3.1. Stress oxydant

3.1.1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre entre la production et l'élimination des radicaux libres **(Gasmi, 2018)**. Il est un etat de conséquence naturelle du métabolisme de l'oxygène est normalement contrôlée par des systèmes de défense antioxydante endogènes **(Joanny, 2005**).

Le stress oxydatif est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, tous les organismes vivants qui consomment de l'oxygène produisent des radicaux libres qui sont de petites substances chimiques très oxydées par le contact avec l'oxygène, et dont nos cellules savent normalement très bien se débarrasser **(Benbrini, 2012) .**Notre organisme produit naturellement ces radicaux libres. **(Krid , 2008).**

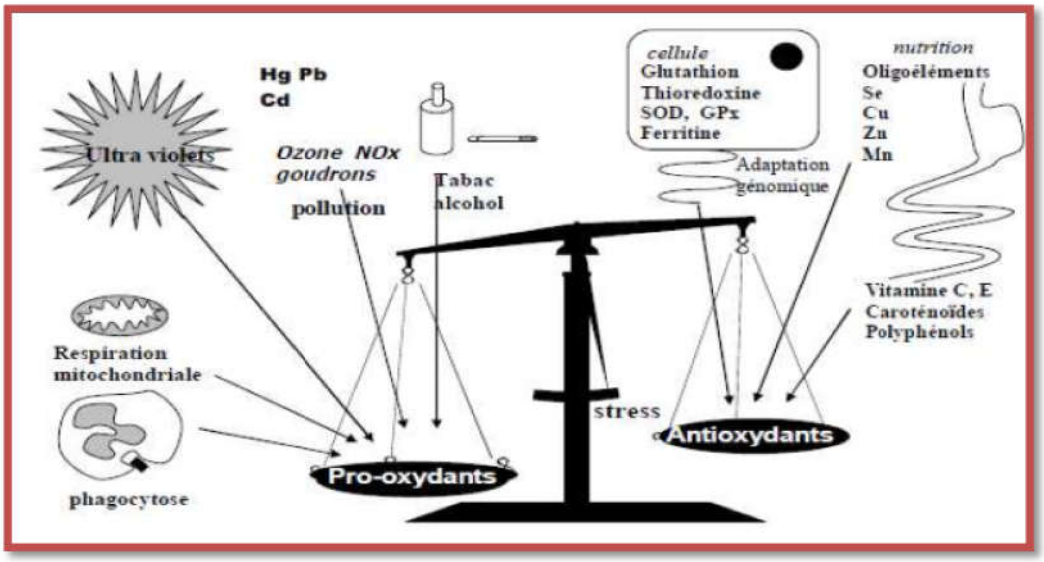


Figure19 . Stress oxydant (Favier, 2006).

3.1.2. Les radicaux libres

3.1.2.1. Définition des radicaux libres

En révisant la littérature, on remarque souvent un point symbolique à côté d'une abréviation chimique telle que (•OH), ce point signifie un radical libre. Les origines des radicaux, espèc chimiques possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe, sont multiples ; elles peuvent être exogènes (rayons solaires ultraviolets, pollution, infections, tabac) et endogènes **(Dutot, 2008).**

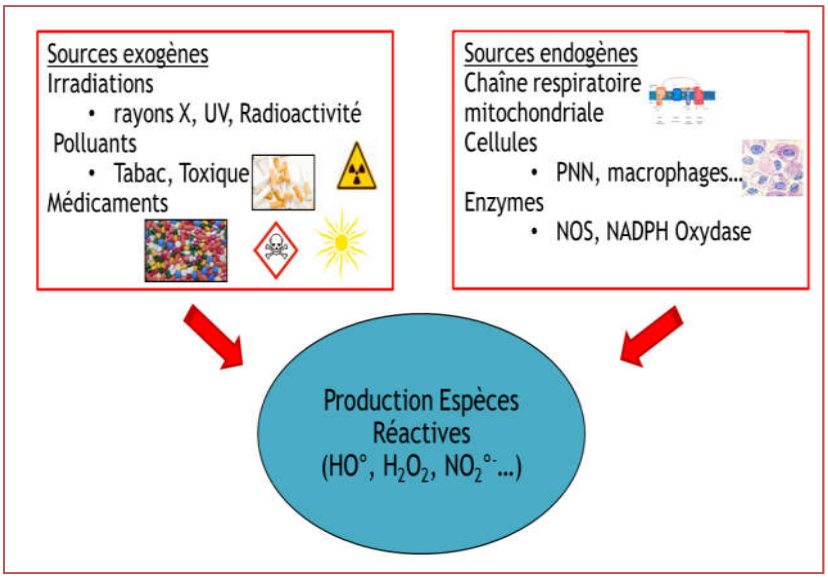


Figure20. Les origines des espèces réactives(**Favier, 2003).**

3.1.2.2. Différents types des ROS

Les espèces réactives oxygénées (ERO) incluant les radicaux libres comme le radical hydroxyl (OH.), le radical superoxyde (O_2.) **(Scheibmeir et al., 2005**) et sa forme protonnée (HO2.), le radical peroxyl (ROO.) et les espèces non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxygène singulet ($^1O_2$) sont des molécules hautement réactives **(Chu *et al.*, 2010).**

Dans tous les systèmes vivants aérobies, ces espèces sont produites habituellement par voie endogène durant le métabolisme cellulaire **(Kumari et Kakkar, 2008)**. Les ERO sont aussi produites dans des circonstances pathologiques intrinsèques telles que le dysfonctionnement de la mitochondrie et l'involution thymique favorisant l'inflammation chronique **(Montagnier, 2009)**. Des facteurs exogènes à savoir les polluants environnementaux, les radiations, les solvants organiques, le tabac ainsi que les agents pathogènes sont aussi incriminés dans la production des ERO **(Ansari, 1997).**

Les espèces réactives du nitrogène incluent le radical monoxyde d'azote (NO.), l'anion peroxynitrite (ONOO-), le radical dioxyde d'azote (NO2.) et d'autres oxydes **(Wiseman et Halliwell, 1996; Simon *et al.*, 2000)**. L'oxyde nitrique est un radical de l'azote qui peut réagir avec O^-_2 pour former des ions peroxynitrite qui peuvent réagir avec divers constituants cellulaires (par exemple, lipides, protéines, DNA) **(Carocho et Ferreira,2013).**

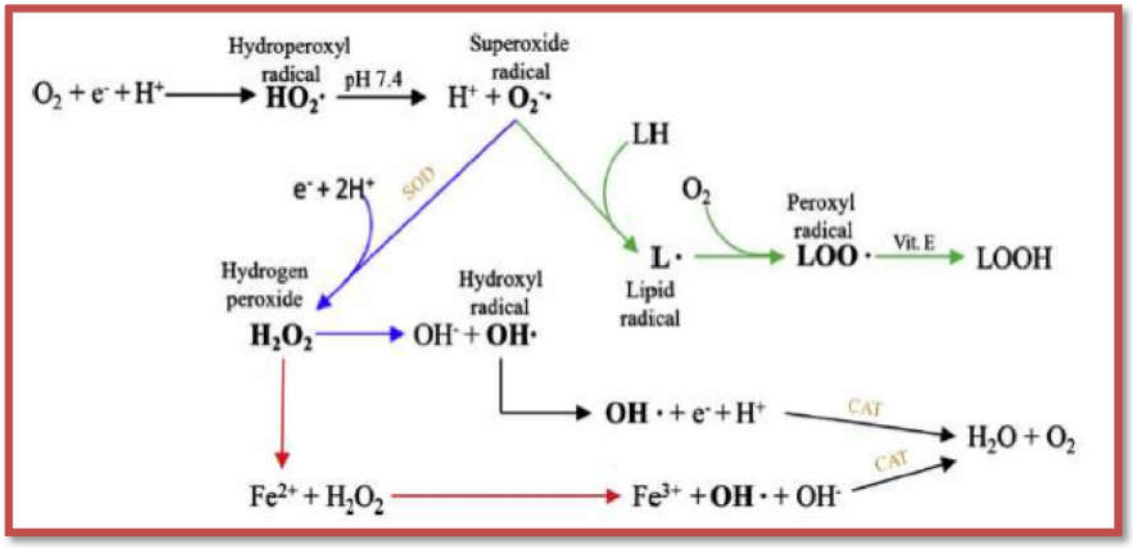


Figure 21 . Les principales réactions conduisant à la production des ROS**. (Carocho et Ferreira, 2013)**

3.1.2.3. Principale sources des radicaux libres : La mitochondrie

Les cellules convertissent 3 % de la quantité totale d'oxygène consommée en espèces réactives de l'oxygène (notées ERO) **(Shahrokhian et Ghalkhani., 2006)**. Les ERO sont majoritaires mais des radicaux soufrés, nitrogénés, phosphorés ou carbonés sont également formés. Ces ERO qui peuvent être radicalaires ou non radicalaires, sont aussi produites en permanence par différents systèmes enzymatiques **(Ichai *et al* ., 2011).**

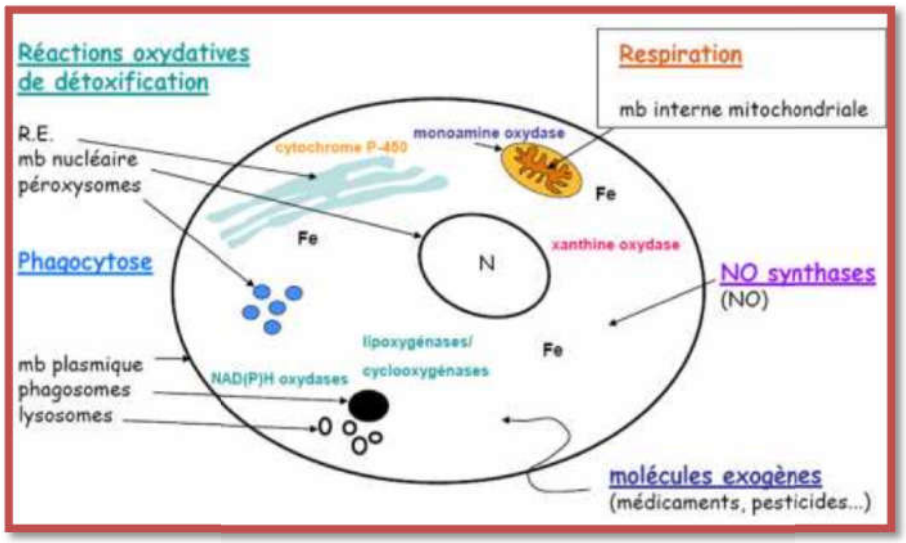


Figure22. Principaux sites cellulaires de productions des ERO (**Sekli-Belaidi, 2011).**

3.1.2.4. Effets des adicaux libres sur l'organisme

❖ **L'oxydation de l'ADN**

L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des ROS. Les radicaux O2•- et OH• provoquent des lésions de l'ADN. Les radicaux libres peuvent induire des effets mutagènes ou l'arrêt des réplications de l'ADN **(Krippeit-Drews *et al.*, 1994)**. Le dommage oxydatif aux acides nucléiques inclue l'addition des bases et des groupes de sucres, cassures au niveau de la simple et double hélice ainsi que la formation des liaisons croisées avec d'autres molécules **(Beckman et Ames, 1998).** Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont réparées entraînent à long terme des altérations géniques : cassures chromosomiques, mutations, délétions, et amplifications, à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique **(Koechlin-Ramonatxo, 2006).**

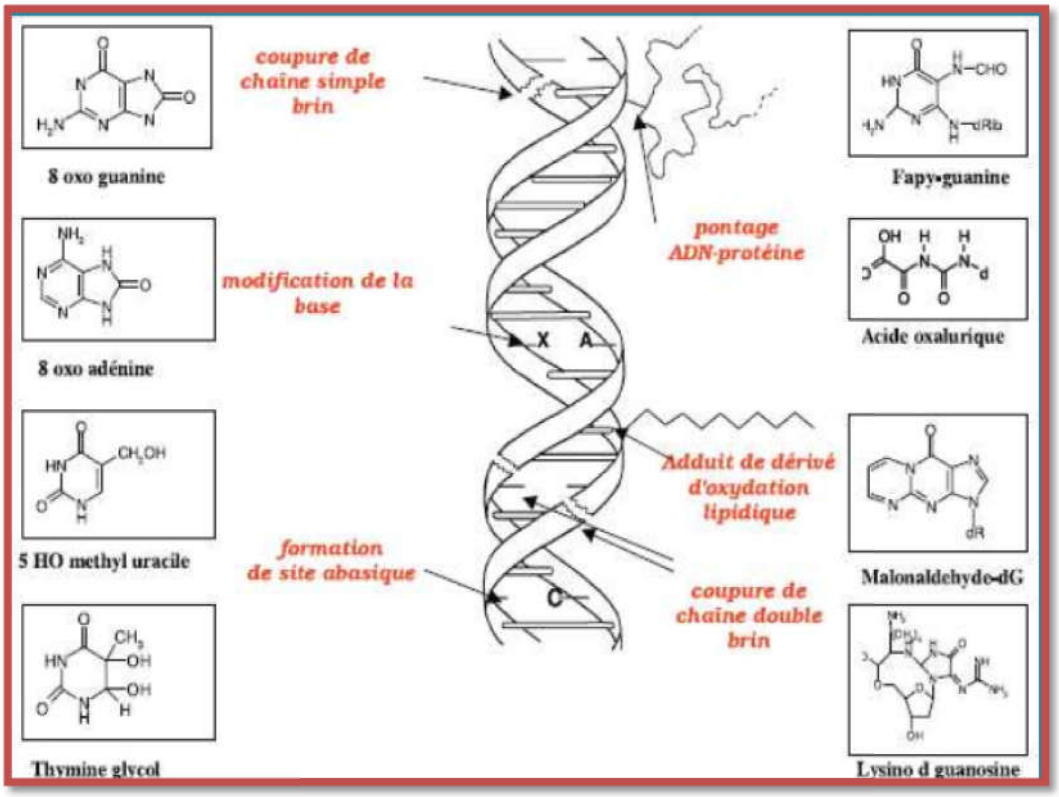


Figure 23 . Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules **(Favier, 2003 ; Mohammedi Zohra, 2013).**

❖ **L'oxydation des protéines**

La toxicité des ROS s'exerce sur les protéines **(Krim , 2014)**. L'action des radicaux libres sur les chaînes latérales de certains acides aminés comme le thiol des cystéines ; A proximité des sites de liaison d'ions métalliques, peuvent se dérouler des réactions d'oxydation qui produisent des acides aminés anormaux. Les radicaux libres sont également

responsables de la formation de ponts disulfures, qui modifient la conformation des protéines et leur activité biologique (activité enzymatique, transduction d'un signal ou système de transport **(Jacques et André, 2004).**

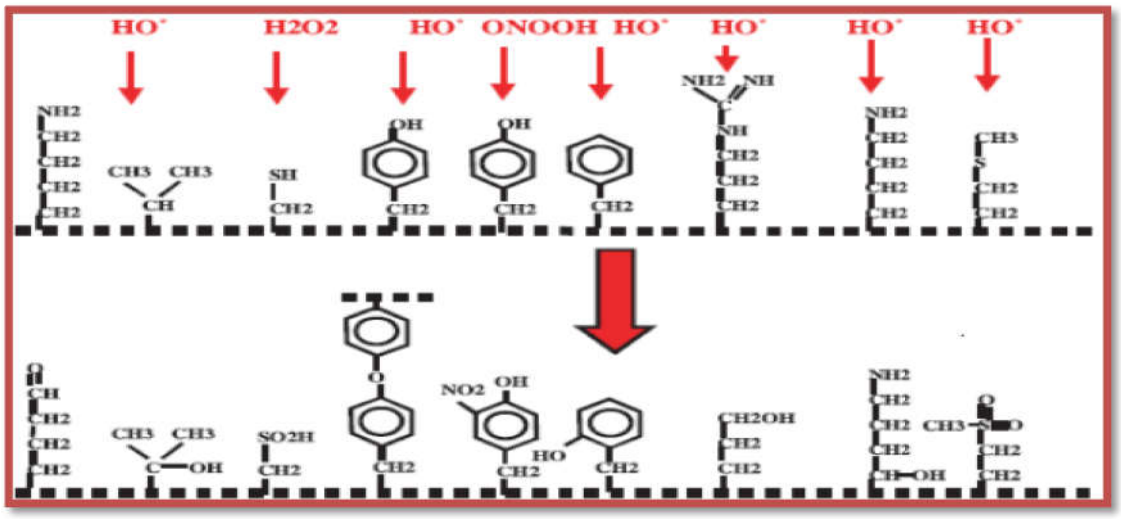


Figure24. .Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire **(Favier, 2003).**

❖ **L'oxydation des lipides**

Les lipides et principalement les acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle, capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydée en radical peroxyle **(Krim ,2014)** . Cette réaction appelée peroxydation lipidique se déroule en plusieurs étapes **(Jacques et André, 2004).**

- **L'initiation**

Dans cette étape, un acide gras polyinsaturé est attaqué au niveau d'un carbone situé entre deux doubles liaisons par un radical hydroxyle avec arrachement d'un atome d'hydrogène qui laisse un électron non apparié, L'acide gras subira alors un réarrangement des doubles liaisons. **(Jacques et André , 2004).**

- **La stabilisation**

Dans l'étape de la stabilisation, il se produit une formation d'un diène conjugué RO2° par coordination avec une molécule d'oxygène **(Jacques et André , 2004).**

- **La propagation**

Les alkoxyl et peroxy-radicaux propagent l'oxydation par l'intermédiaire de RO2° **(Jacques et André , 2004).**

- **La terminaison**

Les hydroperoxydes subissent plusieurs transformations, ils sont soit réduit par la glutathion peroxydase ou l'oxydation continue et dans ce cas ils se fragmentent en aldéhydes toxiques. Cette réaction en chaine se termine soit par l'intervention d'un composé antioxidant ou par l'interaction de deux radicaux pour former une molécule stable **(Hennebelle *et al.*, 2004; Jacques et André, 2004)**.

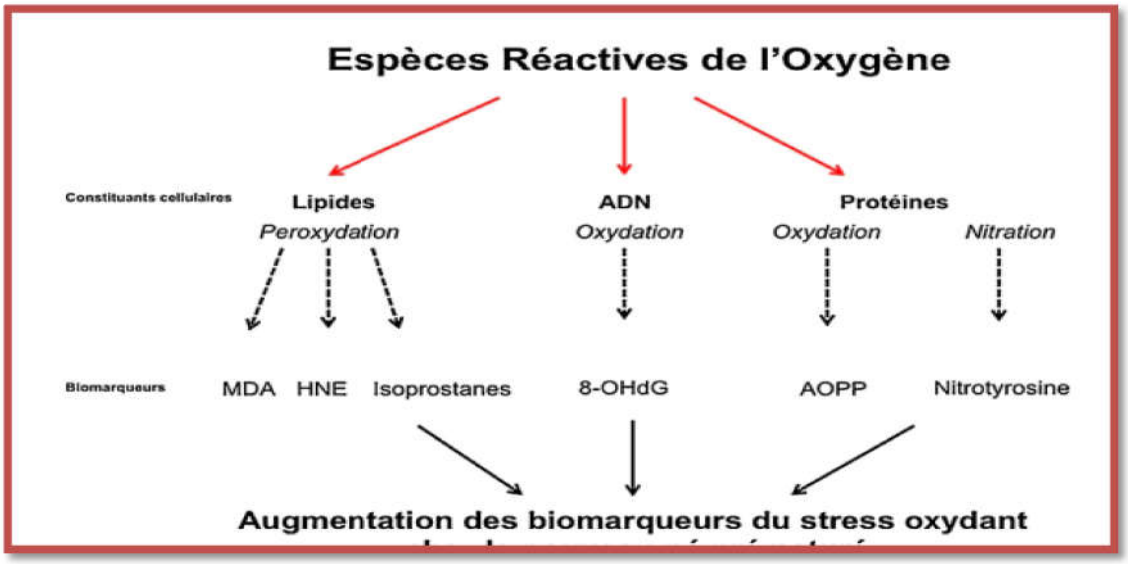


Figure25. Effets des espèces réactives de l'oxygéne (ERO) sur les principaux constituants cellulaires. MDA : malondialdéhyde ; HNE : 4-hydroxynonénale ; 8- OHdG : 8-hydroxy-désoxyguanosine ; AOPP : produits avancés de l'oxydation des protéines (**Yzydorczyk C et al ,2015).**

3.2. Les antioxydants

3.2.1. Définition des antioxydants :

Une nouvelle vieille définition tente de définir un antioxydant comme « toute substance qui, une fois présentée à une concentration faible en comparaison avec celle d'un substrat oxydé, considérablement retarde ou empêche l'oxydation du substrat » **(Medina Navarro et al., 2010)**.

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir des concentrations non cytotoxiques des ROS au niveau de la cellule **(Favier, 2003).** Ils ont la capacité d'éliminés les effets néfastes des radicaux libres dans les tissus. Ils sont donc censés pour protéger contre le cancer, les maladies cardiaques et plusieurs autres maladies **(Bandyopadhyay *et al*., 2007) .** En effet, les antioxydants ont le pouvoir de diminuer ou de bloquer le stress oxydatif. Ils empêchent notamment la dégradation des constituants de la cellule, évitant ainsi les effets indésirables qui en découlent. S'ils ont pour action de lutter contre les radicaux libres **(Perfect,2013).**

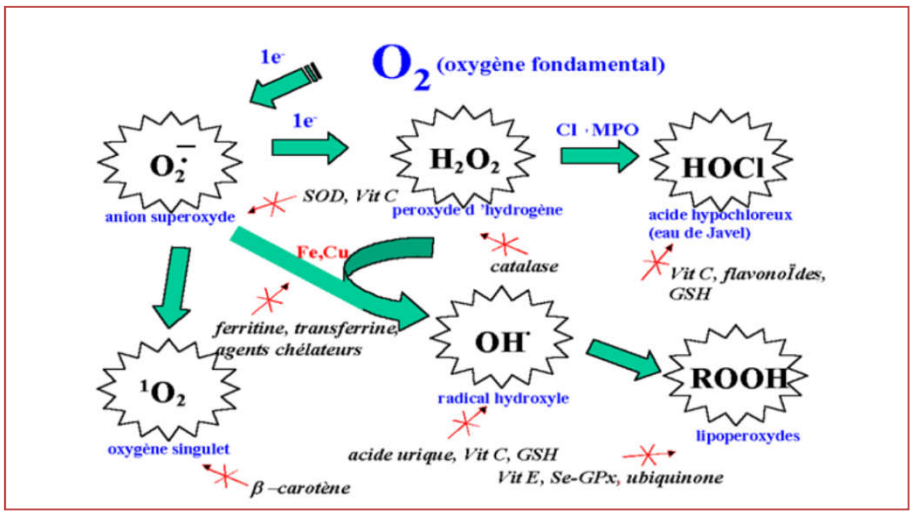


Figure 26 . Espèces réactives oxygénées et systèmes de protection permettant de limiter leur effet toxique. GSH: glutathion, Cl-: anion chlorure, MPO: myéloperoxydase, SOD: superoxyde dismutase, Se-GPx: glutathion peroxydase séléno-dépendante **(Pincemail et al., 1999)**.

3.2.1.1. Les antioxydants enzymatiques

- **La superoxyde dismutases (SOD)**

La superoxyde dismutase est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces **(Rahman, 2007)**, localisée dans le cytosol et les mitochondries Elle a 3 co-facteurs : Cu et Zn dans le cytosol, Mn dans les mitochondries Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde (O2-) La SOD élimine les EOA après leur formation. Il est le premier et le plus important élément de défense contre les EOR et plus particulièrement contre l'anion superoxyde **(Kenneth B et al., 2013)**.

❖ **La Glutathion peroxydase (GPX)**

La Glutathion peroxydase est localisée dans le cytoplasme où elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'état redox physiologique intracellulaire des cellules vasculaires (**Khettal Bachra, 2015)**.Dans le plasma elle est 80% sélénium dépendant Dans les GB la GPX est 100% sélénium dépendant Elle dégrade des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (H202) **(Criswell *et al*., 1994).**

2 GSH + H2O2 → GSSG + 2 H2O

❖ **La Catalase (CAT)**

La catalase se trouve dans les peroxysomes essentiellement. Elle assure la transformation de peroxyde d'hydrogène H2O2 en eau et dioxygène, pour lequel elle a une moins forte affinité que la GPX. Elle fonctionne avec un cofacteur : le fer **(Tessier et Marconnet, 1995**).Là encore des concentrations plus élevées en CAT ont été retrouvées dans les fibres musculaires oxydatives **(Criswell *et al*., 1994).**

3.2.1.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Ce sont des antioxydants naturels capables de prévenir les dommages oxydatifs. Ils peuvent se comporter comme des piégeurs des radicaux libres par les interventions directes sur les molécules pro-oxydantes ou indirectement, en chélatant les métaux de transition, empêchant ainsi la réaction de Fenton. Ce type d'antioxydants regroupe un grand nombre de substances hydrophiles ou lipophiles et ils sont produits par l'organisme au cours de processus biosynthétiques. Le nombre d'antioxydants produits *in vivo* est très limité ; on peut citer parmi les plus actifs : le glutathion **(Piquet et Hébuterne, 2007)**, et NADPH, les dipeptides **(Boldyrev, 1993)**, l'acide urique **(Ames *et al*., 1996),** l'acide lipoïque **(Packer *et al*., 2001),** la bilirubine **(Stocker *et al*., 1987).** Le taux de ce système de défense dans l'organisme est essentiellement assuré par un apport alimentaire **(Piquet et Hébuterne, 2007)**.

❖ **Les Vitamines**

Les vitamines captent l'électron libre d'un radical libre qui devient une molécule ou un ion stable. La vitamine devientla vit C ou l'acide ascorbique a été identifié comme un facteur antiscorbutique dans le traitement du scorbut **(KRIM , 2014)**, et c'est une molécule osidique hydrosoluble, qui est un des antioxydants non enzymatiques majoritaires des systèmes intra-

et extracellulaires **(Miloudl , 2011).** Vit E est le principal antioxydant des membranes cellulaires à forte teneur lipidique **(Herrera et Barbas, 2001).**

- **Les Oligoéléments**

Ces oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les RL (l'homéostasie radicalaire) **(Milane, 2004)**. Parmi ces oligo-éléments, le zinc, Manganèse, le sélénium, cuivre…etc , D'autres constituants de l'alimentation, , comme les vitamines du groupe B (**Benbrinis, 2012)** , ont une action définie **(Favier, 2005 ; Collar, 2010).** Un manque d'oligo-éléments comme le cuivre, le manganèse, le zinc, le sélénium ou de vitamines c **(Defraigne et Pincemail , 2008),** conduit à l'inactivation de ces enzymes antioxydants **(Desport et Couratier, 2002; Gaté et *al*., 1999).**

- **Glutathion**

Le glutathion est le thiol le plus abondant dans les systèmes biologique. Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire : **(Baudin, 2006)**

$$GSH + OH^{\circ} \rightarrow GS^{\circ} + H_2O$$

$$2GS^{\circ} \rightarrow GSSG$$

3.2.3. Maladies humaines liées au stress oxydant

Le stress oxydant est comme l'inflammation un phénomène impliqué dans de très nombreuses maladies. La variété des conséquences médicales de ces stress ne doit pas nous surprendre car il sera, selon les maladies, localisé à un tissu et un type cellulaire particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs pathogènes et à des anomalies génétiques spécifiques d'un individu. Par la création de molécules biologiques chimiquement et irréversiblement anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydant sera la cause initiale essentielle de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse pulmonaire aigu,oedème pulmonaire et vieillissement **(Favier, 2006).** Il est un des facteurs de la genèse de maladies plurifactorielles telle la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. Dans de nombreuses autres situations pathologiques comme les diabètes ou les infections à VIH, mais sans caractère systématique, le stress oxydant résulte de troubles nutritionnels ou métaboliques secondaires à la pathologie initiale. Mais même dans le cas d'une maladie comme le sida, le stress oxydant induit est loin de n'être qu'un épiphénomène **(Favier, 1997).**