Sun G, Kemble DJ. To C or not to C: direct and indirect redox regulation of Src protein tyrosine kinase. *Cell Cycle*, 2009; 8(15):2353–2355.
- 256-** Crowder SW, Horton LW, Lee SH, McClain CM, Hawkins OE, Palmer AM, et al., Passagedependent cancerous transformation of human mesenchymal stem cells under carcinogenic hypoxia, *FASEB J.*, 2013; 27 : 2788–2798.
- 257-** Storz P. Mitochondrial ROS–radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends. Cell Biol*, 2007; 17(1):13–18.
- 258-** Chiu TT et al. Protein kinase D2 mediates lysophosphatidic acid-induced interleukin 8 production in nontransformed human colonic epithelial cells through NF-kappaB. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007; 292(2):C767–C777.
- 259-** Ahmed KM, Cao N, Li JJ. HER-2 and NF-kappaB as the targets for therapy-resistant breast cancer. *Anticancer Res*, 2006; 26(6B):4235–4243.
- 260-** Cheng CW, Kuo CY, Fan CC, Fang WC, Jiang SS, Lo YK, et al., Overexpression of Lon contributes to survival and aggressive phenotype of cancer cells through mitochondrial complex I-mediated generation of reactive oxygen species, *Cell Death Dis.*, 2013; 4 : e681.
- 261-** Pelicano H et al. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species imbalance promote breast cancer cell motility through a CXCL14-mediated mechanism. *Cancer Res*, 2009; 69(6):2375–2383.
- 262-** Qin S. Suofu Qin's work on studies of cell survival signaling in cancer and epithelial cells, *World J. Biol. Chem.*, 2010; 1: 369–376.

Références bibliographique

- 263-** Kambach DM, Sodi VL, Lelkes PI, Azizkhan-Clifford J, Reginato MJ, ErbB2, FoxM1 and 14-3-3zeta prime breast cancer cells for invasion in response to ionizing radiation, *Oncogene*, 2014; 33: 589–598.
- 264-** Tsai JY, Lee MJ, Dah-Tsyr Chang M, Huang H. The effect of catalase on migration and invasion of lung cancer cells by regulating the activities of cathepsin S, L, and K, *Exp. Cell Res.*, 2014; 323 : 28–40.
- 265-** Sharma R et al. Antioxidant role of glutathione S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6(2):289–300.
- 266-** Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug
- 267-** http://www.elcs.fr/VIH-Sida-definition-et-mode-de-transmission_a60.html. Consulté le :13-11-2016.
- 268-** Rabaud CH, Tronel H, Fremont S, May T, Canton P, Nicolas JP. Radicaux libres et infection par le VIH ; *Annales de Biologie Clinique*. 1997; 55(6):565-71.
- 269-** Greenspan HC. The role of reactive oxygen species, anti-oxidants and phytopharmaceuticals in human immunodeficiency virus activity. *Med Hypotheses*, 1993; 40: 85-92.
- 270-** Elbim C, Prevot MH, Bouscarat F, et al. PMN from HIV-infected patients show enhanced activation, diminished fmlp-induced L-selectin shedding and an impaired oxidative burst after cytokine priming. *Blood*, 1994 ; 84 : 2759-66.
- 271-** Halliwell B, Cross CE. Reactive oxygen species, antioxidants, and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1991 ; 151 : 29-31.
- 272-** Israel N, Gougerot-Pocidallo MA, Aillet F, Virelizier JL. Redox status of cells influences constitutive or induced NF-kb translocation and HIV long terminal repeat in human R and monocytic cell lines. *J Immunol*, 1992 ; 149 : 3386-93.
- 273-** Staal FJT, Roederer M, Raju PA, Anderson M, Ela SW, Herzenberg LA. Antioxidants inhibit stimulation of HIV transcription. *AIDS Res Human Retroviruses*, 1993 ; 9: 299-306.
- 274-** Roederer M, Staal FJT, Anderson M, Rabin R, Raju PA, Herzenberg LA. Disregulation of leukocyte glutathione in AIDS. *Ann N Y Acad Sci*, 1993 ; 677 : 113-25.
- 275-** Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today*, 1994; 15 : 7-10.

Références bibliographique

- 276-** Javier JJ, Fodyce-Baum MK. Antioxidant micronutrients and immune function in HIV infection. *FASEB J Proc*, 1990 ; 4 : A940.
- 277-** Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC, Constans J, Dubourg J, Thomas MJ. Preliminary results of a supplementation with beta-carotene and selenium on lipoperoxydation in HIVinfected patients. First International Conference Nutrition and HIV infection, Cannes 28-29 avril 1995, P050.
- 278-** Lopez O, Bonnefont-Rousselot D, Mollereau M, et al. Increased plasma thiobarbituric acidreactive substances (TBARS) before opportunistic infection symptoms in HIV infected individuals. *Clin Chim Acta*, 1996 ; 247 : 181-7.
- 279-** Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact*, 1994 ; 91 : 165-80.
- 280-** Haiba F, Kerboua K, Ait Hami N, Benmahdi L. STRESS OXYDATIF ET INFERTILITÉ MASCULINE : PREMIERS RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE ALGÉRIENNE PILOTE À L' HMRUO/2°RM. *Revue Médicale de l'HMRUO*, No1-2014 ;7.
- 281-**C. Methorst , E. Huyghe, Stress oxydant et infertilité masculine : physiopathologie et intérêt thérapeutique des antioxydants ; *Progrès en urologie* (2014) 24, 4-10
- 282-**J. Haleng, J. Pincemail, J.O. Defrainge, c. charlier, J.P. chpelle, 2007. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62 (10), 628-638.
- 283-**Halliwell, B. and J. M. Gutteridge. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University press. 2007; 345(12):43-52.
- 284-**Favier, A (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108p.
- 285-**Delattre J., Beaudoux J. L., Bonnefont D. et Rousselot. (2005). Radicaux libres et stress oxydant. *Aspects biologiques et pathologiques*, 87-108 p.
- 286-**Baba L & McGrath IM (2008) Oxygen free radicals: effects in the newborn period. *Adv Neonatal Care* 8, 256-264.
- 287-**Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., and Jore, D. (2003). "Espèces réactives de l'oxygène." *L'actualité chimique*, 91.
- 288-**Vergely C., Rochette L. 2003. Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire/médecine thérapeutique cardiologique 1.
- 289-**Baudin B, Stress oxydant et protections antioxydantes, oxidative stress and antioxidant protections. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020, 2:22-30.

Références bibliographique

- 290-**Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Delattre, J, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Radicaux libres et anti-oxydants. Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires. Médecine-sciences Flammarion Paris. 2015 ;45(28): 5981.
- 291-**Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Radicaux libres et antioxydants. Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires. Médecinesciences Flammarion, 2003, 270:59-81.
- 292-**Ganther H. E. 1999. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxinreductase. Carcinogenesis 20 (19): 1657-1666.
- 293-**Matés, J. Perez-Gomez, C. Nunez Castro, I.(1999).Antioxidant enzymes and human diseases. ClinicalBiochemistry Journal, Vol 32, pp. 595-603.
- 294-**Vitoux D., Chappuis P., Arnaud J., Bost M., Accominotti M., Roussel A. M. 1996. Sélénium, glutathion peroxydase, peroxydes et fonctions plaquettaires. Ann Biol Clin 54:181-187.
- 295-**Frei, B, Stocker, R et Ames, BN(1988). « Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma», ProcNatlAcadSci U S A, vol. 85, n° 25, pp. 9748-52.
- 296-**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants (Part2). Therapie. 1998, 61(2):126-139.
- 297-**Ernster, L. and P. Forsmark-Andree. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. Clin Investig. 2012; 71(29): 60-65.
- 298-** S. and M. Jackson. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanismsand impact on muscle force production. PhysiolRev. 2008; 88(3): 1243-76.
- 299-**Marc, F., Davin, A., Deglene-Benbrahim, L., Ferrand, C., Baccaunaud, M. and Fritsch, P. (2004). Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments.Médecine/sciences, 20(4), pp.458-463.
- 300-**Chen, K. Suh, J. Carr, A.C. Morrow, J.D. Zeind, J. Frei, B. (2000).Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. American Journal PhysiologyEndocrinologyMetabolism, Vol 279(6), pp. 1406-1412.
- 301-**Northtrop-Clewes C.A., Thurnham D.I. (2007). Monotoring micronutrients in cigarette OCL. 13 (1) : 24-29.
- 302-** Greff M. 2011. Post'U FMC-HGE, Springer Edition. 39.
- 303-** Belkheiri N. (2010).Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes. Thèse de Doctorat.Université de Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse, France.

- 304-** Pryor W. A. 2000. Vitamine E and heart disease basic science to chemical intervention & trials. *free Rad .Biol. Med* 28:141-164.
- 305-** El-Soheby, A. Baylin, A. Spiegelman, D. Ascherio, A. Campos, H. (2002). Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology*, Vol 13; Issue 2, pp. 216-223.
- 306-** Jomova, K et Valko, M (2011). «Advances in metal-induced oxidative stress and human disease», *Toxicology*, vol.283, n° 2, p. 65-87.
- 307-** Bettger W.J. (1993). Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(9), 721-724.
- 308-** Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont-Rousselot D. Monoxyde d'azote. In : Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques. Edt Tec Doc. Paris :Lavoisier,2005 : 25-41.
- 309-** Mezzetti, A. Pierdomenico, SD. Costantini, F. Romano, F. De Cesare, D. Cuccurullo, F. Imbustaro, T. Riarios-forza, G. Di Giacomo, F. Zuliani, G. Fellin, R. (1998). Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *free radical biology medicine journal*. Vol 25(6), pp.676-681.
- 310-** Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, Pentimone F. Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly; *Panminerva Med*, 2000; 42:273-277.
- 311-** Janet Y. Uriu-Adams, Carl L. Keen. Copper, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med*. 2005; 26(4-5): 268-98.
- 312-** Higdon, J (2003). «Antioxidant Vitamins and Health: Cardiovascular Disease, Cancer», Cataracts, and Aging by Claude Fernand Bourgeois, vol. 80, n° 1, p. 239-239.
- 313-** Wolinsky I. *Nutrition in Exercise and Sport*. 3th edition. New York: CRC Press. 1998.
- 314-** Laughton, M. J., Halliwell, B., Evans, P. J., Robin, J. & Hoult, S. (1989). Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenols quercetin, gossypol and myricetin. *Biochemical Pharmacology* 38 (17), 2859-2865.
- 315-** Williamson, G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull*, 2017, 42(3): 226–235.
- 316-** Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th edition. Oxford University Press, USA. 704p. In.

Références bibliographique

- 317-** Lahouel M., Amedah S., Zellaqui A., Touil A., Rhouati S., Benayache F., Lghouchi E., Bousseboua H. 2006. The interaction of plant flavonoides with rat liver mitochondria. *therapie* 61(4):347-35.
- 318-** Bravo, L (1998). « Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance », *Nutr Rev Nov*, vol.56, n° 11, p. 317-33.
- 319-** Okuda T. (2005). Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry* 66 :2012–2031.
- 320-** Stevenson, D. and Hurst, R. (2007). Polyphenolic phytochemicals –just antioxidants or much more? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(22), pp.2900-2916.
- 321-** Jean, B (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier, 2009. 1289 p.
- 322-** Diallo, A. (2005). « Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense* Willd. (Myrtaceae) », Thèse. Université de Bamako, Mali: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.
- 323-** RIOUX C, STRESS OXYDATIF ET PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES : La supplémentation s'impose-t-elle? Mémoire pour l'obtention du grade de maîtresse sciences. QUÉBEC. Université de Laval ; 2009.
- 324-** DEFRAIGNE JO, PINCEMAIL J, STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS : mythes et réalités. *Rev Med Liège*, 2008; 63: 10-19.
- 325-** BOUGHELLOUT M, AMARA T. Les effets protecteurs des plantes médicinales contre le stress oxydant. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine ; 2015 :56.
- 326-** PASTRE J et al. Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat Université Paul-Sabatier de Toulouse ; 2005 : 109.
- 327-** Favier A. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'act. chimi*, 2003 ; 108-15
- 328-** GUILLOUTY A, Plantes médicinales et antioxydants. THESE pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université TOULOUSE III PAUL SABATIER ; 2016.
- 329-** MAICHE R, BENOUDINA M, Le rôle des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif. Mémoire Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master. Universitaire Abdel Hafid Boussouf Mila ; 2020 :53

Références bibliographique

- 330-** le journal des femmes santé. Antioxydants : définition, bienfaits, aliments. (Cité 04 février 2021) ; Disponible depuis :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-nutrition/2691681-antioxydants-definition-bienfaits-aliments-role-complement-alimentaire/>
- 331-** Benyaich A. Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité. Nutrition Research Reviews,2017 ;17.
- 332-**Barry H. Free radicals and antioxidants – quo vadis? Trends in Pharmacological Sciences, March 2011;32:125-30
- 333-**Sahraoui S M H. Evaluation de la corrélation du stress oxydatif et le syndrome du surentraînement et leurs impacts sur les indices de la performance physique chez les jeunes athlètes. THESE Pour l'obtention du diplôme de doctorat LMD. Mostaganem. Université Abdelhamid Ibn Badis.2018 ; 245.
- 334-**Stéphane D. Le syndrome de fatigue chronique : une pathologie difficile à cerner. Anses • Bulletin de veille scientifique n° 22 • Santé / Environnement / Travail, 2013 :64-7
- 335-**Ana S C, Armando C, Nuno V . Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *antioxidants* ,2023;12(2), 470

Annexe I :

Université Saad Dahleb Blida.

Faculté de Médecine.

Département de Pharmacie.

FICHE D'ENQUETE DESTINEE A LA POPULATION :

Nous sommes internes en pharmacie, dans le cadre de réalisation de notre mémoire de fin d'étude intitulée <<le stress oxydant>>, nous vous prions de nous consacrer quelques minutes de votre temps afin de répondre au questionnaire suivant.

نحن طلاب صيدلة ، كجزء من أطروحة نهاية الدراسة بعنوان الإجهاد التأكسدي

يرجى إعطائنا بضع دقائق من

وقتكم للإجابة على الاستبيان التالي

شكرا لك على الرد عليه

(المشاركة مجهولة (عنوان بريدك الإلكتروني سيكون مرئياً لك فقط

1-Profil de l'informateur :

Question 1 : Votre sexe :

Homme

Femme

Question 2 : Votre âge ?

18-30ans

30ans-50ans

>50ans

Question 3 : votre niveau d'étude:

Universitaire

Secondaire

Moyen

Primaire

Question 4 : Etes-vous du domaine médical ?

Oui

Non

Question 5 : Présentez-vous une maladie chronique ?

- Oui
- Non

2- l'informateur et l'automédication :

Question 1: Avez-vous déjà entendu parler de stress oxydant ?

- Oui
- No

Question 2 : Le stress oxydant est :

- Le vieillissement accéléré de la peau
- État de déséquilibre dans notre organisme
- Le stress psychologique
- Lorsque les défenses anti-oxydantes sont au dessous de la norme.
- Je ne sais pas

Question 3 : D'où avez l'information sur le stress oxydant ?

- personnel de santé
- internet
- je n'ai pas d'information

Question 4 : vous pensez que le danger de stress oxydant est du ?

- Associé à des maladies chroniques.
- Provoque le vieillissement accéléré de la peau.
- Pas danger
- je ne sais pas

Question 5: laquelle de ces maladies est associées au stress oxydant ?

- Cancer.
- Diabète.
- Maladie de parkinson.
- Alzheimer.

- Athérosclérose.
- Je ne sais pas.

Question 6: souffrez-vous de ces symptômes ?

- fatigue chronique.
- Problème de peau.
- Stress et dépression.
- troubles de concentration et de mémoire.
- chute des cheveux.
- problèmes de vision.

Question 7: Concernant ces symptômes, avez-vous consulté un médecin?

- Oui
- Non

Question 8: .Vous a-t-on déjà demandé de faire un bilan sur le stress oxydant?

- Oui
- No

Question 9:Est-ce-que vous avez consommé des antioxydants en automédication:

- Oui
- No

Question10: pour quelle raison?

- Traitement
- Prévention
- je ne jamais consommé
- autre raison

Question11: votre alimentation est basée sur?

- Fruits et légumes
- Fruits secs

- fruits oléagineux (noix, amande...)
- les Fast-foods

Question12: quelle est la fréquence de consommation des fruits et des légumes?

- Toujours
- 2-3 fois /semaine
- Une fois /semaine
- il ne m'intéresse pas

Question13: a propos de l'hygiène de vie?

- Vous dormez suffisamment dans la nuit (6-8h)
- Vous êtes un fumeur
- Vous êtes un consommateur des boissons alcooliques
- Vous pratiquez du sport

Question14: pratiquez-vous une activité sportive intense?

- Oui
- Non

Question15: vous suivez un régime alimentaire équilibré?

- Oui
- Non

Université Saad Dahleb Blida.

Faculté de Médecine.

Département de Pharmacie.

FICHE D'ENQUETE DESTINEE AUX MEDECINS:

Nous sommes internes en pharmacie, dans le cadre de réalisation de notre mémoire de fin d'étude intitulée<<le stress oxydant>>, nous vous prions de nous consacrer quelques minutes de votre temps afin de répondre au questionnaire suivant.

Merci de bien vouloir y répondre.

La participation est anonyme (votre adresse mail ne sera visible que pour vous)

1-Profil de l'informateur :

Question1 : Vous êtes?

- Généraliste
- Spécialiste

Question2:*Quelle spécialité?*

2-L'informateur et le stress oxydant :

Question1 : Avez-vous l'habitude de recevoir des malades qui souffrent d'un état de stress oxydant (symptômes)?

- Oui
- Non

Question 2: Pour quelle raison viennent-ils vous voir?

- Vieillesse accélérée
- Maladie chronique
- Symptômes de stress oxydants

Question 3: Comment réagissez-vous?

- donnez un traitement antioxydant

- donnez un bilan de stress oxydant
- l'alimentation équilibrée est suffisante

Question 4: Devant une maladie chronique, pensez-vous au stress oxydant?

- Oui
- Non

Question 5: Devant une maladie chronique associée à des symptômes de stress oxydant, comment réagissez-vous?

- donnez un bilan de stress oxydant
- donnez un traitement de la maladie
- donnez des antioxydants associé au traitement de la maladie

Question 6 : quelles sont les paramètres de stress que vous demandez dans le bilan?

- Vitamines: vitamine C et E...
- Oligo-éléments :Cu, Zn,Se...
- Marqueurs d'oxydation: peroxydes lipidiques, LDL oxydées...
- Source d'oxydation: glucose, fer libre, fer sérique...

Question7: Quelles sont les médicaments antioxydants que vous recommandez?

- Vitamines
- Oligo-éléments
- Autre

Question 8 : Est-ce-que vous recommandez la consommation des compléments alimentaires antioxydants dans le but de la prévention ?

- Oui
- Non

Question9: Quelles sont les aliments /régime alimentaire que vous recommandez en cas de stress oxydant?

Question10: Pensez-vous en cas de stress oxydant que l'alimentation équilibrée est suffisante?

- Oui.
- Non.

Question 11: Quelle est l'hygiène de vie que vous recommandez face au stress oxydant?

Question 12: pensez-vous en cas de stress oxydant que l'hygiène de vie seul peut être la solution?

- Oui
- Non

Résumé

Le stress oxydant survient lorsque la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dépasse les capacités de défense antioxydante de l'organisme. Les ERO, produits de manière continue et élevée, entraînent des modifications irréversibles des lipides, des protéines et des acides nucléiques, ce qui engendre un stress oxydant. Ce dernier a été associé au vieillissement ainsi qu'à la physiopathologie de diverses maladies, telles que le cancer, où il perturbe l'élimination des cellules cancéreuses, les maladies cardiovasculaires, qui endommagent la paroi des vaisseaux sanguins, et les maladies inflammatoires. Pour faire face à ce stress oxydant notre organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes ; on distingue deux sources d'antioxydants : l'une est endogène qui peut être enzymatiques (superoxyde dismutase, Catalase, glutathion peroxydase) ou non enzymatiques (glutathion, coenzyme Q10, la bilirubine, acide urique), et l'autre est exogène (médicaments, vitamines C, vitamine E, B-carotène, les polyphénols. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydants.

Mots-clés : Antioxydant, stress oxydant, radicaux libres, maladies.

Abstract

Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen species (ROS) exceeds the body's antioxidant defence capacity. ROS, produced in a continuous and elevated manner, lead to irreversible changes in lipids, proteins and nucleic acids, resulting in oxidative stress. Oxidative stress has been linked to ageing and to the pathophysiology of various diseases, such as cancer, where it disrupts the elimination of cancer cells, cardiovascular disease, which damages the walls of blood vessels, and inflammatory diseases. There are two sources of antioxidants: one is endogenous, which may be enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) or non-enzymatic (glutathione, coenzyme Q10, bilirubin, uric acid), and the other is exogenous (drugs, vitamin C, vitamin E, B-carotene, polyphenols, etc.). Added to this are a number of trace elements such as selenium, copper and zinc, which are co-factors of antioxidant enzymes.

Key-words :Antioxidant, stress, free radicals, diseases.

ملخص

يحدث الإجهاد التأكسدي عندما يتجاوز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية قدرات الدفاع المضادة للأكسدة في الجسم. ينتج أنواع الأكسجين التفاعلية بشكل مستمر وعالي ، يؤدي إلى تغيرات لا رجعة فيها في الدهون والبروتينات والأحماض النووية ، مما يولد الإجهاد التأكسدي. وقد ارتبط هذا الأخير بالشيخوخة وكذلك بالفيزيولوجيا المرضية لأمراض مختلفة ، مثل السرطان ، حيث يعطل القضاء على الخلايا السرطانية ، وأمراض القلب والأوعية الدموية ، التي تتلف جدار الأوعية الدموية ، والأمراض الالتهابية. للتعامل مع هذا الإجهاد التأكسدي ، يمتلك جسمنا مجموعة معقدة من الدفاعات المضادة للأكسدة. هناك مصدران لمضادات الأكسدة: أحدهما داخلي المنشأ والذي يمكن أن يكون إنزيمياً (سوبر أكسيد ديسموتاز ، كاتالاز ، جلوتاثيون بيروكسيداز) أو غير إنزيمي (جلوتاثيون 10 ، بيليروبين ، حمض البوليك) ، والآخر خارجي (أدوية ، فيتامينات ج ، فيتامين هـ ، ب-كاروتين ، بوليفينول ، يضاف إلى ذلك بعض العناصر النزرة مثل السيلينيوم والنحاس والزنك التي تعتبر عوامل مساعدة للأنزيمات المضادة للأكسدة).

الكلمات المفتاحية: مضادات الأكسدة ، الإجهاد التأكسدي ، الجذور الحرة ، الأمراض