II. Stress oxydatif

1. Définition

1.1. Le stress oxydatif

Le stress oxydant se définit classiquement comme un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production des ROS (espèce réactif de l'oxygène), en faveur de ces dernières **(Favier, 2003).**

1.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) possédant un électron célibataire. Cette propriété les rend aptes à réagir avec des molécules lors de réactions en chaîne. La réactivité des radicaux de l'oxygène ne doit pas non plus être exagérée car elle est très variable selon la nature du radical **(Favier, 1997)**. Parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, Fanion radicalaire superoxyde ($0^{2\,\bullet}$) comme le monoxyde d'azote (•NO) ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives **(Favier, 2003).**

Les radicaux libres sont des particules très réactives, de dangereux produits du métabolisme qui favorisent, notamment, le processus de vieillissement. Ils attaquent les membranes cellulaires, agressent des protéines essentielles à la vie et détruisent le patrimoine génétique **(Favier, 2003)**.

2. Types des radicaux libres

2.1. Radicaux libres de l'oxygène (ROS)

L'oxygène peut subir des étapes successives de réduction conduisant à la formation d'ERO (fig.13). En présence de métaux, de molécules organiques ou d'enzymes (oxydases ou complexes de la chaîne respiratoire) **(Barouki, 2006)**.

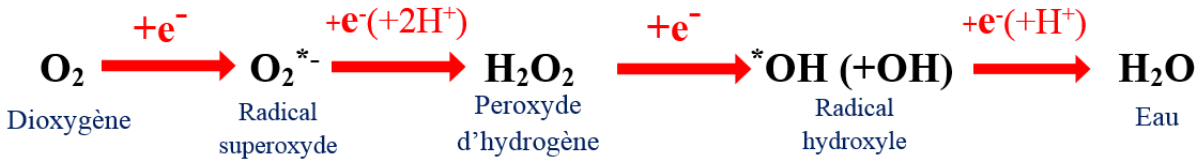


Figure (13) : Intermédiaires réduits de l'oxygène. Les quatre étapes de réduction mono électronique de l'oxygène **(Gardès-albertal, 2003).**

2.1.1. L'anion super oxyde

L'anion superoxyde (O_2•-) est un dérivé très réactif de l'oxygène. Il est produit au cours du métabolisme mitochondrial à la suite de la réaction suivante :

•O-O + e^- ⟶ O-O (O_2•-)

Relativement stable, il n'est pas très toxique pour l'organisme. Mais il est à l'origine de cascades de réactions conduisant à la production de molécules très nocives **(Pastre, 2005).**

2.1.2. Le radical hydroxyle

Le radical libre hydroxyle (OH) est très réactif. Il peut réagir avec de nombreuses molécules comme l'ADN, les glucides, les nucléotides, les protéines et être à l'origine de lésions de nécrose. C'est un dérivé de l'anion super oxyde. Il peut être produit à la suite de diverses réactions. Nous en citerons deux à titre d'exemple :

- la réaction d'Haber-Weiss :

$O^{2\bullet-} + H^+ + H_2O_2 + Fe^{3+}$ ⟶ HO• $+H_2O + Fe^{2+}$

- la réaction de Fenton :

$H_2O_2 + Fe^{2+} + H^+$ ⟶ $Fe^{3+} + H_2O + HO^{\bullet}$ (Pastre, 2005).

2.1.3. Oxygène singulet

Lorsque de l'énergie est apportée à l'oxygène, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme active. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules. Il est formé à partir de l'ion super oxyde selon la réaction suivante :

•O-O• ⟶ $1O^{2.}$ (Sous l'action de la lumière)

2.1.4. Radical peroxyde H_2O_2

Le radical peroxyde est considéré comme une espèce réactive dérivée de l'oxygène (ROS) même s'il n'a pas une structure radicalaire car il est capable d'initier ou de propager des dommages oxydatifs. Il peut être produit au cours des mécanismes illustrés par les réactions suivantes :

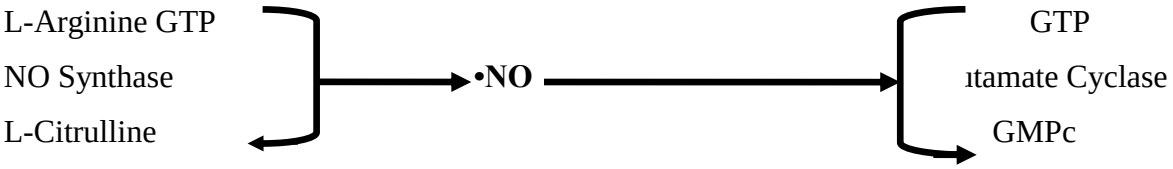
$$O^{2-} + H^+ \rightarrow HO^{-2}$$

$$2HO_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$$ **(Delattre *et al.*, 2003)**

2.2. Radicaux libres nitrogènes

2.2.1 L'oxyde nitrique (•NO ; monoxyde d'azote)

Est un radical libre ubiquitaire synthétisé à partir de l'arginine grâce à l'action d'enzymes appelées NO synthase, selon le schéma suivant :



Trois types de NO synthase endothélliale constitutive, calcium-dépendante, encore appelée NOS-III. Elle permet la production de •NO dans les vaisseaux sanguins, responsable de leur vasodilatation (le •NO ainsi produit a été identifié comme étant *l'endothélium-derivedrelaxing factor (EDRF).*cette NO synthétase existe aussi dans certain neurones.

-Un NO synthétase inductible (NOS-II), dont l'activité est indépendante de la concentration en calcium et qui peut être induite par différents stimuli, notamment inflammatoire. Elle esten particulier présente dans les macrophages.

-Une NO synthase neuronale constitutive (NOS-I), présent dans les neurones et le bmuscle squelettique.

Le monoxyde d'azote est susceptible de réagir avec d'autres radicaux libres pour former des espèces oxydantes.

Ainsi est-il capable de réagir avec $O_2^{\bullet-}$ pour donner le peroxynitrite $ONOO^{—}$ oxydant puissant vis-à-vis de nombreuses molécule biologiques **(Delattre et *al.*, 2003).**

2.2.2 Le péroxynitrite (ONOO-)

$ONOO^-$ est non radicalaire, instable (durée de vie < une seconde) et très oxydant (E0=+1.4V, comme HOCl ; Sa formation ($^{\bullet}NO + O_2^{\bullet-} \rightarrow ONOO^-$) est endothermique et aurait lieu dans les macrophages, les neutrophiles, les cellules endothéliales et les mitochondries, mais son précurseur O_2•-dismute sans longtemps exister.

Au pH physiologique, il est en équilibre avec son acide conjugué, ONOOH.

$ONOO^{—} + H^+ \leftrightarrow ONOOH$

Il se transforme rapidement en nitrites et en nitrates et se décompose en dérivés radicalaires (•OH, $•NO_2$). Ses réactions avec les biomolécules (principalement des nitrations et des hydroxylations) sont agressives et délétères : attaque des fonctions thiols, des lipides,

des 25 bases nucléiques, des fonctions amines sur les protéines, et de beaucoup d'autres molécules de petite taille (urate, ascorbate, etc…). $ONOO^-$ attaque les sites à métaux de transition (enzymes himniques, hémoglobine, Mn/CuZn SOD), nitre les cycles aromatiques (tyrosine, tryptophane) et par là les enzymes dont le site actif porte un résidu tyrosyle.

La réaction d'$ONOO^-$ avec le CO_2 produit du peroxy nitroso carboxylate ($ONOOCO_2^-$) dont les dérivés ($\bullet NO_2$ et $CO_3^{\bullet-}$ ou NO_3 et CO_2) augmentent les événements de nitration **(Delattre et *al.*, 2003).**

2.2.3. Le dioxyde d'azote

NO•2, abondant dans les polluants de l'atmosphère des villes, se formerait aussi in vivo par réaction entre NO et O_2.

$$NO + O_2 \rightarrow 2\ NO_2$$

$NO_2^{\bullet}$ attaque les doubles liaisons des acides gras non-saturés (acide linoléique; α-linolénique et γ-linolénique; acide arachidonique) et transforme ces acides soit de cis-en transe, soit par nitration. Des lipoxygénases transforment l'acide arachidonique en eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, etc…), qui sont des messagers intra et extracellulaires indispensables. Les dérivés nitrés de l'acide arachidonique seraient également des messagers bioactifs.

$NO_2^{\bullet}$ s'additionnerait aux doubles liaisons d'autres molécules, arracherait soit un H soit un électron aux molécules voisines.
Ces réactions créent des radicaux libres.
Comme$O_2^{\bullet-}$ - $NO_2^{\bullet}$peut exister assez longtemps dans les espaces intra membranaires aprotiques **(Delattre *et al.*, 2003).**

2.2.4 Autres formes de ROS

La formation de l'oxygène singulier ($^1O_2$) à partir du triplet $^3O_2$ exige l'inversion d'un des spins des deux électrons célibataires de $^3O_2$. Cette inversion est endothermique (22 Kcal) et peu vraisemblable in vivo. La formation de l'ozone(O_3) exige 69 Kcal et n'a pas lieu in vivo, mais dans l'atmosphère suite aux rayons UV et aux étincelles électriques **(Delattre *et al.*, 2003).**

3. Origine des radicaux libres

Des radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes. Sans vouloir faire du finalisme, nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoie des signaux **(Favier, 2003).**

a) La mitochondrie est la source de production majeure d'O_2°- dans la cellule intacte. Dans les conditions physiologiques, la formation de ce radical est liée à l'activité physique et par là même à l'intensité d'oxygénation. Cette production peut également s'intensifier lorsque interviennent des désordres mitochondriaux génétiques, inflammatoires (effet du TNF-a) ou nutritionnels (carence en ubiquinone) **(Favier, 2003).**

b) L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par le complexe enzymatique NADPH oxydase des cellules phagocytaires activées. Ce mécanisme lorsqu'il est contrôlé est capital dans la lutte infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et corps étrangers. De plus les cellules inflammatoires et immunes peuvent produire des cytokines comme le TNF-α qui est capable de faire produire des radicaux libres par la mitochondrie des cellules cible **(Favier, 2003).**

c) Plusieurs autres systèmes enzymatiques produisent des radicaux libres au cours de réaction biochimiques (xanthine oxydase, hème oxygénase, cytochrome P450…). Une autre espèce radicalaire le monoxyde d'azote (ou NO°) est elle aussi produite par des systèmes enzymatiques que sont les différentes NO Synthases (ou NOS) à des fins de médiation cellulaires. Rappelons que la production concomitante dans un même site de NO et de superoxyde s'avère très dommageable en donnant naissance au radical peroxynitrite **(Favier, 2003).**

d) Une autre source importante de radicaux sont les mécanismes de cycles rédox que produit dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones. Ces différentes molécules endogènes ou exogènes (ascorbate, glutathion réduit, adrénaline, flavines) réagissent spontanément avec l'O_2 et sont ainsi oxydées conduisant à la formation d'O_2°-. Ce mécanisme est souvent mis en cause pour expliquer la toxicité de l'alcool, des résidus de la fumée de cigarette, ou de certains médicaments (chloroquine, adriamycine, acetaminophène), mais il existe aussi pour des composés endogènes comme le lévulinate et surtout les catécholamines. Ce dernier mécanisme amplifié par les métaux, fait l'objet de recherche

actuelle sur l'origine de la maladie de Parkinson. Les O_2°- sont également produits lors de la formation de methémoglobine à partir d'oxyhémoglobine **(Hininger et Favier, 2003).**

e) Les métaux toxiques (chrome, vanadium, cuivre) mais aussi le fer libres (existant lors de surcharges générales ou localisées) génèrent en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) des radicaux hydroxyles très réactifs par une réaction appelée réaction de Fenton. Les particules inhalées telles que l'amiante et ou la silice sont aussi des sources de radicaux par la phagocytose exacerbée qu'elles déclenchent et aussi car elles sont recouvertes de sels de fer en surface **(Hininger et Favier, 2003).**

f) Les rayonnements sont par différents mécanismes des sources de radicaux, qu'il s'agisse des rayons ionisants X ou gamma, ou des rayons ultraviolets capables de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet après activation de photosensibilisant **(Hininger et Favier, 2003).**

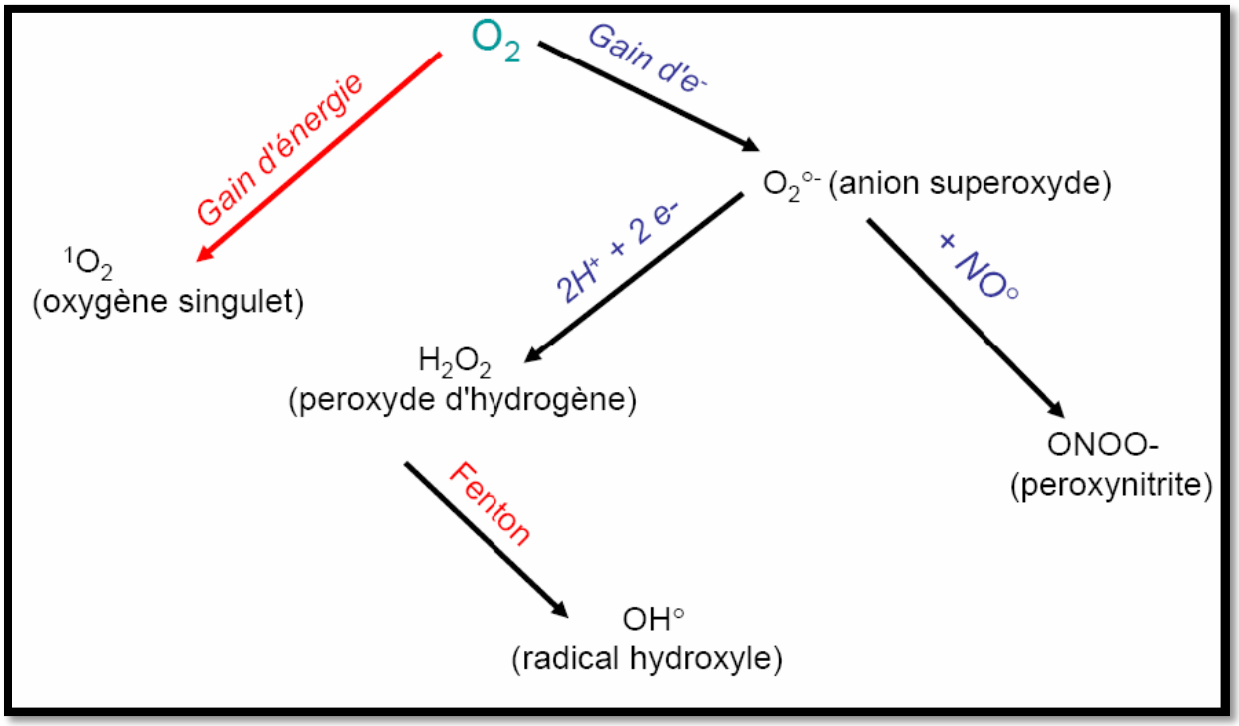


Figure (14) :L'origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie **(Amara, 2007).**

4. Conséquences du stress oxydant

L'évaluation d'un stress oxydant repose sur la présence ou l'augmentation de marqueurs oxydatifs. Ces indicateurs comportent les produits de dégradation stables des protéines, des glucides, des lipides et de l'ADN **(Aouachria et Aounallah, 2015).**

4.1. Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs **(Garait, 2006)**.

La peroxydation des lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes. Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonenal (4- HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique **(Garait, 2006)**.

4.2 Oxydation des protéines

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le $Fe^{2+,}$ peuvent être classées en 02 catégories :

a) celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique,

b) les modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique.

Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases) **(Favier, 2003).**

4.3. Oxydation des glucides

En présence de métaux, l'oxydation du glucose peut libérer des céto-aldéhydes, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des ions superoxyde (OH), et entrainer la coupure de protéine et leur glycation par attachement du céto-aldéhyde **(Wolf et *al,* 1988).**

4.4. Dommage de L'ADN

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant **(Garait, 2006 ; Zengue, 2008).**

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitroguanine, forme amidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimidouracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine. Le rôle des nombreux métaux fixés à l'ADN, qui est un poly anion (Fe, Mg, Zn, Cu, Ni, Cd...), est crucial pour amplifier ou orienter le profil de ces lésions. Cette attaque de l'ADN est quotidienne **(Favier, 2003).**
Heureusement que notre organisme doté d'un système de défense anti oxydant.

5. Les antioxydants

5.1. Définition

Dès le début du XXème siècle, l'industrie s'est intéressée de près aux antioxydants (ou anti oxygène), molécules capables par exemple de réduire les effets de l'oxygène sur la corrosion des métaux. En biologie, les toutes premières recherches sur les antioxydants (fig.14) ont montré leur capacité à réduire l'oxydation des acides gras insaturés **(Pincemail, 2007)**. De façon générale, un antioxydant peut être défini comme étant une

substance qui, présente à de faibles concentrations par rapport à un substrat, peut significativement retarder ou inhiber l'oxydation de ce substrat. Les défenses anti oxydantes de notre organisme peuvent se diviser en deux antioxydants primaires antioxydants secondaires **(Pincemail et *al.*, 1998).**

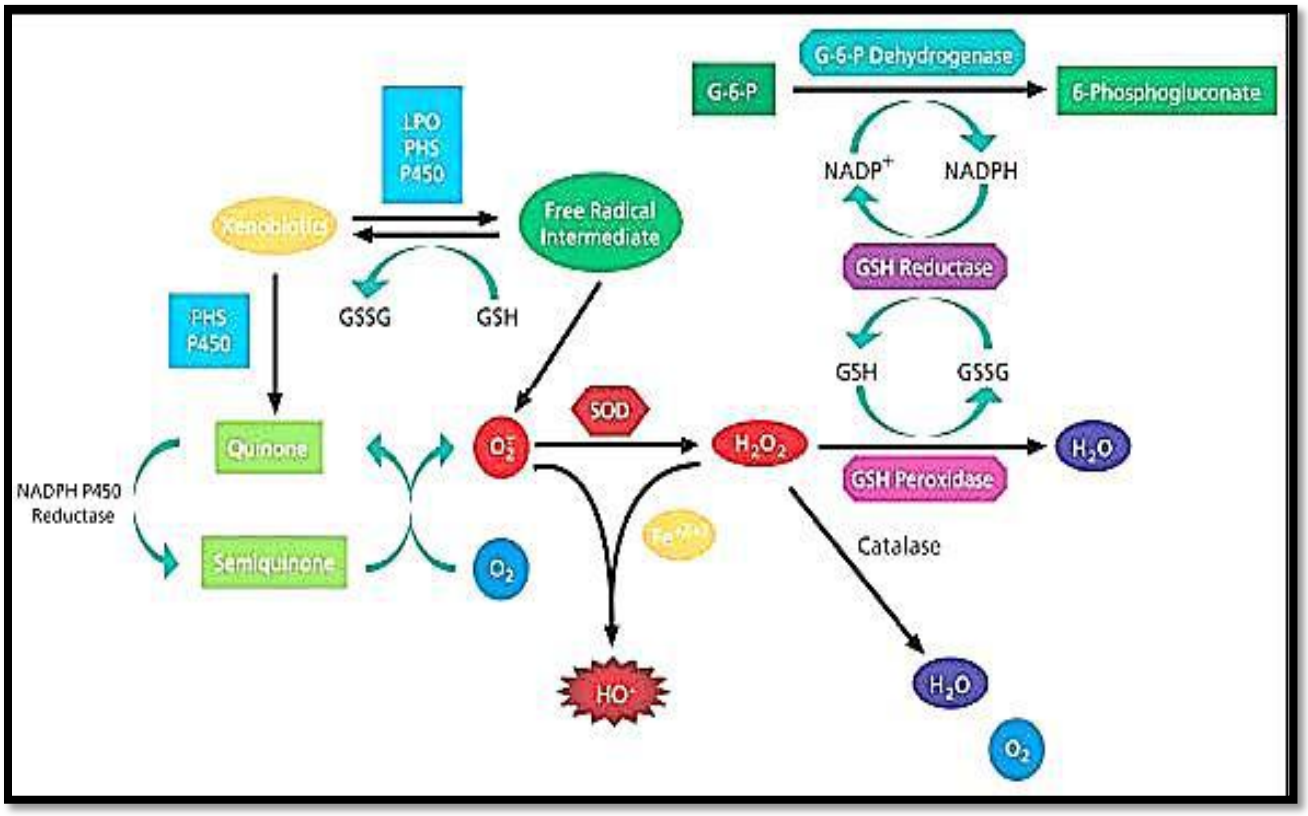


Figure (15): Mode d'action des principaux systèmes antioxydants **(Descamps, 2004).**

5.2. Principaux antioxydants

5.2.1. Les antioxydants synthétiques

Cette famille de substances antioxydants est relativement limités, puisqu'elle correspond à des corps étrangers au biologique (humain comme animal), donc biologiquement suspects. C'est la raison pour laquelle ces molécules on fait l'objet de nombreuses publications, dont les données toxicologiques sont parfois contradictoire **(Saidi, 2007).**

- Le Butylhydroxytoluéne (B.H.T).
- Le Butylhydroxyanisole (B.H .A).
- L'acide iso ascorbique.

5.2.2. Les antioxydants naturels

L'utilisation empirique d'antioxydants naturels est une pratique très ancienne pour la conservation des vivres. La recherche de nouveaux antioxydants naturels, connaît depuis ces dernières années un regain d'intérêt, car les antioxydants synthétiques actuellement utilisent, notamment le B.H.T et le B.H.A ne seraient pas dépourvus de toxicité. Les multiples atouts santé des fruits et légumes sont liés à leur faible teneur calorique, à leur richesse en fibres, minéraux, vitamines et autres micronutriments. Certains de ces micronutriments, apparaissent de plus en plus clairement comme essentiels au fonctionnement en participant à la protection de notre organisme contre les cancers, les maladies cardio-vasculaires et les autres maladies dégénératives. C'est le cas des antioxydants dont les fruits et légumes constituent l'une des principales sources alimentaires. Les principaux antioxydants végétaux sont au nombre de quatre. L'homme ingère avec ses aliments environ un gramme de polyphénols chaque jour, soit dix fois plus que de vitamine C et 100 fois plus que de caroténoïdes ou vitamine E et l'on estime que les fruits et légumes contribuent pour moitié à ces apports **(Saidi, 2007).**

6. Systèmes de défense

6.1. Systèmes de défense enzymatique

Les systèmes de défenses antioxydants comportent des enzymes. Sont au nombre de trois et ils fonctionnent en complémentarité **(Baudin, 2007).**

6.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La Cu/Zn-SOD, chez l'homme, existe sous deux formes, l'une cytosolique et l'autre extracellulaire. Toutes les sous-unités portent un ion Zn non catalytique, et un ion Cu^{2+} responsable de l'activité SOD, c'est-à-dire la dismutation de l'anion superoxyde selon la réaction : **(Baudin, 2007)**

$$SOD, 2H + O_2\text{-} + O_2^{-} \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

$$O_2 + 2e\text{-} + 2H+ \longrightarrow H$$

Une troisième forme est mitochondriale et dans son site actif on trouve du manganèse (Mn-SOD) ; c'est une protéine importée du noyau, on ne la trouve donc pas dans les hématies ; son activité catalytique est identique à celles des Cu/Zn-SOD. Un autre rôle des SOD est de

régénérer la vitamine C. On voit que l'action antioxydant des SOD est incomplète car en éliminant l'anion superoxyde, elles produisent du peroxyde d'hydrogène **(Baudin, 2007).**

6.1.2. Glutathion peroxydase (GPx)

Il y aurait plusieurs gènes GPx mais l'existence de formes intra- et extracellulaires serait essentiellement due à des modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles. Dans le plasma, on trouve une forme très glycosylée qui viendrait du foie. Toutes ces enzymes sont homo-tétramériques et séléno-dépendantes, c'est-à-dire qu'elles contiennent dans leur site actif un atome de Sélénium (Se) à la place d'un soufre cystéinique. Le glutathion (GSH) est un substrat obligatoire, le deuxième substrat étant un hydro peroxyde (ROOH), souvent H_2O_2 ; la GPx agit par son groupement sélénol et deux molécules de GPx sont nécessaires à la transformation d'une molécule d'hydro peroxyde. Comme ces deux GSH s'oxydent en GSSG (forme oxydée), il est indispensable que la GPx soit couplée au système de régénération du GSH (forme réduite active) comme suit **(Baudin, 2007)** :

$$ROOH + 2GSH \longrightarrow ROH + GSSG + H_2O$$

$$H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow 2H_2O_2 + GSSG$$

6.1.3. Catalase (CAT)

La catalase est localisée dans les peroxysomes et les hématies ; c'est une enzyme tétramérique et capable d'éliminer H_2O_2 selon **(Baudin, 2007).**

$$2\ H_2O + O_2 \longrightarrow 2\ H_2O_2$$

6.1.4. Peroxyredoxines

La thiorédoxine-peroxydase fonctionnant sans GSH. GPx et catalase agissent tardivement dans le processus oxydant en éliminant H_2O_2 et les peroxydes membranaires alors que les SOD agissent un peu plus précocement dès que se forme vit C, que ce soit dans le cytosol ou la mitochondrie **(Baudin, 2007).**

6.2. Systèmes de défense non-enzymatique

6.2.1. Le glutathion et les protéines-thiols

Le glutathion est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible.

Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer, les autres propriétés anti-oxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire.

La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements « thiols» qui possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les espèces oxygénées activées **(Haleng et *al.*, 2007)**.

6.2.2. La vitamine C

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits **(Haleng et *al,* 2007).**

La vitamine C est avant tout, un excellent piégeur des EOA (HO• ou$O^{2\bullet-}$). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. Ses fonctions sont nombreuses : contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer **(Haleng et *al*., 2007)**.

6.2.3. La vitamine E

Ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols (constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone) et les tocotriénols (qui diffèrent des tocols par la présence de 3 doubles liaisons sur cette chaîne latérale). D'un point

de vue biologique, deux isomères sont particulièrement restants, T α-et l ey-tocophérol. Leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux pyroxyles (ROO) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. Les apports journaliers d'α-tocophérol sont de l'ordre de 10mg **(Haleng et *al.*, 2007).**

6.2.4. Les caroténoïdes

Plus de 600 caroténoïdes (fig.15) différents ont été isolés à partir de sources naturelles **(Haleng et *al.*, 2007).**

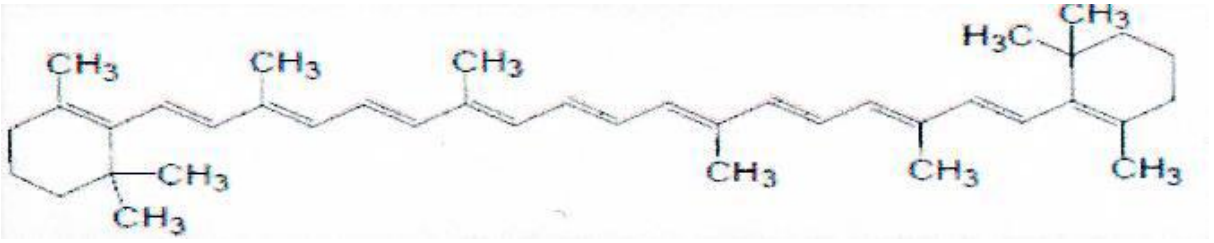


Figure (16) : structure du P-carotène **(Goupy et al., 1999).**

6.2.5. Le coenzyme Q10

Le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E **(Haleng et *al.*, 2007).**

6.2.6. L'acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, un piégeur puissant de radicaux (OH•, ROO•, NOO•) **(Haleng et *al.*, 2007).**

6.2.7. La bilirubine

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales.
La bilirubine est capable de piéger ROO• l'oxygène singlet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires **(Haleng et *al.*, 2007).**

7. Oligoéléments

Le Cuivre (Cu), le Zinc (Zn), le Manganèse (Mn), le Sélénium (Se) et le Fer (Fe) sont des éléments essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de Zinc, la catalase de fer et la GPx de Sélénium **(Goupy et *al.*, 1999).**