



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
بَدَأَ الْخَلْقَ وَإِنَّ  
عِيَادَتَهُ لَكُنَّ  
مِنْ عَمَلِهِ  
وَالْحَمْدُ لِلَّهِ  
الَّذِي جَعَلَ  
الْحَمْدَ لِلَّهِ  
أَكْبَرُ



## **Remerciements**

\*Nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude avant  
Tout au bon Dieu qui nous a donné la force et la volonté d'élaborer ce  
Modeste travail.

\*Nous voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, Mr Boukandoul Ramzi  
Maitre-assistant à l'université de Constantine Merci pour  
Son soutien et sa  
Contribution à la réalisation de ce mémoire et pour ses  
Précieux conseils.

\* Nous tenons à dresser nos remerciements les plus sincères aux  
Membres de jury qui vont juger notre mémoire :

\*Mr Menad Ahmed, professeur à l'université de Constantine qui nous  
A fait l'honneur de présider ce jury.

\*Mme Dekdouk N, maitre de conférence à l'université de  
Moustapha Ben Boulaid Batna ainsi que Mme Amrani A, maitre de conférence à  
L'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.

\* A nos professeurs sans exception qui n'ont ménagé aucun effort pour  
Nous avoir acquérir toutes ces connaissances durant notre formation.

\*Nous sommes heureuses d'avoir remercié tous ceux et celles qui nous  
Ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.

Merci infiniment à tous

\*\*\*\*\*



# Dédicace

*Avec un énorme plaisir que je dédie ce modeste travail aux personnes les plus chères dans ma vie , particulièrement mes parents Ammar et Houria pour leur soutien et leurs sacrifices , que dieu les garde.*

*À mes sœurs et mes frères surtout mon petit frère Karim.*

*À toute la famille de BECHIKER.*

*Mon respect à tous mes enseignants.*

*À mes amis et mes camarades.*

*En témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux et pleine bonnes promesses.*

*À tous ceux qui m'aiment.*

**BECHIKER BELAL**





## *Dédicace*

A la personne la plus chère à mon cœur à ma mère Soumia, qui a le droit de recevoir  
Mes chaleureux remerciements pour tous les sacrifices qu'elle a consentis pour me permettre  
De suivre mes études dans les meilleurs conditions possibles et n'avoir jamais cessé de  
m'encourager tout au long de mes années d'études en lui souhaitant une longue vie pleine

De joie et de santé

A toi papa Mouhamed Yazid rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon  
éducation et mon bien être ; j'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi, que

Dieu tout puissant te garde santé, bonheur et longue vie pour que tu demeureras le

Flambeau illuminant mon chemin.

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à :

Ma grande -mère que dieu la garde pour nous.

Mon cher frère Lokman. Je te souhaite une vie pleine de bonheurs.

Ma très chère sœur Amel merci pour vos encouragements, je vous souhaite de réussir

Brillamment dans ta vie professionnelle ainsi que privée.

Ma très chère tante et ma deuxième mère Assia.

Mes très chères cousines que j'aime très fort : Aya, Khawther, et Belkis.

Mes meilleures et proches amies qui ne me laissent jamais seule surtout dans les moments

Difficile : Imen, Sara, Sabrina.

Mes collègues : Meriem et Belal.

Mes camarades de promotion.

Tous ceux qui sont proche de mon cœur et dont je n'ai pas cité le nom



# Dédicace

Avant toute chose, je remercie Allah le miséricordieux.

Je dédie ce modeste travail à mes parents qui ont tout

Sacrifié pour mon bien.

A mon père *bensiroud Brahim*

« La personne la plus digne de mon estime et de mon respect, que dieu te préserve et te procure santé et longue vie. »

A ma mère *Malika*

« Je t'offre ce travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée. »

À ma sœur: Samia et son mari et son fils Yunus à ma soeur Amira et son mari et fille Norhan à ma soeur Amina et mon frère: sofiane et son épouse à ma tante qui avait le crédit pour moi

À ma tante et grand-mère à qui je souhaite sa longévité. A mes amies et mes collègues d'études et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit possible.

*Bensiroud meriem*

# SOMMAIRE

---

**Remerciements**

**Dédicace**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction** ..... 1

**Chapitre1 : Les tissus adipeux**

1. Les tissus adipeux..... 3

1.1. Définition..... 3

1.2. Les types de tissu adipeux..... 3

1.2.1. Le tissu adipeux brun (TABr)..... 3

1.2.2. Le tissu adipeux blanc (TAB)..... 4

2. Localisation des tissus adipeux..... 5

2.1. Les tissus adipeux bruns..... 5

2.2. Les tissu adipeux blanc..... 5

3. Structure histologique..... 6

3.1. Graisse blanche..... 6

3.2. Graisse brune..... 6

4. Les rôles des tissus adipeux..... 7

4.1. Tissus adipeux bruns..... 7

4.2. Tissu adipeux blanc..... 7

5. Adipocyte..... 8

5.1. Définition..... 8

5.2. L'origine des cellules adipocytaires..... 8

5.3. Les principes types de l'adipocyte..... 9

5.3.1. Adipocyte uniloculaire (Graisse blanche)..... 10

5.3.2. Adipocyte multiloculaire..... 10

6. Les fonctions physiologiques endocriniennes de l'adipocyte..... 10

6.1. La lipogenèse..... 12

6.1.1. Les sources des acides gras dans les adipocytes..... 12

# SOMMAIRE

---

6.1.2. La synthèse de triglycérides.....	12
6.2. La lipolyse.....	13
6.2.1. Contrôle hormonale de la lipolyse.....	13
6.2.2. Les récepteur couplés à la protéine G et régulation de l'adénylatecyclase.....	13
6.2.2.1. Récepteur couplés à la protéine Gs.....	13
6.3. Adipokines.....	15
6.3.1. Leptines.....	15
6.3.2. Adiponectine.....	15
6.3.3. Résistine.....	16
7. Adipocyte brune (multivacuolaire).....	17
7.1. Rôle sécrétoire d'Adipocyte multiloculaire.....	17
7.1.1 Thermorégulation.....	17
7.1.1.1 Définition.....	17
7.1.1.2 Thermogènes.....	17
7.1.2. Les protéines découplantes (UCPs).....	17
7.2.1. Les hormones thyroïdiennes.....	18
7.2.2. Acides biliaires.....	18
7.2.3. L'IL-10 et différenciation adipocytaire.....	19
7.2.4. La thermogenèse chimique.....	20
8. Les pathologies.....	21
8.1. L'obésité.....	22
8.1.1. Infiltration macrophagique du tissu adipeux dans l'obésité.....	22
8.2. L'athérosclérose.....	22
<b>Chapitre2 : Le stress oxydant</b>	
1. Stress oxydant.....	24
1.1. Définition.....	24
2. Les espèces réactives (ERO et ROS).....	25
2.1. Les espèces réactives oxygénées (ERO ou ROS).....	25
2.2. Les espèces réactives azotées (ERA ou RNS).....	25



## SOMMAIRE

---

2.3. Principales espèces réactives oxydantes.....	26
2.3.1. Les espèces radicalaires.....	26
2.3.1.1. L'anion radicalaire superoxyde ( $O \bullet$ ).....	26
2.3.1.2. Hydroxyle ( $\bullet OH$ ).....	26
2.3.1.3. Radicaux Alkoxy ( $RO \bullet$ ), Peroxyle ( $ROO \bullet$ ) et Hydroperoxyde ( $HOO \bullet$ ).....	26
2.3.2. Les espèces non radicalaires.....	27
2.3.2.1. L'oxygène singulet.....	27
2.3.2.2. Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).....	27
2.3.3. Les radicaux libres organiques.....	27
3. Les radicaux libres.....	28
3.1. Définition.....	28
3.2. Les sources des radicaux libres.....	28
3.2.1. Les sources endogènes.....	28
3.2.2. Les source exogène.....	30
3.3. Rôle des radicaux libres.....	31
4. Antioxydant.....	32
4.1. Antioxydant enzymatique.....	32
4.1.1. Les superoxide dismutas.....	32
4.1.2. La catalase.....	33
4.1.3. Glutathion.....	34
4.1.3.1. Glutathion peroxydase.....	34
4.1.3.2. Glutathion-s-transférase (GST).....	34
4.1.4. La thiorédoxine.....	34
4.2. Antioxydant nom enzymatique.....	35
4.2.1. La vitamine C.....	35
4.2.2. La vitamine E.....	35
4.2.3. La vitamine A.....	36
4.2.4. Le coenzyme Q10.....	36
4.2.5. Les polyphénols et flavonoïdes.....	36

# SOMMAIRE

---

4.2.6. Taurine.....	37
4.2.7. Glutathion .....	38
4.2.8. L'acide urique.....	38
4.2.9. La bilirubine.....	38
4.2.10. L'albumine .....	39
4.2.11. Oligo élément.....	39
4.2.11.1. Le sélénium.....	39
4.2.11.2. Zinc.....	39
4.2.11.3 Le fer.....	40
5. Le dommage oxydatif .....	40
5.1. Le dommage oxydatif sur l'ADN.....	41
5.2. Le dommage oxydatif sur les lipoprotéines.....	41
5.3. Le dommage oxydatif sur les protéines.....	41
5.4. Le dommage oxydatif sur les lipides.....	42
5.4.1. La peroxydation lipidique .....	43
6. Pathologies de stress oxydatif .....	44
<b>Chapitre 3 : Stress oxydant et les tissus adipeux</b>	
1. Le stress oxydant dans l'adipocyte et la production des ROS.....	46
1.1. Prostaglandine et adipocyte.....	46
1.2. Les altérations du stress oxydant sur les tissus adipeux.....	48
2. Le stress oxydant et l'obésité.....	48
3. Le stress oxydant et l'Athérosclérose.....	49
3.1. Les facteurs de risque de L'athérosclérose.....	49
3.2. L'athérosclérose et ROS.....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>53</b>
<b>Résumé</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	

# Liste des abréviations

**Adipo R1** : adiponectine récepteur 1.

**Adipo R2** : adiponectine récepteur 2.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AG** : acide gras.

**AGL** : acides gras libres.

**AGNE** : Acide Gras Non Estérifiés.

**AMPc** : Adénosine Mono Phosphate cyclique.

**ATGL** : Adipose Triglycéride Lipase.

**ATP** : adénosine tri phosphate.

**CAT** : Catalase.

**CCl<sub>3</sub>**: Trichlorométhyle.

**CCl<sub>4</sub>** : Tétrachlorure de carbone.

**C/EBP**: CCATT/ Amélioration de la protéine de liaison (Enhancing Binding Protein).

**CO**: Groupe carbonyle.

**CoQ<sub>10</sub>** : Coenzyme Q<sub>10</sub>.

**EAO** : Espèces Actives de l'Oxygène.

**EPAS 1** : endothélial PAS protein1.

**ERO** : Espèces réactives de l'Oxygène.

**DAG** : Daicylglycéroles.

**Fe<sup>2+</sup>** : Fer réduit.

**Fe<sup>3+</sup>** : Fer oxydé.

**GPx** : Glutathion peroxydase.

**GR** : Glutathion réductase

**GSH** : Glutathion réduit.

**GSSG : Glutathion oxydé.**

**GST: Glutathion-S-transférase.**

**H<sup>+</sup>: Proton.**

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène).**

**HIFalpha : facteur induit par l'hypoxie.**

**IGF-1 : facteur de croissance de type insuline.**

**IL-1 : l'interleukine-1.**

**IL-6 : l'interleukine -6.**

**IMC: Index de masse corporelle.**

**LDL : Lipoprotéines de basse densité (Low-density lipoprotein).**

**LDLox: LDL oxydée.**

**LHS: Lipase Hormono Sensible.**

**LepR: Récepteur leptine**

**LOOH : Hydro peroxydes.**

**LPO : Peroxydation lipidique.**

**MAG : Monoacylglycerols.**

**MGL: monoglycéride lipase.**

**MDA : Malondialdéhyde.**

**NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.**

**NADPH: NicotinamideAdénineDinucléotide Phosphate.**

**NO<sup>•</sup>: monoxyde d'azote.**

**NOX : NADPH oxydase.**

**O<sub>2</sub> : Oxygène moléculaire.**

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub> : Oxygen Singlet.**

**O<sub>2</sub><sup>•-</sup> : Anion superoxide.**

**Ob: gène de leptine.**

**OH<sup>-</sup>: Anion hydroxyle.**

**<sup>•</sup>OH : Radical hydroxyle.**



**OMS : Organisation Mondiale de la Santé.**

**ONOO<sup>-</sup> : Peroxynitrite.**

**PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène (plasminogène activator inhibitor).**

**PKA : protéine kinase A.**

**PGI<sub>2</sub> : Prostaglandine I<sub>2</sub> (Prostacycline).**

**POP : polluants organiques persistants.**

**PPAR $\gamma$ : Peroxisome Proliferator Activé Récepteur-gamma (Peroxisome Proliferated Activated Receptor-gamma).**

**RE : réticulum endoplasmique.**

**RL : Radicaux libres.**

**RNS : Espèces réactives d'azote.**

**ROO<sup>·</sup> : Radical peroxy.**

**ROS : Espèces réactives oxygénées.**

**SOD : superoxide dismutas.**

**T<sub>4</sub> : thyroxine 4.**

**TA : tissu adipeux.**

**TAB : tissu adipeux blanc.**

**TABr : tissu adipeux brun.**

**TBARS: Thiobarbituricacidreactive substances.**

**TG: triglyceride.**

**TGR : Thiorédoxine glutathion réductase.**

**TNF  $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ .**

**Trx :Thiorédoxine réductase.**

**TRX : Thiorédoxine.**

**UCP1 : protéine découplant 1.**

**8-EPI-PGF<sub>2</sub> ALPHA : PUISSANT VASOCONSTRICTEUR CHEZ LE RAT ET INHIBITEUR DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE INDUITE PAR L'ACIDE ARACHIDONIQUE**

# Liste des figures

**Figure1 : Distribution du tissu adipeux brun et blanc dans le corps humain**

**Figure2 : Tissu adipeux blanc de Souris en coupe transversale**

**Figure3 : Tissu adipeux brun de Souris en coupe transversale**

**Figure 4 : morphologie d'un adipocyte**

**Figure5 : détermination et différenciation de l'adipocyte**

**Figure 6 : Activité endocrine du tissu adipeux**

**Figure 7 : Lipogénèse et synthèse des triglycérides dans l'adipocyte**

**Figure 8 : Principales voies de régulation de la lipolyse au sein de l'adipocyte**

**Figure 9 : Récepteur leptine qui Favorise L'adipogénèse**

**Figure 10 : Lieu de production, exemples de cibles et rôles de l'adiponectine et de la résistine dans les tissus périphériques**

**Figure 11 : Activation d'UCP1 dans le tissu adipeux brun La stimulation adrénérgique du tissu.**

**Figure 12 : Acides biliaires et dissipation de l'énergie.**

**Figure13 : Mécanisme d'activation de adipocyte brun et de stimulation de la Synthèse de la protéine découplant.**

**Figure14 : l'effet toxique inflammatoire des polluants organiques persistants (POP) sur les TA et aussi le cerveau et foie chez homme.**

**Figure 15 : montrant le stress oxydant, qui est un état de déséquilibre entre le système de défense par les antioxydants et la surproduction des radicaux libres.**

**Figure 16 : Les radicaux libres oxygénés «ROS» représentant les différents états de réduction du dioxygène**

**Figure 17 : Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS.**

**Figure 18 : Mode de production des formes réactive de l'oxygène (FRO) résultant en un stress oxydant.**

**Figure 19 : Les principales sources de génération de radicaux libres et leur catabolisme.**

**Figure 20 : Mécanisme commun de balayage des  $O_2 \cdot$  - par les SO.**

**Figure 21 : Activité de piégeage radical de SOD, CAT, and GSHPx**

**Figure 22 : Les principales modifications biochimiques et métaboliques cellulaires conséquence d'un stress oxydant**

**Figure 23 : La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle.**

**Figure 24 : Mécanismes d'oxydation réversibles des thiols et d'oxydation radicalaire irréversible des sulfures.**

**Figure 25 : Les effets du stress oxydatif et la peroxydation lipidique sur les cellules.**

**Figure 26 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.**

**Figure 28 : Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique**

**Figure 29: Les facteurs de risque cardiovasculaire de l'athérosclérose).**

**Figure 30 : Les principales modifications des particules LDL dans l'intima des artères**

# Liste des tableaux

**Tableau 1 : Les différences fonctionnelles entre tissus adipeux blanc et brun.**

**Tableau 2 : Facteurs secrétés par le tissu adipeux**

**Tableau 3 : Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et no radicalaires.**

**Tableau 4 : les complexes de chaîne respiratoire mitochondriale.**

**Tableau 5 : Les marqueurs du stress oxydant**

**Tableau 6 : Représente les différentes pathologies causées par les ROS.**



# **INTRODUCTION**

### **Introduction :**

Le tissu adipeux (TA) est un organe important, d'abord quantitativement, puisque même chez une personne maigre, il peut atteindre 15 à 25% du poids total, et cette proportion peut s'élever jusqu'à 50% dans les cas d'obésité morbide(1). IL est un organe endocrine qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie métabolique et protection des organes comme le sein et reins (2,3). Plusieurs laboratoires, ont révélé que le tissu adipeux est une source de cellules aux propriétés étonnantes parmi lesquelles des cellules souches (4). Les tissus adipeux contiennent des cellules animales qui sont les adipocytes et qui sont spécialisés dans le stockage de la graisse sous forme de triglycéride (5).

Il existe deux types de tissus adipeux sont distingués chez les mammifères : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun(3). Le tissu adipeux blanc a deux grandes fonctions : la lipolyse qui correspond à la dégradation des Triglycérides (6). Et la lipogenèse qui est la synthèse des Triglycérides à partir des acides gras(7). Et d'une autre part la thermogenèse(8).

Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (9). Le stress oxydant peuvent causer les dommages soit sur l'oxydation des macromolécule (10,11,12).On trouve deux type de système du defense antioxydant : système enzymatique qui contient le SOD (13) et le CAT (14)(15).et Glutathionetc(16). Et système non enzymatique tel que les vitamine A.E.C et Les polyphénols et flavonoïdes :, co enzyme Q10, les oligoelement (17). les espere oxydant constitue deux grand catégorie les ERO ,ERNchaque famille il constitue diver espere comme les espere radicalaira  $O\bullet$ ,  $HO\bullet$  ou non radicalaire  $H_2O_2$ ,  $1O_2$  (18)(19). Les dommages liés à un stress oxydant se traduisent par diverses altérations biochimiques tell que l'oxydation de ADN des protéine ,des lipides(11) (20) (21)(22) .

Le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies, y compris les maladies cardiovasculaires,lobiséité, le diabète et le cancer .

## INTRODUCTION

---

Pour savoir est ce que le stress oxydant a un effet sur les tissus adipeux on a choisi dans ce travail deux maladie qui sont lobésité où elle est un problème de santé publique majeur. Elle se caractérise par une accumulation de la masse adipeuse résultant d'une augmentation de la taille de l'adipocyte (hypertrophie) et du nombre d'adipocytes (hyperplasie). Lors de la prise de poids, l'adipocyte va grossir en accumulant des lipides(23). et L'athérosclérose qui est une maladie chronique et évolutive caractérisée par des dépôts de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi des artères (6) .

**Tissus adipeux**



## 1. Les tissus adipeux :

### 1.1. Définition :

Les tissu adipeux dérivent des cellules mésenchymateuses plus potentielles puis des cellules du tissu conjonctif réticulaire à partir desquelles peuvent se formes des lobulés adipeux en grappe et des organes adipeux.(25), Le TA est classé comme un tissu conjonctif lâche contient plus de cellules et moins de fibres que les autres classes de tissus conjonctifs, ce dernier est fondamentalement un tissu conjonctif aréolaire où prédominent les adipocytes. (2)

Le TA est un organe endocrine qui joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie métabolique et protection des organes comme le sein et reins. (3 ; 2), Le TA exerce une double fonction qui le place au cœur de l'homéostasie énergétique chez les mammifères. D'une part, c'est le seul tissu capable de stocker et mobiliser les réserves énergétiques de l'organisme sous forme de triglycérides dans des cellules hautement spécialisées. (26)

### 1.2. Les types de tissu adipeux :

Il existe deux types de TA sont distingués chez les mammifères : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. (3), Le TA est une variété de tissu conjonctif. Il est classé dans la catégorie des tissus conjonctifs lâche et à ce titre il est constitué de cellules adipeuses, ou adipocytes, séparées par une mince couche de matrice extracellulaire comprenant un squelette de fibres, notamment des fibres de collagènes, et de nombreux vaisseaux Le TA constitue un tissu organisé en lobules séparés par des cloisons de tissu conjonctif lâche. (27)

#### 1.2.1. Le tissu adipeux brun (TABr) :

Le TABr est un tissu spécialisé impliqué dans la thermogenèse, et dont l'activateur physiologique le plus connu est le froid (par l'intermédiaire d'une activation du système nerveux sympathique). L'activation du TABr, en augmentant la dépense énergétique, pourrait être un moyen thérapeutique de prise en charge de l'obésité. Or, les patients obèses ont une réduction de l'activation du TABr par le froid (24), Chez l'homme, le tissu adipeux brun est présent chez le fœtus et le nouveau-né et régresse ensuite rapidement. (27)

### 1.2.2. Le tissu adipeux blanc (TAB) :

Chez l'homme, le TA blanc est l'un des organes les plus volumineux, qui peut atteindre 45 kg ou plus chez le sujet obèse (27), généralement, il existe plusieurs types de TAB comme le tissu adipeux de soutien et le tissu de la moelle osseuse, aussi bien le TA sous cutanée et viscéral (participent notablement au métabolisme énergétique), Les TA sous-cutanés sont plus riches en eau et en acides gras mono insaturés et à chaîne ramifiée que les tissus viscéraux. (28,29)

Caractéristiques	TA blanc	TA brun
<b>Fonction</b>	Adipogenèse Lipogenèse Lipolyse Sécrétion d'adipokines	Thermogenèse
<b>Localisation</b>	Sous- cutanée Cervicale Péricardique Rétro- péritonéale	Inter- scapulaire Cervicale Médiastinale Para- vertébrale
<b>Morphologie</b>	25- 200 µm Grosse gouttelette lipidique unique Noyau refoulé à la périphérie	15- 60 µm Multiples gouttelettes lipidiques Noyau central et très riche en mitochondries
<b>Marqueurs moléculaires</b>	PPAR $\gamma$ C/EBP Leptine	UCP1 PRDM16 PGC- 1 $\alpha$ $\beta$ 3AR

**Tableau 1 : Les différences fonctionnelles entre tissus adipeux blanc et brun. (30)**

## 2. Localisation des tissus adipeux :

### 2.1. Les tissus adipeux bruns :

Le TA pluri vacuolaire d'un organe adipeux proche de l'aorte thoracique chez le rat mais cette forme de TA est limitée à certaines régions du corps chez l'adulte au du creux des aisselles, de la région du cou, du médiastin, et de la peau du dos, entre autres. (2)

### 2.2. Les tissu adipeux blanc :

Les principaux dépôts de graisse blanc sont répartis entre la zone superficielle, dite «sous-cutanée» et la région intra péritonéale ou viscérale aussi bien des organes tel-quel le cœur, les reins, les poumons, les seins, et la moelle osseuse (27, 31), La répartition des masses adipeuses est variable d'un individu à l'autre, suivant le sexe, l'âge et en réponse à certaines pathologies, L'augmentation de la masse adipeuse viscérale est associée à un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. (27)

Les TAB sont positionnés au niveau des organes tel-quel le cœur, les reins, les poumons, les seins, et la moelle osseuse, existe aussi de tissu adipeux sous cutané et viscéral autour de l'intestine, (31)

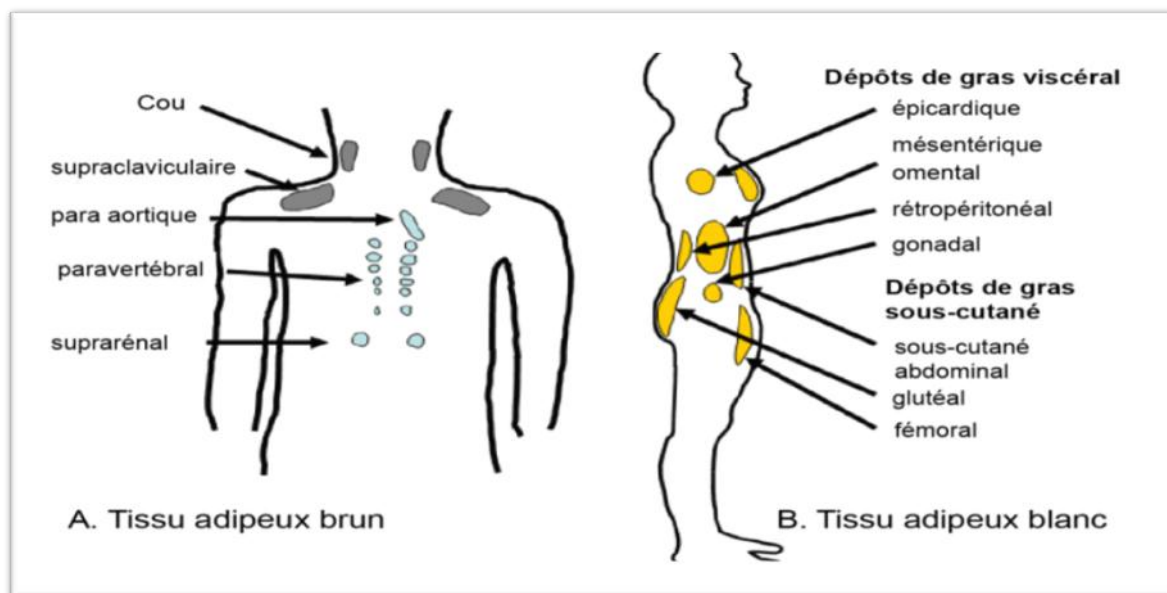


Figure1 : Distribution du tissu adipeux brun et blanc dans le corps humain (32), (33),

(34)

## 3. Structure histologique :

### 3.1. Graisse blanche :

Constitue plusieurs gros adipocytes sphériques au voisinage de vaisseaux sanguins traversant le grand épiploon humain représente ce qui' on appelle les taches de lait formées de lymphocytes, macrophage et de cellules réticulaires. (25)

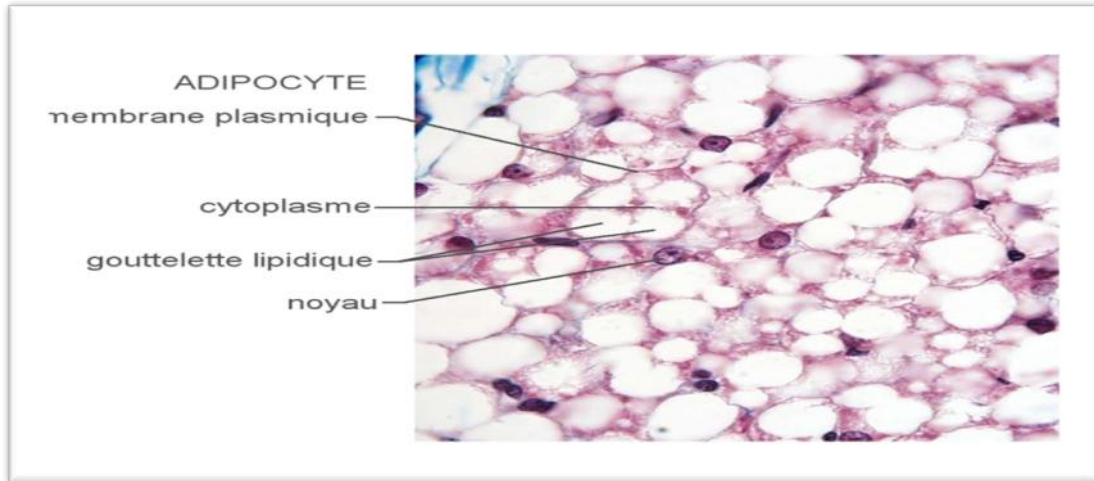


Figure 2 : Tissu adipeux blanc de Souris en coupe transversale (35)

### 3.2. Graisse brune :

Constituée d'une grosse sphère lipidique les cellules pluri vacuolaires contiennent plusieurs petites gouttelettes lipidique entourées d'une membrane élémentaire, les gouttelettes lipidiques intracellulaires sont de taille différent et faiblement colorées présente aussi de vaisseaux sanguins, le TABr rechargé en mitochondries possède une couleur propre brune-jaune (cytochromes) et généralement les cellules du TABr sont plus petites que cellules du TAB.(25)

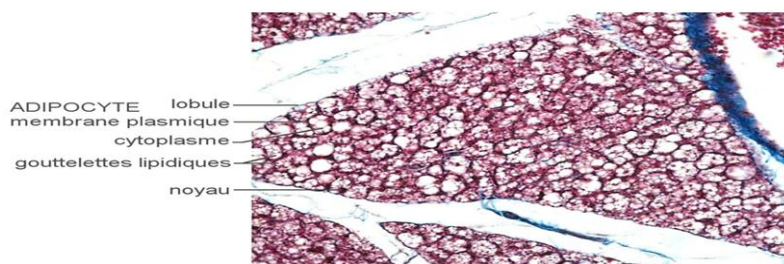


Figure3 : Tissu adipeux brun de Souris en coupe transversale(35)



### 4. Les rôles des tissus adipeux :

L'insuline est la principale hormone lipogénique. Outre les hormones, les muscles et les TA synthétisent et sécrètent des myokines et des adipokines. Ces hormones permettraient la régulation du métabolisme lipidique. Le rôle essentiel de la leptine est d'assurer la stabilité des réserves lipidiques en régulant la prise alimentaire et la dépense énergétique. (36)

Le TA exerce également une fonction sécrétrice. L'importance physiopathologique de cette « nouvelle » fonction repose sur le nombre et les fonctions des molécules biologiquement actives, collectivement appelées « adipokines », qui sont sécrétées par le TA. En particulier, plusieurs adipokines (par ex  $TNF\alpha$ , IL6) interviennent fonctionnellement dans le maintien de l'équilibre énergétique et le métabolisme glucido-lipidique. (26), aussi bien les adipocytokines peuvent exercer des effets locaux ou périphériques et participer à la régulation du métabolisme énergétique. (37)

Les lipides des TA des femelles à haut potentiel laitier sont mobilisés intensément en début de lactation, ce qui compense leur déficit énergétique et leur permet d'exprimer leur potentiel laitier, Ces réserves sont ensuite reconstituées en fin de lactation et pendant la période sèche. (38)

#### 4.1. Tissus adipeux bruns :

Chez les animaux hibernants la graisse brune joue un rôle clé dans le contrôle de température du corps, via le mécanisme de thermorégulation (gland hibernante de rongeurs), Les TA joue un rôle important pour la séparation entre les lobulés de glande mammaires et rôle sécrétoire pendant la livraison (grossesse) et lactation. (25)

#### 4.2. Tissu adipeux blanc :

Le TAB jouée un rôle dans la métabolisme de lipide à travers les deux mécanisme de stockage et hydrolyse des triglycérides (TG) pour obtenir de l' énergie et la protection des organes contre le choc mécanique, aussi bien les graisse blanc effectué des fonction endocrines pour régulé l' appétit et sécrétion les facteur pro-inflammatoires. (24)

## 2- adipocyte :

### 5.1 Définition :

L'adipocyte est une cellule sphérique composée d'une vacuole lipidique. Le noyau et protoplasme étant refoulés les adipocyte se développent à partir de cellule pré adipocyte dont certain restent en réserve tout semblerait que trois période du développement soit primordiale dans du nombre d'adipocyte et donc la constitution de la masse grasse. (29)

Les adipocytes sont les cellules animale présent dans les TA, et spécialisés dans le stockage de la graisse sous forme de TG représentent 95%du tissus gras. Le tissu gras contient aussi 10% eaux et 5-15% de matière sèche nom lipidique. (5)

Un adipocyte est un type de cellule qui permet de stocker les graisses, ou TG, et se retrouve dans les TA du corps. Pour fonctionner, l'organisme puise dans ces réserves de graisse. Les adipocytes peuvent être blancs, dits uniloculaires, ou bruns, dits multiloculaires.

Les adipocytes permettent aux nourrissons de résister au froid. Ils régulent l'appétit en sécrétant des hormones. (39)

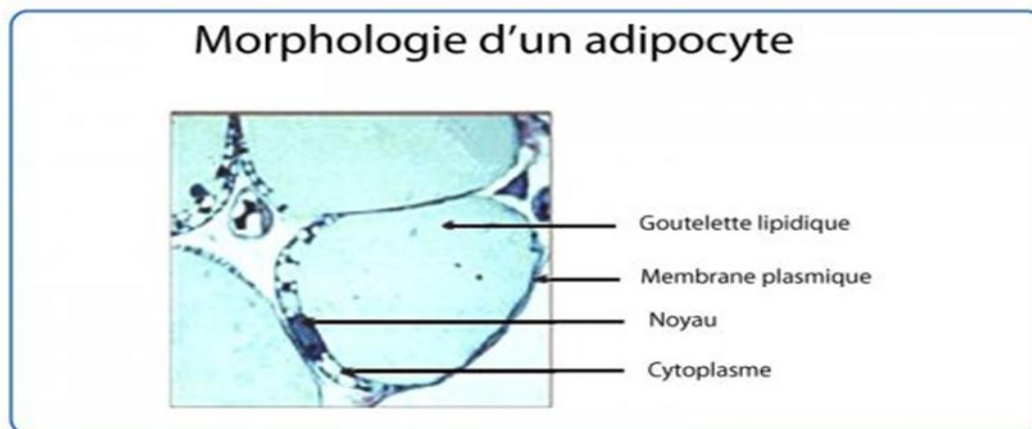


Figure 4 : morphologie d'un adipocyte (1)

### 2-1 l'origine des cellules adipocytaires :

Ces adipocyte proviennent d'une cellule mésenchymateuse qui donne naissance aux prés adipocyte qui se différencient en TABr (multiloculaire) et en TAB (uniloculaire). La fixation d'insuline sur le récepteur du facteur de croissance de type insuline (IGF-1) stimule ces vois de synthèse. (5)

# Chapitre 1 : Tissus Adipeux

La formation primaire de graisse chez le fœtus concerne la graisse brune. chez l'adulte de gouttelette lipidique fusionnent pour former une inclusion lipidique unique (formation de graisse secondaire) (5)

La différenciation adipocytaire se décompose en une série d'étapes cellulaires bien caractérisées. La première étape correspond à l'étape de détermination. Contrairement au phénotype myocytaire pour lequel ont été clonés des gènes majeurs, il est possible d'émettre l'hypothèse d'un engagement par défaut des cellules multipotentes dans le lignage adipocytaire. (1) Après une phase d'expansion, les préadipocytes arrêtent de proliférer et commencent à exprimer les caractéristiques du phénotype adipocytaire parmi lesquelles l'apparition de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme. Une des caractéristiques de ce processus de différenciation est qu'il dépend de manière étroite de la présence des nutriments (glucose, AG) qui dans ce contexte agissent comme de véritables hormones. L'ensemble des hormones et des facteurs de croissance qui régulent la différenciation adipocytaire. (40) Les adipocytes se différencient à partir de préadipocytes qui sont présents au sein du TA (41).

PPAR $\gamma$  est un régulateur maître qui joue un rôle clé dans la différenciation des adipocytes. Ces récepteurs agissent comme facteurs de transcription : ils induisent la différenciation des Fibroblastes en cellules adipeuses et stimulent l'expression de divers gènes impliqués dans le métabolisme intermédiaire. (42)

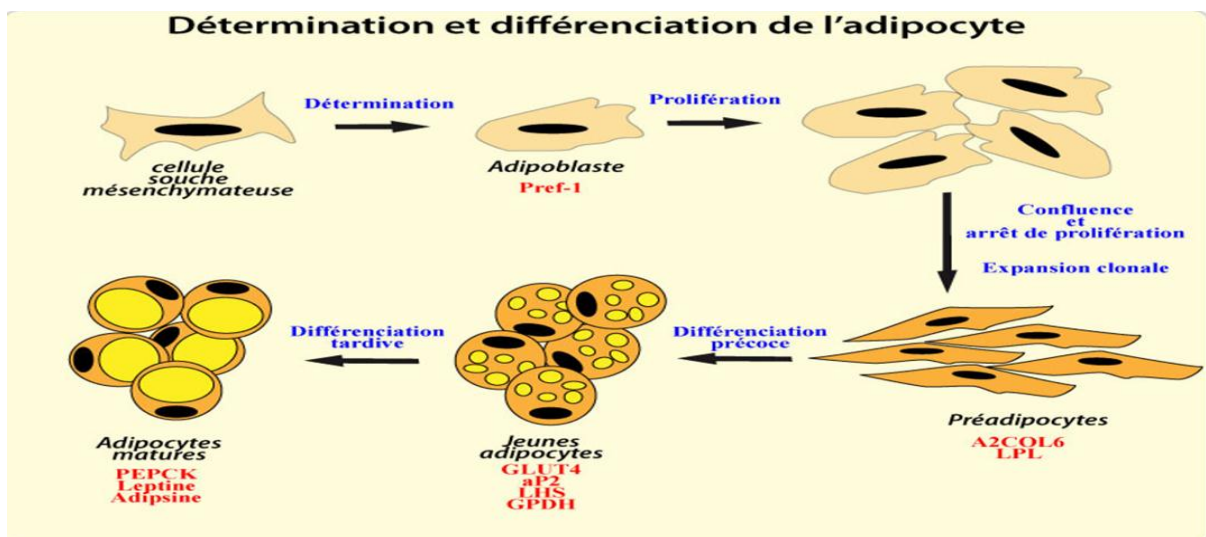


Figure5 : détermination et différenciation de l'adipocyte (1)

### 5.3. Les principes types de l'adipocyte :

#### 5.3.1. Adipocyte uniloculaire : (Graisse blanche)

L'adipocyte blanc est caractérisé par une seule vacuole lipidique (TG ou triesters de glycérol et d'AG) qui occupe presque totalité du volume cellulaire le noyau étant rejeté à la périphérie contre la membrane (dans l'adipocyte uniloculaire les mitochondries sont rares). (23) une volumineuse inclusion lipidique unique résultent de la coalescence de multiple gouttelettes lipidique résonne le noyau en position excentré. Sur cette préparation la graisse n'est pas colorée. (43)

#### 5.3.2. Adipocyte multiloculaire:

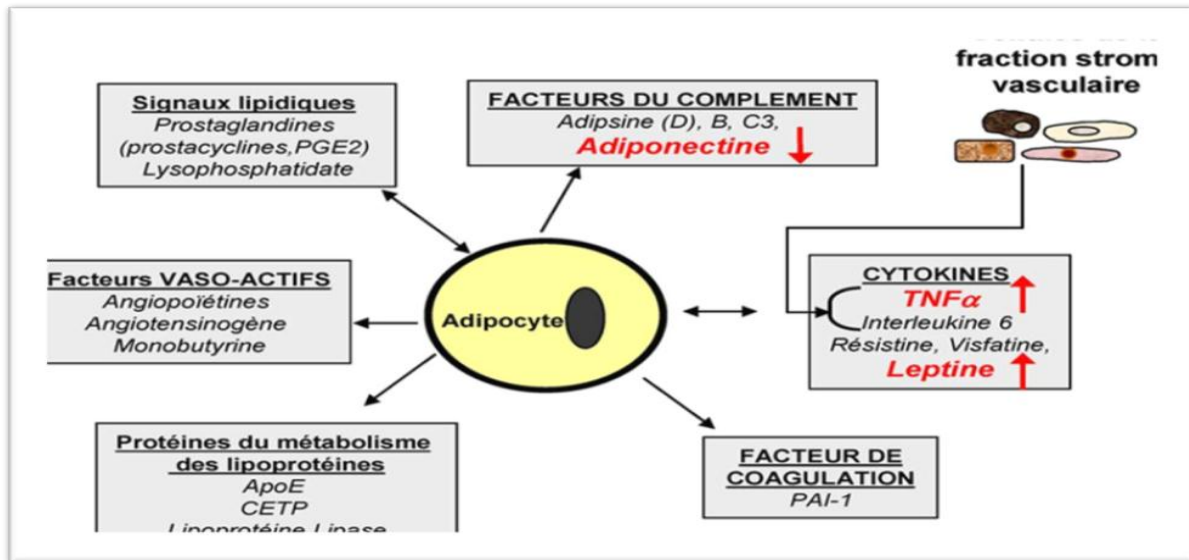
L'adipocyte brun présente de nombreuses vacuoles remplies de TG (adipocyte multiloculaire) de très nombreuses mitochondries à crête abondante la couleur du tissu et due à l'abondance des cytochromes (transporteur de la chaîne respiratoire de la membrane interne de la mitochondrie). (23) La graisse brun est présente dans l'espèce humaine chez le nouveau-né. Les cellules possèdent des mitochondries dans la membrane contient la thermogénine qui est une protéine découplante responsable dissipation d'énergie sous forme de chaleur (dans ce cas il n'y a pas de fonctionnement d'ATP synthétase permettant la synthèse d'ATP. (44)

Ces adipocytes sont riches en mitochondries entourés par de nombreux vaisseaux sanguins caractérisant la graisse brun la principale fonction de la graisse blanche de la chaleur est générée par le découplage de la production d'ATP du mouvement des  $H^+$  à travers la membrane interne mitochondriale contre le gradient de concentration ce découplage et activé par la protéine découplante 1 (UCP1). (45)

### 6. les fonctions physiologiques d'adipocyte :

#### - Fonctions endocriniennes de l'adipocyte:

Le TA a été considéré comme un organe endocrinien emmagasine les lipides par les adipocytes qui sécrètent des hormones nommées adipokines comme : adiponectine dans la régulation de la glycémie résistine et leptine qui jouent un rôle important dans la régulation entre autres la satiété dans le corps. (46)



**Figure 6 : Activité endocrine du tissu adipeux. (12)**

Ainsi il est trouvé des cytokines comme le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (tumornrosis factor  $TNF \alpha$ ) et l'interleukine -6 (IL-6) (23) factor de croissance tel que le TGEP. Le TA également secrété des molécules impliqués dans la coagulation sanguine comme plasminogène activatorinhibitor (PAI-1). (47)

Nom	Expression	Principales fonctions
Leptine	Adipocytes	Hormone, reflet de la masse adipeuse Signal de satiété par effet direct sur l'hypothalamus Stimule la lipolyse, inhibe la lipogénèse, stimule l'oxydation des AG
Adiponectine	Adipocytes	Hormone insulino-sensible Stimule l'oxydation des AG Action anti-inflammatoire
Adipsine	Adipocytes	Composante du complément Stimule le stockage de TG, inhibe la lipolyse
Pref-1	Préadipocytes	Inhibe l'adipogénèse Sa surexpression dans le TA affecte la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline
$TNF\alpha$	Macrophages	Cytokine pro-inflammatoire Induit l'insulino-résistance Augmente la lipolyse dans les adipocytes
IL-6	Adipocytes	Cytokine pro-inflammatoire Diminue les voies de signalisation de la leptine et de l'insuline
$TGF\beta$	Adipocytes/ Macrophages	Facteur de croissance, adipokine anti-inflammatoire Effet sur la prolifération, la différenciation et l'apoptose Expression augmentée au cours de l'obésité
MCP1	Adipocytes/ Macrophages	Chémokine anti-inflammatoire Recrute les macrophages sur les sites inflammatoires Augmente la lipolyse et la sécrétion de leptine
PAI1	Adipocytes	Protéines vasculaires, puissant inhibiteur du système fibrinolytique Lié au développement de l'insulino-résistance Niveaux circulants augmentés en cas d'obésité

**Tableau 2 : Facteurs secrétés par le tissu adipeux (1)**

### 6.1 La lipogenèse :

La lipogenèse est identique dans les deux TABr et TAB (23) elle a été essentiellement étudié chez le rat, comme modèle des monogastriques et chez les ovins après sevrage comme modèles des remuant, on a pu ainsi montrer que le glucose est le précurseur privilégié de la synthèse des AG chez les monogastrique mais chez les remuant c'est l'acétate qui est préférentiellement utilisé(48).

#### 6.1.1. Les sources des acides gras dans les adipocytes :

Le contenu vacuolaire est constitué de TG (triesters de glycérol et d'acides gras), associés à des acides gras libres(AGL).les acides gras vacuolaire et la principale source de TG de l'adipocyte sont issue des chylomicrons et des VLDL(17)(24).Les AGNE issue de la dégradation de ce triglycéride sont capté par l'adipocyte, les AGNE circulant lié à l'albumine plasmatique peuvent être capté aussi par l'adipocyte (7).La nature des AG stockés dans le TA depant principalement de la composition en acides gras de l'alimentation(49).

#### 6.1.2. La synthèse de triglycérides :

La synthèse de TG nécessite la présence de glycérol et d'AG disponibles sous forme de glycérol et d'AG disponibles sous la forme de glycérol 3-p et d'acyl COA pour être utilisé comme substrat(24).le glucose entre dans la cellule grâce à son transporteur glu4 et génère de l'acetylCOA et du glycerol3-p grâce à l'action d'une thiokinase et en présence d'atp ,les AG sont activés par condensation avec l'acetyl COA pour former des acylCOA nécessaires à la lipogenèse :



L'estérification du glycerol3-p par 3 acylCOA catalysée par un lipide synthèse conduit aux TG(23). La quantité de glycérol-3-p présente est le facteur limitant de la biosynthèse des glycérides(50).



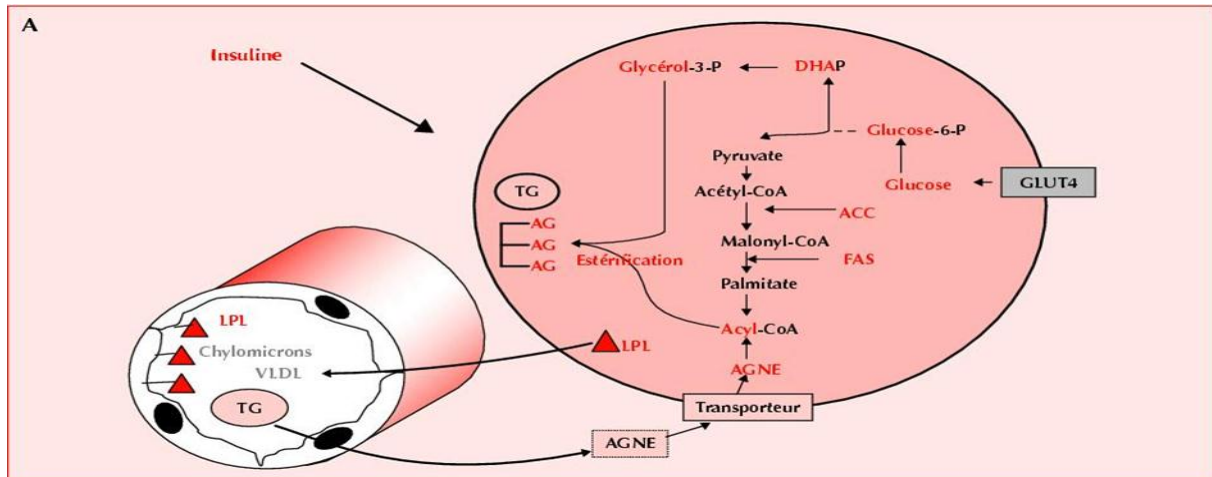


Figure 7 : Lipogenèse et synthèse des triglycérides dans l'adipocyte (51)

## 6.2. La lipolyse :

Le TAB a deux grandes fonctions : l'accumulation des lipides sous forme de TG et la mobilisation de ces mêmes lipides en présence a de multiples stimulés hormonaux et métaboliques et la lipolyse correspond à la dégradation des TG (52) Le TA constitue le plus important réservoir énergétique de l'organisme. Seul sera envisagé ici le processus de mobilisation ou lipolyse. (53)

### 6.2.1. Contrôle hormonale de la lipolyse :

Les catécholamines (est un neurotransmetteur qui deux type : la noradrénaline et une l'adrénaline) les peptides natriurétique et l'insuline sont considérés comme les régulateur majeurs de la lipolyse chez l'homme. La fonction physiologique des agents lipolytique et antilipolytique particulièrement des facteurs paracrines et autocrines. (54)

### 6.2.2 Récepteur couplés à la protéine G et régulation de l'adénylate cyclase :

L'adenylatecyclase est activés ou inhibé à partir de récepteur constitue de sept hélices transmembranaires des familles des récepteur couplés à la protéine G contrôle la formation d'AMP cyclique (AMPc) à partir de l'ATP. (54)

#### 6.2.2.1. Récepteur couplés à la protéine Gs:

Il existe trois sous types de récepteur  $\beta$  adrénergique qui sont des récepteurs a sept domaines transmembranaire couplé à une protéine G stimulatricque augmente les niveaux d'AMPc

## Chapitre 1 : Tissus Adipeux

intracellulaire dans les adipocytes à partir de l'activation de  $\beta$  adrénergique. La présence de catécholamine à forte concentration favorise la lipolyse adipocytaire et active la protéine kinase A (PKA). (55) Qui favorise la phosphorylation de la lipase hormonosensible qui est présenté dans le cytosol sur les gouttelettes lipidiques enfin hydrolysé les TG stockés. (56)

Les TG sont hydrolysés en diacylglycérols (DAG) et monoacylglycerols (MAG) pour obtenir de trois molécules DAG et d'une molécule du glycérol par molécule de TG. L'hydrolyse dépendait de l'action d'ATGL. Lipase hormono- sensible agit de concert avec l'ATGL et la MGL pour une lipolyse optimale. (55)

L'ATGL est également transportée au niveau gouttelettes lipidiques lors de la stimulation de la lipolyse. Elle doit être localisé avec LHS pour agir la dernière étape de la lipolyse requiert l'activité de la MGL. Elle hydrolyse les deux monoglycérides en AG et glycérol. (56) (57)

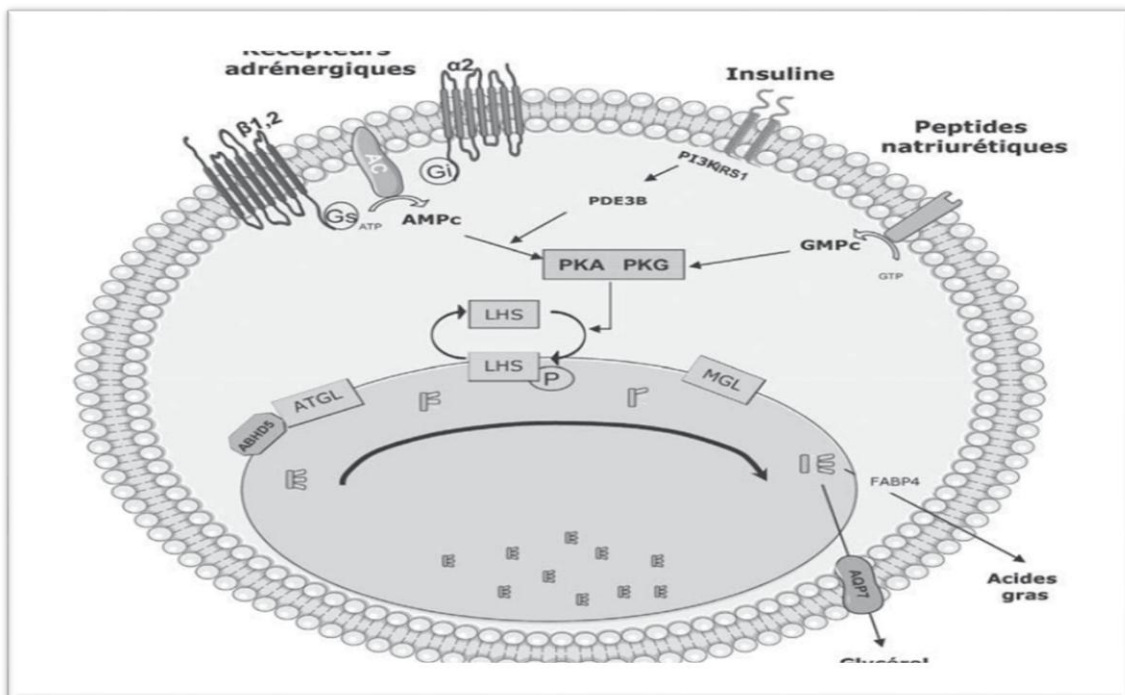


Figure 8 : Principales voies de régulation de la lipolyse au sein de l'adipocyte (29).



## 6.3. Adipokines :

### 6.3.1. Leptines :

Une protéine de 16 KD code par le gène Ob est l'un des produits de sécrétion des adipocytes. La leptine est libérée dans circulation et agit en périphéries en régulent le poids corporel. La leptine agit sur des cibles hypothalamiques impliquées dans l'appétit et dans l'équilibre énergétique au cours de l'inflammation la libération des cytokines du type IL-1 et TNF a augmenté le taux de leptine. L'infection les blessures et l'inflammation régulent positivement l'expression du gène de la leptine et le taux sérique de la protéine. (5)

La leptine a augmenté l'adipogenèse ; les effets locaux de LepR sur l'ostéogenèse et l'adipogenèse par la moelle osseuse cellules stromal et effets systémiques sur la résorption osseuse. Leptine / LepR signalisation régule adipogenèses et ostéogenèse par le stroma mésenchymateux cellules dans la moelle osseuse en réponse à l'alimentation et adiposité. (58)

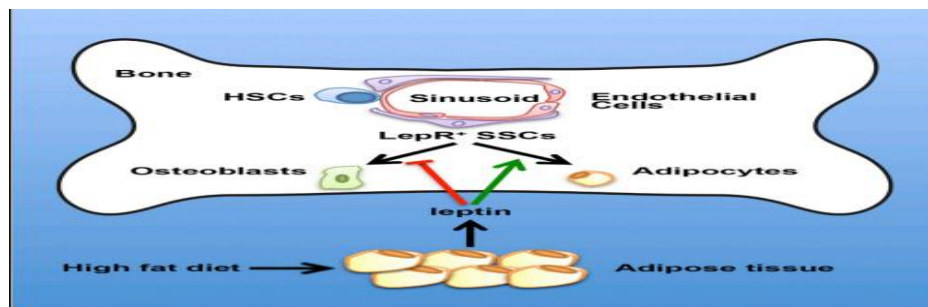


Figure 9 : Récepteur leptine qui Favorise L'adipogenèse (58)

### 6.3.2. Adiponectine:

L'adiponectine est une protéine de 244 acides aminés qui se produit par le TAB. Elle présente dans d'autres tissus comme l'OS et le muscle. Elle est impliquée dans métabolisation lipidique et glucidique. L'adiponectine est joué un rôle primordiale dans la physiopathologie de l'obésité du diabète type 2 et de la maladie coronomie. (59)

Il est présente des propriétés de sensibilisation à l'insuline sa concentration est diminué en cas de l'obésité qui associe a une insulino-resistance. Elle contient également deux récepteur:Adipo R1 et Adipo R2 qui est travaillé également à améliorer l'apport du glucose est et l'oxydation des AG au niveau du fois et des muscles. (59)

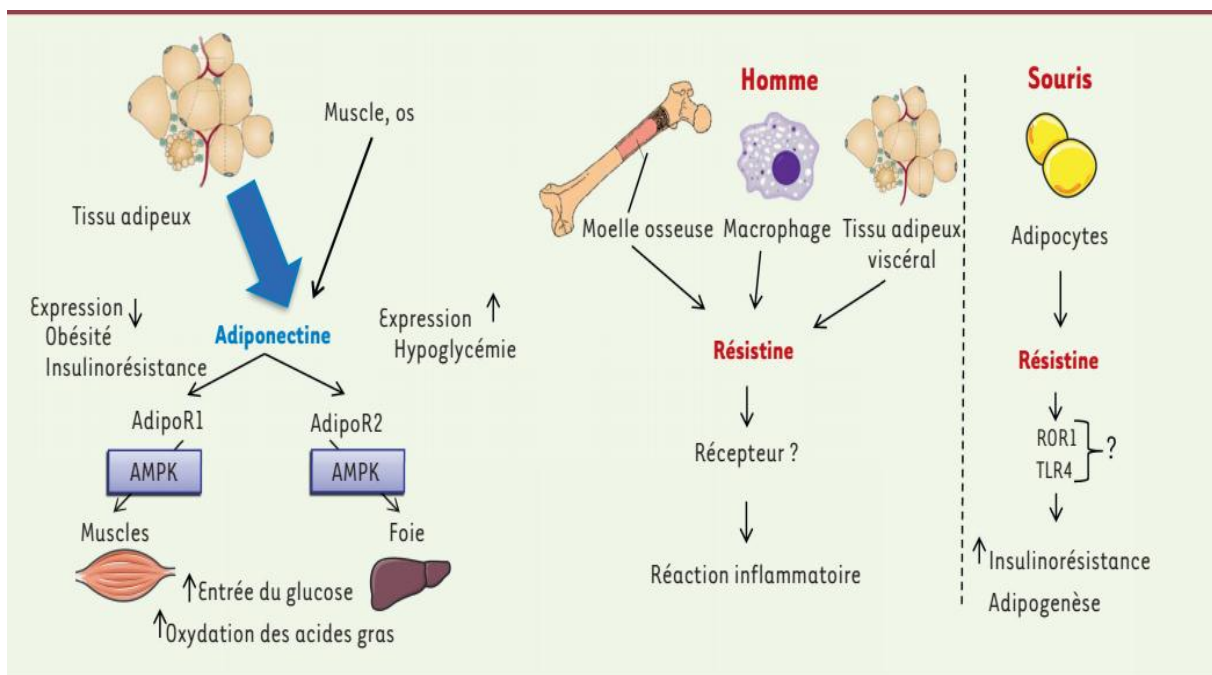
Les taux plasmatiques d'adiponectine sont abaissés chez le sujet obèse et le patient diabétique de type 2, à l'opposé de la leptine ou du TNF- $\alpha$  dont les concentrations sont élevées chez ces sujets. (42)

Chez la souris, l'administration périphérique d'adiponectine augmente l'expression des protéines découplantes UCP1, 2 et 3 dans le TABr, le TAB et le muscle squelettique respectivement et conduit à une augmentation de l'oxydation des AG associée à une diminution de la masse adipeuse.(60)

### 6.3.3. Résistine :

La résistine est une protéine de 12.5 KDa qui est capable de neutraliser les effets stimulateurs de l'insuline sur le transport du glucose dans les adipocyte. La résistine diminue également l'inhibition de la production de glucose dans le foie. Bien que la résistine jouent un rôle dans hémostasie du glucose et également dans la régulation immunitaire. (59)

Elle est produite par les macrophages la moelle osseuse chez l'homme et les adipocytes chez la souris qui favorise une réaction inflammatoire. (61)



**Figure 10 : Lieu de production, exemples de cibles et rôles de l'adiponectine et de la résistine dans les tissus périphériques (59)**

### 7. Adipocyte brune (multivacuolaire) :

#### 7.1. Rôle sécrétoire d'Adipocyte multiloculaire :

La cellule grasse brune sécrète des molécules qui jouent un rôle dans l'équilibre de héméostasè métabolique par exemples la sécrétion de EGF21 après l'activation, Cela fonction aussi sur des facteurs angiogènique comme VEGF , ainsi sont les hormones thyroïdiennes tels que T4 ou leptine le protéine de Adipocytes multiloculaire UCP1 cible joue sur l'augmentation de la production de chaleur (thermogène). (62)

#### 7.1.1. Thermorégulation :

##### 7.1.1.1. Définition :

La majeure partie de l'énergie libérée au coures de l'oxydation des nutriments s'échappe sous forme de chaleur. En effet, de 40 % de l'énergie alimentaire disponible sert à produire de l'ATP, La thermorégulation régulé est le centre de la production de chaleur (thermogène) et de déperdition de chaleur (thermolyse) par un voie du système nerveux autonome hypothalamus vers une valeur référencée. (2)

##### 7.1.1.2. Thermogènes :

La thermogénèse dépend principalement de la température ambiante et de l'apport alimentaire. L'abaissement de la température externe induit chez les homéothermes une production de chaleur destinée à maintenir constante la température centrale. Celle-ci comprend d'une part, la chaleur produite par le frisson thermique musculaire et, d'autre part, la thermogénèse sans frisson ou thermogénèse chimique dont les effecteurs ne sont pas parfaitement identifiés. (63)

#### 7.1.2. Les protéines découplantes (UCPs) :

Les protéines découplantes (UCPs) sont situées dans la membrane interne des mitochondries, ces proteinns active dans les cas de fuite de protons qui ne passerait pas par l'ATP synthase conduira à un découplage entre la respiration et la production d'énergie par la mitochondrie, il existe 3 classes des protéines découples : La protéine découplant 1 (UCP1), n'est présente que dans le TABr, qui disparaît chez l'homme rapidement après la naissance mais présente dans le TABr des rongeurs. Elle permet la dissipation de l'énergie sous forme

de chaleur, et ce tissu alimente en calories les vaisseaux sanguins qui le longent, participant ainsi à la thermorégulation de l'animal. (64,65 ;66) UCP1, est connue pour son potentiel à découpler la synthèse de l'adénosine 5 triphosphates (ATP) de l'oxydation des substrats énergétiques, ce qui entraîne une accélération du métabolisme et une production de chaleur. La protéine découplante 2 (UCP2), est distribuée de façon ubiquitaire et semble plutôt réguler la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'utilisation des substrats énergétiques. (67), l'UCP1 joue a un rôle important pour éviter les dommages oxydatifs des radicaux libres. (8)

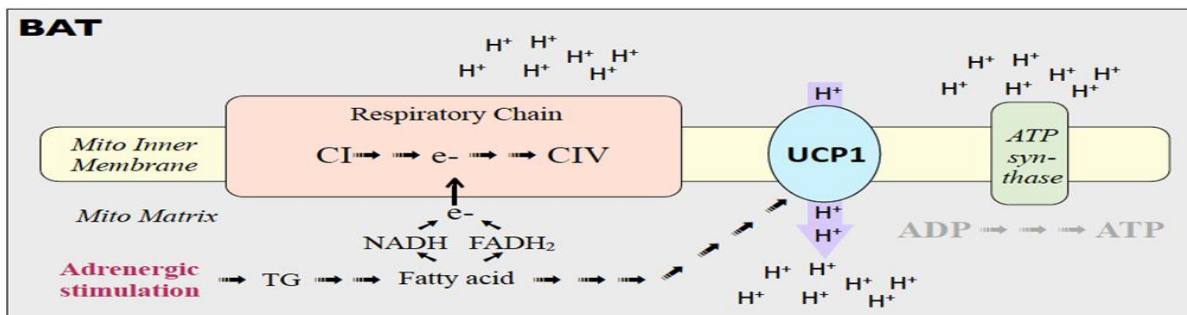


Figure 11 : Activation d'UCP1 dans le tissu adipeux brun La stimulation adrénergique du tissu. (67)

### 7.2.1 Les hormones thyroïdiennes :

La quantité de thyroxine (T4) sécrétée par la glande thyroïde constitue le facteur le plus déterminant du métabolisme basal, l'augmentation de la sécrétion thyroïdienne de la thyroxine (hyperthyroïdie) entraîne une augmentation de la production d'énergie sous forme d'ATP et de chaleur et un besoin d'oxygène, finalement augmenté le catabolisme de lipides emmagasinés et les protéines tissulaires, perdre du poids même si son appétit et son apport alimentaire augmentent, les os s'affaiblissent et les muscles y compris le cœur, Mais l'hypothyroïdie conduit à une diminution du métabolisme, l'obésité est une diminution de fonction intellectuelle. (2)

### 7.2.2. Acides biliaires :

Provenant de la réabsorption intestinale après un repas échappe à la capture hépatique. Chez les rongeurs, ils se lient à un récepteur couplé aux protéines G (TGR5) situés sur la membrane plasmique des adipocytes bruns. La production d'AMPc stimule l'expression d'une iodothyronine désiodinase de type 2 (D2) qui augmente les concentrations intracellulaires de

T3. Celles-ci stimulent alors le découplage mitochondrial par l'intermédiaire de l'UCP et la dissipation d'énergie sous forme de chaleur. Chez l'homme, un système identique pourrait permettre la dissipation de l'énergie dans les cellules musculaires par un mécanisme dépendant de l'hormone thyroïdienne T3, mais différent du système UCP et non encore totalement élucidé. (68)

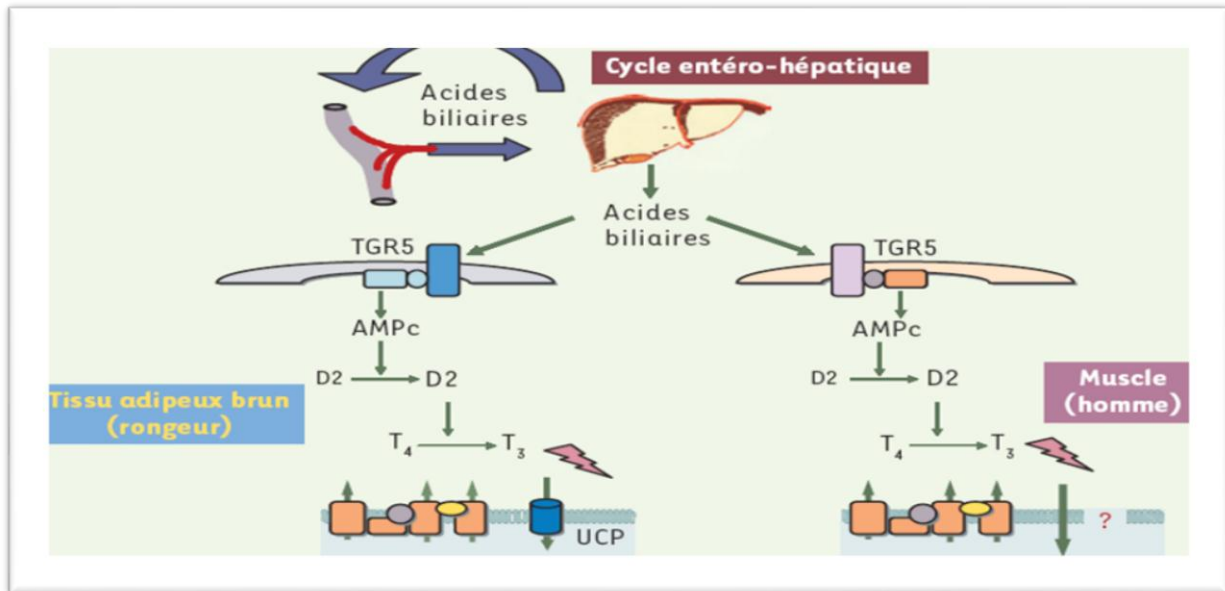
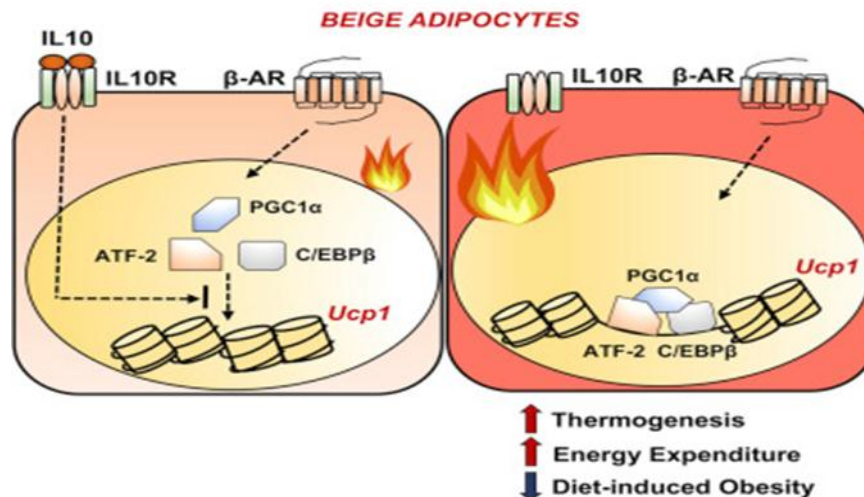


Figure 12 : Acides biliaires et dissipation de l'énergie. (68)

### 7.2.3. L'IL-10 et différenciation adipocytaire :

Après la sécrétion de l'IL-10 Par la moelle osseuse est fixé sur le récepteur IL-10 de l'adipocyte brune, IL-10 réprime la transcription des gènes thermogéniques dans les adipocytes en altérant l'accessibilité à la chromatine et en inhibant le recrutement de ATF et C/EBP $\beta$  auprès des régions enhancer. Et différenciation adipocytaire, mais l'absence de l'IL-10 provoque des maladies comme l'obésité et au vieillissement cellulaire. (69)



**Figure 9 : le rôle de l'IL-10 dans la différenciation et régulation des fonctions de l'adipocyte beige. (69)**

## 7.2.4. La thermogénèse chimique :

Le principal système de contrôle de l'activité thermogénétique d'un adipocyte multiloculaire est constitué par les fibres orthosympathiques innervant chacun des adipocytes bruns. (50), La noradrénaline libérée par ces terminaisons se fixe sur les récepteurs adrénergiques de la cellule de graisse brune et active une cascade impliquant la PKA, donc activation de la kinase sensible aux hormones et hydrolyse de TG après l'activation d'UCP1. Dans des situations de non-thermogénèse, des nucléotides liés à UCP1 inhibent l'activité de la protéine. L'accroissement des AGL active UCP1 qui, transporte alors des protons, abaisse le potentiel membranaire mitochondrial, active les chaînes respiratoires et, détournant le circuit de protons du passage à travers l'ATP-synthase, provoque la dissipation d'énergie sous forme de chaleur. À côté du contrôle sympathique de l'activité des adipocytes bruns. (8), Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important à partir de l'enzyme désiodase de type II qui transforme le T4 en T3 active la transcription du gène UCP1 comme le fait aussi l'AMPc produit lors de l'activation sympathique. (70)

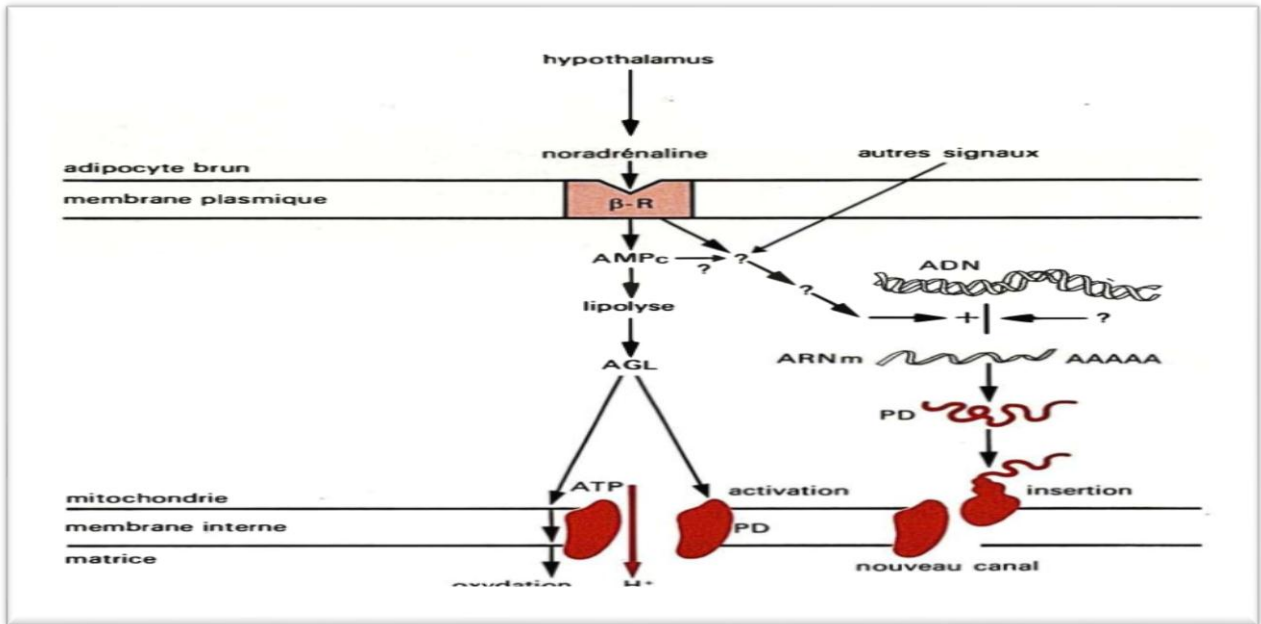


Figure13 : Mécanisme d'activation de adipocyte brun et de stimulation de la Synthèse de la protéine découplant. (8)

## 8. Les pathologies :

L'augmentation du poids corporel (graisse lipidique) peuvent causer des maladies métaboliques telles que diabète de type 2, stéatoses hépatiques non alcooliques, cancers et maladies cardiovasculaires. (71)

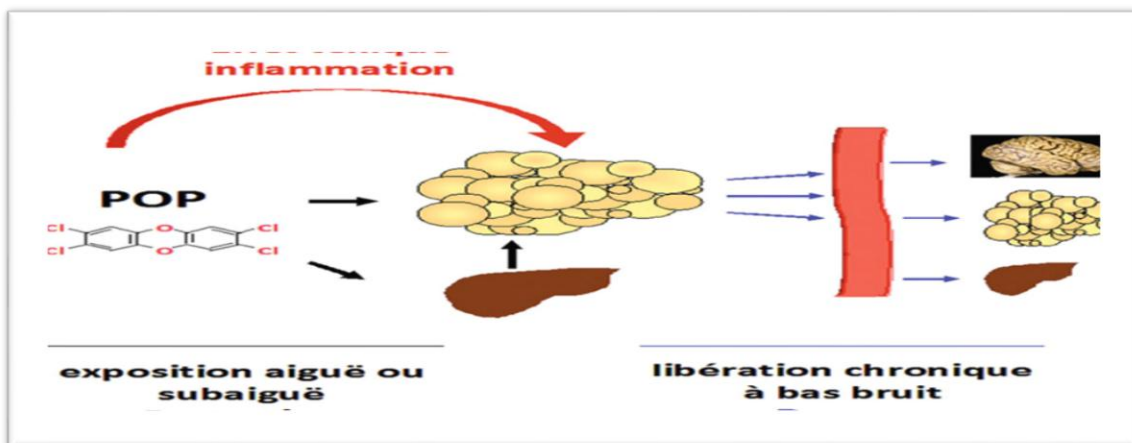


Figure14 : l'effet toxique inflammatoire des polluants organiques persistants (POP) sur les TA et aussi le cerveau et foie chez l'homme. (72)



### 8.1. L'obésité :

L'obésité est un problème de santé publique majeur. Elle se caractérise par une accumulation de la masse adipeuse résultant d'une augmentation de la taille de l'adipocyte (hypertrophie) et du nombre d'adipocytes (hyperplasie). Lors de la prise de poids, l'adipocyte va grossir en accumulant des lipides(23).elle est un trouble de l'équilibre énergétique elle suivent l'orsque l'énergie emmagasinée dépasse l'énergie dépensée.la prévention de l'obésité par l'organisme ,sans tenir compte de l'apport calorique, aboutit à une augmentation du taux de TG et à une accumulation excessive de graisse dans le foie (stéatose).les activité métabolique des adipocytes ont des conséquences cliniques très importantes une augmentation de l'adiposité viscérale(73).l'augmentation du nombre de macrophage qui peut atteindre 15 à 30 pour 100 adipocyte est l'une des anomalies cellulaire majeurs qui caractérise le TA dans l'obésité. (7) Cependant, le maintien de cette réponse inflammatoire est délétère pour l'organisme, aussi bien des syndromes comme l'athérosclérose et diabète de type 2. (74)

#### 8.1.1. Infiltration macrophagique du tissu adipeux dans l'obésité :

L'obésité induit des altérations cellulaires majeures dans le tissu adipeux, caractérisées principalement par l'hypertrophie adipocytaire et l'accumulation de cellules immunitaires. Ces anomalies conduisent à une pathologie d'organe qui altère les fonctions métaboliques et sécrétoires du TA et participe aux complications de l'obésité. (75), la diminution de masse grasse s'accompagne d'une diminution significative du nombre des macrophages, ansi que il existe plusieurs facteur qui ciblée les gènes de l'hypoxie cellulaire (HIF-1), font partie des gènes fortement surexprimés dans le tissu adipeux de l'obèse et diminués en réponse à la perte de poids. (76)

### 8.2. L'athérosclérose :

L'athérosclérose, maladie fréquente correspondant à la modification pathologique des artères, est la cause de nombreuses maladies telles que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. (77).Il est un processus à la foi *métabolique* (initié par l'entré des lipoprotéines de faible densité ou LDL appelé « mauvais cholestérol ») (23). Il est une inflammation chronique complexe multifactorielle qui touche des artères de moyen de grands et moyen calibre, Ses facteurs de risque sont multiple endogène et exogènes interfère entre



eux. La prévention de la maladie doit cibler ces facteurs : hyperlipidémie/dyslipidémie, l'élévation des taux de cholestérol, de TG, de VLDL et de LDL favorise l'athérosclérose. Les habitudes alimentaires : les régimes déséquilibrés riche en graisses animales favorisent l'athérosclérose **(78)**.

Le déséquilibre pro-oxydant entraîne la formation de LDL oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires : libération de facteurs pro-inflammatoires et de facteurs favorisant la prolifération cellulaire, processus d'apoptose et/ou de nécrose. L'ensemble des dysfonctionnements finalement concourt à la progression des lésions athéroscléroses et à leur évolution ultime qu'est la rupture de plaque. **(79)**.

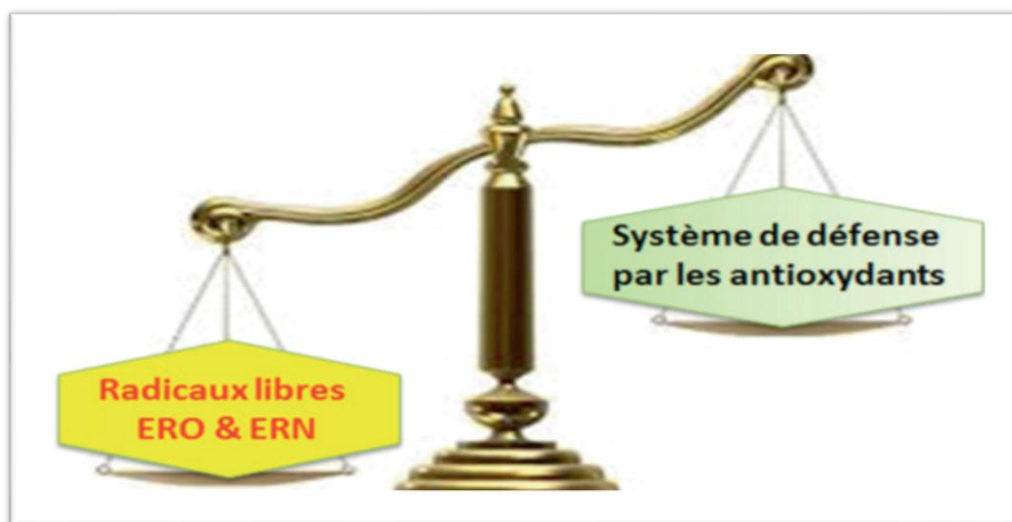
**Stress oxydant**

### 1. Stress oxydant :

#### 1. 1. Définition :

L'équilibre entre les systèmes de défense "anti-oxydant" et les sources oxydantes "pro-oxydant" est important pour l'homéostasie de la cellule.(80),(12),(81) Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire.(9) selon cette définition, il est aisé de détecter un stress oxydant provoqué par une élévation aiguë des ERO, la situation est plus complexe lorsque l'on recherche un stress oxydant chronique au cours duquel, d'une part, les élévations des ERO sont atténuées par des boucles de régulation, et, d'autre part, les inductions des enzymes anti-oxydantes et réparatrices sont plus modestes, ces enzymes étant parfois elles-mêmes altérées par oxydation.(82)

Le stress oxydant peut causer les dommages soit sur l'oxydation des macromolécules comme les lipides avec perturbations des membranes cellulaires ( les AG non saturés) , les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques, aussi bien la contribution à l'émergence de tumeurs.(10,11,12)



**Figure 15 : montrant le stress oxydant, qui est un état de déséquilibre entre le système de défense par les antioxydants et la surproduction des radicaux libres.(83)**

### 2. les espèces réactives (ERO et ERN) :

Généralement il existe deux grande familles des espèces réactive :

#### 2.1. Les espèces réactives oxygénées (ERO ou ROS) :

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) constituent une famille de petites molécules dérivées de l'oxygène. Elle inclut des radicaux oxygénés (anion superoxyde,hydroxyle, peroxyde) et un certain nombre de molécules non radicalaires qui sont des agents oxydants ou facilement convertibles en radicaux (ion hypochlorite, peroxyde d'hydrogène, ozone ou oxygène singulet).(84,18)

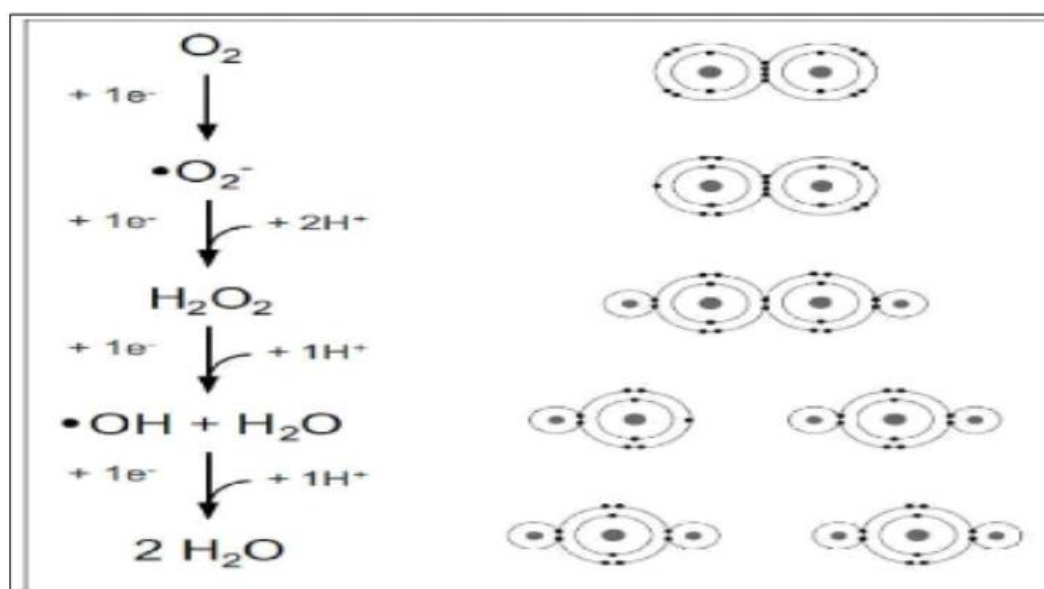


Figure 16 : Les radicaux libres oxygénés «ROS» représentant les différents états de réduction du dioxygène.(85)

#### 2.2. Les espèces réactives azotées (ERA ou RNS) :

Ont été définies comme un sous groupe d'oxydants dérivés de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote ( $NO \bullet$ ). Ceci a poussé certains auteurs à parler de RONS (Réactive Oxygène and Nitrogène Species) au lieu de ERO pour désigner l'ensemble des espèces réactives oxydantes radicalaires ou non radicalaires.(19)

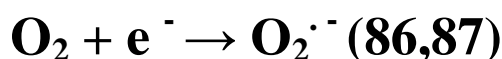
### 2.3. Principales espèces réactives oxydantes :

Les espèce oxygènes réactives sont ( par l'ordre de réactivité décroissante) : le radical hydroxyle, l'oxygène singulet, l' anion radicalaire superoxyde, et l'eau oxygénée, il existe deux classe des espèce de RL appelé : Les espèce radicalaires, et non radicalaires.(11)

#### 2.3.1. Les espèces radicalaires :

##### 2.3.1.1. L' anion radicalaire superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) :

Il se forme par exemple comme sous produit de respiration mitochondriale par réduction de  $O_2$  comme la production mitochondriale de l'anion superoxyde est proportion à la potentialité en  $O_2^{\cdot -}$  elle constitue un paramètre important de la toxicité relative à l' oxygène, l' anion superoxyde essentiellement produit par des phagocytes (par exemple, au cours des mécanismes d' un inflammation).(59), et leur demi vie très court 10-6s(20).



##### 2.3.1.2. Hydroxyle ( $\cdot OH$ ) :

Il s'agit d' un oxydant très puissant ( constante de vitesse de formation élevée 10-9s),( 20 ), qui prend naissance dans les tissus affectés d'un inflammation par le biais d'un réaction induite par un métal de transition dans laquelle  $Fe^{2+}$  est oxydé en  $Fe^{3+}$  (réaction de Fenton) et lors des réactions entre  $H_2O_2$  et les oxydes d' azote, la réaction de Haberweiss au cours de laquelle un radical  $\cdot OH$  est formé a partir de  $O^{\cdot}$  ne se déroule in vivo qu'à des concentration élevées en  $H_2O_2$ .(11)



##### 2.3.1.3. Radicaux Alkoxy ( $RO^{\cdot}$ ), Peroxyle ( $ROO^{\cdot}$ ) et Hydroperoxy ( $HOO^{\cdot}$ ) :

L'oxygène attaque le radical acide gras ( $R^{\cdot}$ ) pour former un radical peroxy ( $RO_2^{\cdot}$ ) qui peut arracher un H à un autre AGPI et créer un nouveau radical libre, qui s'oxydera et ainsi de suite.(20)

### 2.3.2. Les espèces non radicalaires :

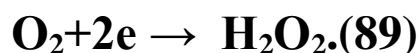
#### 2.3.2.1. L'oxygène singulet :

Les électrons les plus extérieurs de l'oxygène singulet possèdent des spins antiparallèles, Il peut se former lors de quelques processus pathologiques ( par ex la phagocytose, la biosynthèse des prostaglandines).(11)



#### 2.3.2.2. Peroxyde de hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) :

Le radical peroxyde de hydrogène formé a partir la diminution de l' anion superoxyde par la superoxyde-dismutase ou produit par réduction bivalente de l'oxygène grâce à un grand nombre de déshydrogénase comme la NADH déshydrogénase, l' xanthine oxydase et l'uricas(89).



#### 2.3.3. Les radicaux libres organique :

Il se forment lors du métabolisme d'un certaines nombres de substances étrangères (xénobiotiques). Ainsi, des composés tels que le 1,2-dibromethane (un auditif présent dans l'essence), le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) ou le paracétamol peuvent être métabolisés en RL, et être ainsi la cause de lésion dans l' organisme , oxydation des membrane cellulaire et peut y avoir la formation des produits mutagènes comme trichlorométhyle radical (CCl<sub>3</sub>), c'est un radicale organique formée après la biotransformation de tetrachlorométhane au niveaux de foie (peroxydation lipidique de membrane de la cellule hépatocyte. (11)

## Chapitre2 : Stress Oxydant

Formes radicalaires	Formes non radicalaires
Super oxyde $O \cdot$	Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$
Hydroxyle $\cdot OH$	Oxygène singlet $1 O_2$
Peroxyde $ROO \cdot$	Peroxynitrite $ONOO \cdot$
Alkoxyde $RO \cdot$	Acide hypochloreux $HOCl$
Hydroperoxyde $HOO \cdot$	Ozone $O_3$

**Tableau 3 : Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et non radicalaires.(18,19)**

### 3. Les radicaux libres :

#### 3.1. Définition :

Après la découverte des RL dans les systèmes biologiques il y a un peu plus de 55 , évoquent pour la première fois en 1956 l'hypothèse selon laquelle l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causés par les RL centrés sur l'oxygène serait responsable des phénomènes du vieillissement.(90)

Ces radicaux sont par définition des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui leur confère un fort degré de réactivité. Ils ont été longtemps considérés comme nuisibles, responsables de potentiels dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides.(90,91)

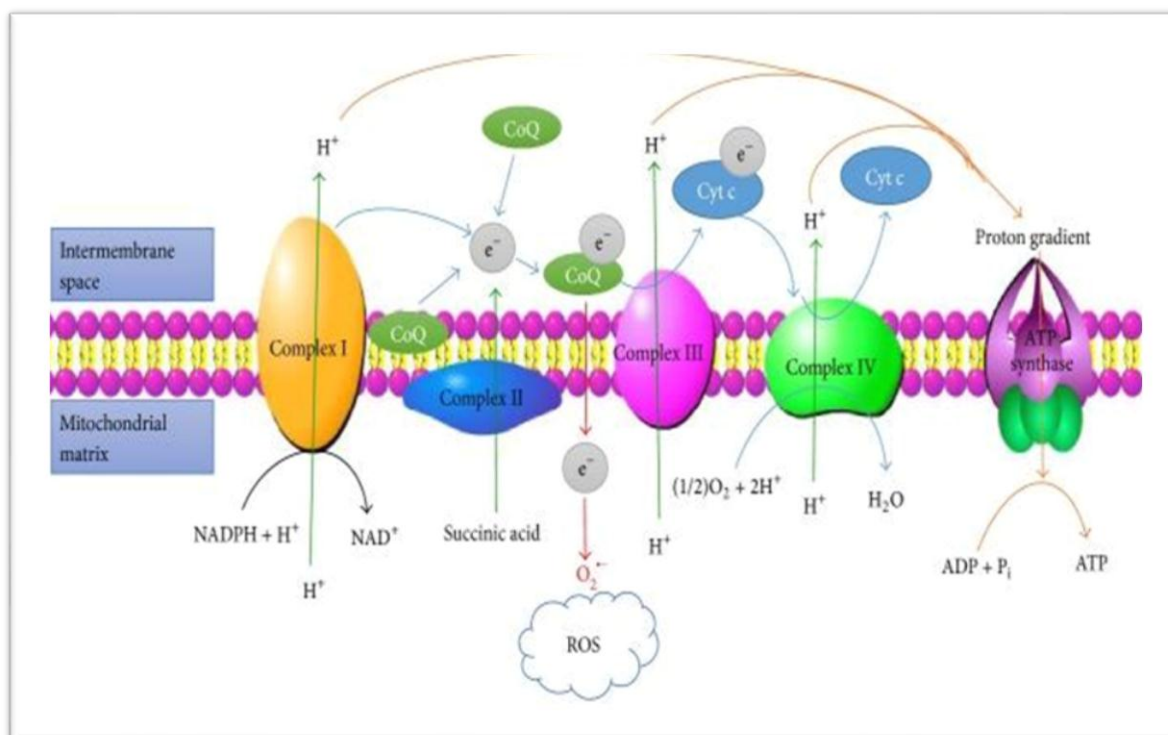
#### 3.2. Les sources des radicaux libres :

Les RL sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes par l'organisme soit par l'activation des mécanisme de defence cellulaire ou singeux intracellulaire.

##### 3.2.1. Les sources endogènes :

La chaîne respiratoire, qui représente le site principal de consommation de l'oxygène dans l'organisme, est également un lieu important de production d'espèces activées de l'oxygène (EAO) Les complexes I et III de la chène respiratoire peuvent ainsi générer l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ), l'un des principaux membres de la famille des EAO.(92)

La relation étroite entre mitochondries et réticulum endoplasmique (RE), réserve cellulaire calcique par excellence, permet à ces organites de jouer un rôle important dans l'homéostasie calcique cellulaire(92).



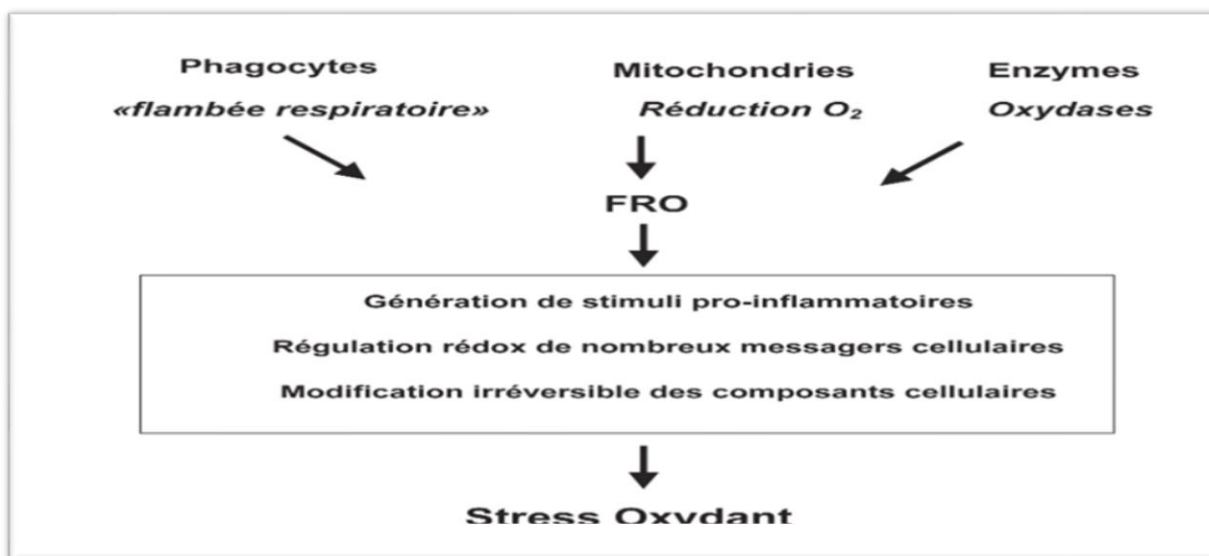
**Figure 17 : Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et laproduction des ERO.(93)**

Les complexes de chins respiratoires	Le nom
Complexe I	NADH déshydrogénase
Complexe II	succinate déshydrogénase
Complexe III	Coenzyme Q-cytochrome c réductase
Complexe IV	Cytochrome c oxydase
Complexe V CoQ10	Coenzyme Q10 ATP Synthèse

**Tableau 4 : les complexes de chaîne respiratoire mitochondriale.(93)**

Les NOX sont des générateurs d'ERO dans les cellules endothéliales et régulent de nombreuses fonctions physiologiques , Les ERO sont impliquées dans différents processus pathologiques. La possibilité d'inhiber leur production à leur source, c'est-à-dire en bloquant l'activité catalytique des NOX(94).





**Figure 18 : Mode de production des formes réactive de l'oxygène (FRO) résultant en un stress oxydant.(95)**

### 3.2.2 Les sources exogènes :

L'organisme humaine est soumis à l'agression de beaucoup agents extérieurs capables produise des espèces de RL :

Les ERO de source exogène ou environnemental comme les POP (polluants organiques persistants) , utilisation des produit halogène tel-que le tetrachloromethane (CCl<sub>4</sub>). (96), Ce dernier métabolise au niveau de foie en trichlorométhyle radicale (CCl<sub>3</sub>), Mais aussi les alcaloïde comme le cocaïne (formation des ERO par inhibition de SN sympathique thermorégulateur). (11), Aussi bien la consommation d'alcool (éthanol) aussi bien les rayons ionisants X ou gamma, ou des rayons ultraviolets (UV) capables de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet après activation de photosensibilisants et l'oxydation des composes de fumée de cigarettes (97).

Le fer est un nutriment indispensable à toute forme de vie sur terre. La capacité du fer d'alterner entre les formes oxydées (forme ferrique Fe<sup>3+</sup>, insoluble) et réduites (forme ferreux Fe<sup>2+</sup>, pro-oxydante), via la réaction de Fenton1 , permet de contribuer à la formation d'ERO dont la génération en excès conduit à un stress oxydatif et à l'initiation de voies de signalisation déterminantes pour la survie et la mort cellulaire.(98), Aussi bien les metau lourd comme le cadmium, Mercure, peuvent induire la génération de radicaux réactifs et provoquent des lésions cellulaires (99).

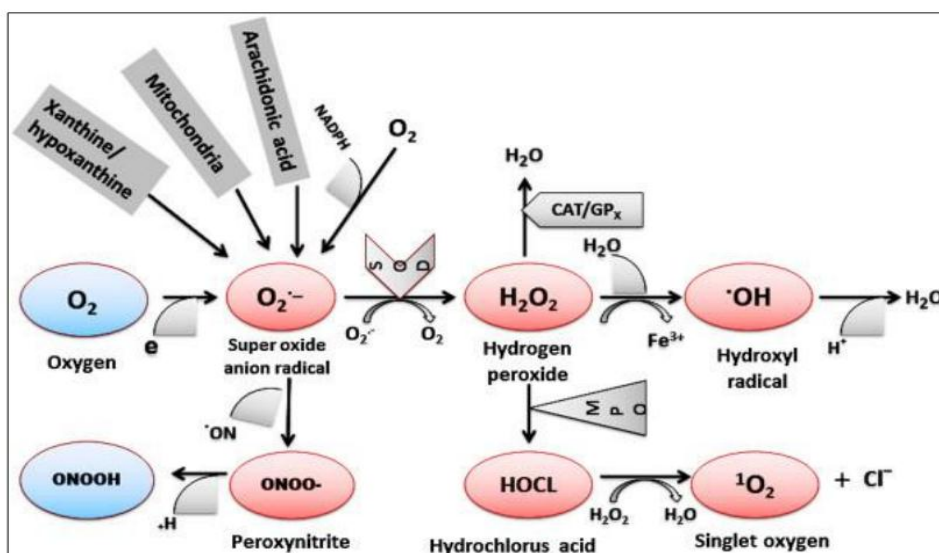


Figure 19 : Les principales sources de génération de radicaux libres et leur catabolisme. (100)

### 3.3. Rôle des radicaux libres :

Il faut remonter en 1948 pour voir apparaître les ERO et le terme « radical libre » dans la littérature scientifique. C'est au début des années 70 qu'émerge la notion d'un rôle positif des antioxydants dans la protection d'aliments complexes et instables. Par exemple la vitamine C, C'est au début des années 80 qu'émerge par ailleurs l'idée que certains radicaux libres oxygénés jouent un rôle dans l'oxydation des LDL, et que les LDL oxydées jouent un rôle éminent dans l'athérogénèse (101).

les EAO mitochondriales pourraient contrôler le développement du tissu adipeux, le principal organe de stockage énergétique de l'organisme. À l'aide d'approches pharmacologiques permettant de moduler finement et de manière modérée leur production, nous avons démontré que les EAO mitochondriales contrôlent la prolifération et différenciation des adipocytes.(91, 102,103),Aussi bien l' implication dans le vieillissement (La restriction calorique augmente la durée de vie) et bien aussi joue un rôle dans l' hypoxie cellulaire par la NADPH oxydase : comme celle-ci produit l'anion superoxyde proportionnellement à la concentration en oxygène, de faibles pressions en oxygène devraient diminuer la production d'EAO (91).

Les oxydants jouent donc un rôle important dans l'inactivation et la destruction des micro-organismes par la peroxydation et la déstabilisation des membranes lipidiques, par

l'oxydation et l'inactivation de leurs protéines de structure, et enfin par l'oxydation de leur matériel génétique (95).

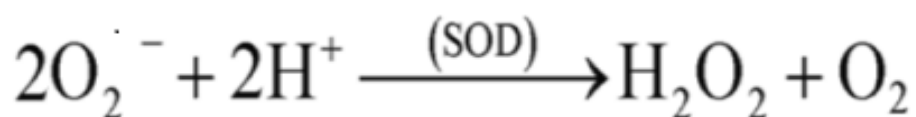
### 4 . Antioxydant :

#### 4.1 Antioxydant enzymatique :

##### 4.1.1 Les superoxide dismutas :

Les superoxyde dismutases (SODs) sont les principaux systèmes de défense antioxydants contre ( $O_2^{\cdot -}$ ) qui consistent en trois isoformes de SOD chez les mammifères: le cytoplasmique Cu / ZnSOD (SOD1), le MnSOD mitochondrial (SOD2) et le Cu / ZnSOD extracellulaire (SOD3 ), qui nécessitent tous un métal catalytique (Cu ou Mn) pour leur activation(13). La SOD réduit à la fois le stress oxydatif et l'activation de médiateurs de la réponse inflammatoire.

La fonction de SOD est de convertir l'anion superoxyde libre radical ( $O_2^{\cdot -}$ ) qui sont préjudiciables à toutes les cellules vivantes, à  $H_2O_2$  et l'oxygène moléculaire(104).



les enzymes superoxyde dismutase (SOD) sont présentes dans pratiquement toutes les cellules et fluides extracellulaires. Les SOD sont considérées comme des piègeurs de radicaux libres , capable d'empêcher les dommages oxydatifs ;elles sont donc considérées comme importantes pour retarder le processus de vieillissement le polymorphisme génétique des enzymes SOD et leurs expressions et activités modifiées sont associées à des dommages oxydatifs à l'ADN et à un risque accru de cancer (105).

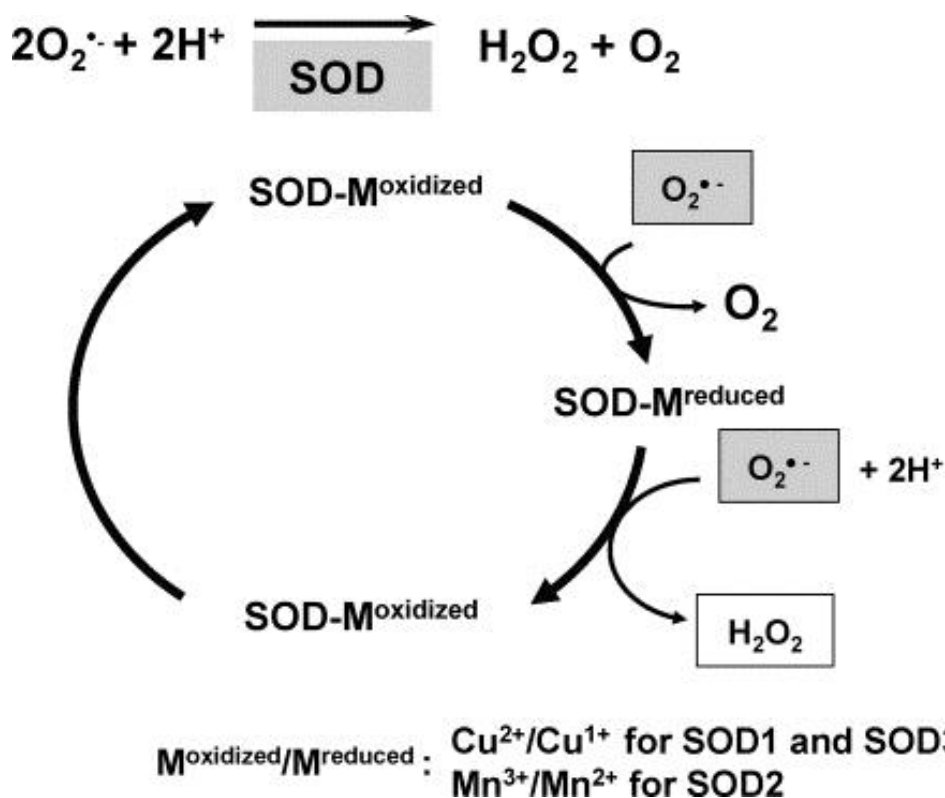
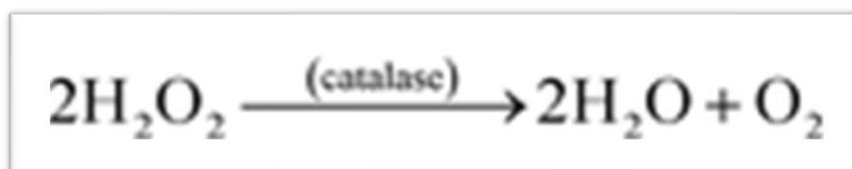


Figure20 : Mécanisme commun de balayage des  $\text{O}_2^{\bullet-}$  - par les SO.(104).

### 4.1.2. La catalase :

La catalase (CAT) est un enzyme vitale (106) et l'un des enzymes antioxydantes clé et le principale enzyme pour la désintoxication d'ERO dans tous les organismes ,elle réduisent l'hydrogène peroxyde toxique à l'eau et l'oxygène inoffensifs , elle est un enzyme important pour maintenir le statut oxydatif du corps et joue un rôle très important dans la protection des cellules eucaryotes d'aller dans l'apoptose prématurée aussi elle est un enzyme commune trouvée dans presque tous les organismes vivants(14)(15).

CAT est un tétramère constitué de quatre sous-unités identiques avec un groupe de hème au centre actif de chaque sous-unité et elle est un important biomarqueur du stress oxydatif et ses changements d'activité indiquent un déséquilibre de l'état redox habituellement(106).



### 4.1.3. Glutathion :

#### 4.1.3.1. Glutathion peroxydase :

la glutathion peroxydase (GPx)est un, enzyme ubiquitaire (16)atténuent la génération d'ERO en éliminant les oxydants potentiels ou en les transférer dans des composés relativement stables (107).le niveau de la GPx ou GSH total est plus élevé chez les mutants du gazon elle détoxifie le  $H_2O_2$  dans les cellule et d'autre peroxyde(108).et alkyle les hydroperoxydes(109).

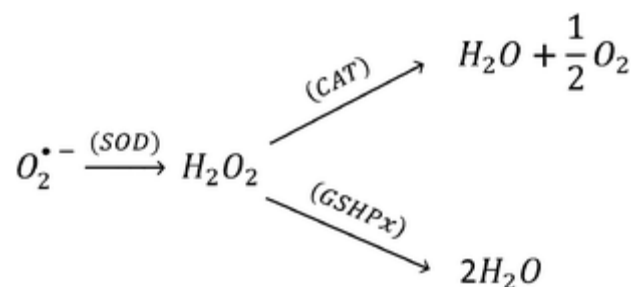


Figure 21: Activité de piégeage radical de SOD, CAT, and GSHPx (13)

#### 4.1.3.2. Glutathion-s-transférase (GST) :

Glutathion-S-transférase (GST),une enzyme importante de la phase II de la biotransformation, diminue les dommages causés par le stress oxydatif et protège la cellule contre les sous-produits xénobiotiques en catalysant la conjugaison d'une grande variété de substrats électrophiles des xénobiotiques(15)(104). Les GST sont une famille d'enzymes, hautement exprimé dans les tissus avec une principale fonction qui est la désintoxication comme le foie et les reins, mais ils sont aussi présent dans d'autres tissus qui peuvent être en contact avec composés nocifs, tels que la muqueuse de la tractus aréodigestif supérieur(110). les individus avec un génotype qui diminue l'activité de ces enzymes antioxydantes sont plus à risque des dommages d'oxydation(111).

#### 4.1.4. La thiorédoxine :

Les thiorédoxines sont de petites protéines d'une centaine d'acides aminés présentes chez tous les êtres vivants. Elles sont généralement connues pour leur rôle dans la régulation de l'équilibre redox (oxydo-réduction) de la cellule et ont justement pour fonction moléculaire de réduire les ponts disulfures(112), elles sont une voie de la détoxification des ERO. Avec une autre enzyme de la même voie qui est la glutathion elle font intervenir deux flavoenzymes

(dépendantes du NADPH) , la Thiorédoxine réductase (Trx) et la Glutathion réductase (GR), pour maintenir respectivement les taux adéquats de thiols à l'état réduit Chez le schistosome, ces deux voies sont confondues et dépendent d'une seule enzyme, la Thiorédoxine glutathion réductase (TGR) (113).et aussi l'équilibre GSH/GSSG et thiorédoxine capable de moduler le signal rédox intracellulaire(114).

### 4.2. Antioxydant nom enzymatique :

#### 4.2.1. La vitamine c :

La vitamine c est un antioxydant trouvé chez les animaux et les plantes mais ne peut pas être synthétisé chez l'homme et doit être obtenu à partir du régime alimentaire il peut réduire et neutraliser les espèces réactives de l'oxygène telles que le peroxyde d'hydrogène (115).elle est capable de céder un électron à pratiquement tous les RL pouvant intervenir dans un système biologique, comme les radicaux superoxydes, hydroxyles, tocophéroxyles, peroxyles ,L'acide ascorbique ainsi régénéré peut à nouveau participer à la réaction de détoxification radicalaire.(116). il fournit une protection contre le stress oxydatif en agissant comme capteur d'ERO, directement ou indirectement, en recyclant l'antioxydant liposoluble, l' $\alpha$ -tocophérol (vitamine E)(117).

#### 4.2.2. La vitamine E :

La vitamine E est un groupe de huit molécules lipophiles antioxydantes, dont quatre sont des tocophérols et quatre sont des tocotriénols. On le trouve principalement dans les légumes verts, les céréales,les noix et diverses huiles végétales, ainsi que dans les œufs et le lait(118).la vitamine E et d'autre antioxydants comme vitamine c réduisent les maladies cardiovasculaires en piégeant les RL organiques et /ou en désactivant les molécules d'oxygène excitées pour prévenir les dommages tissulaires (119) la vitamine E peut protéger contre les RL de l'oxygène et la peroxydation des lipides et, en conséquence, inhiber le développement de l'athérosclérose(120).

### 4.2.3. La vitamine A :

la vitamine A est classé comme un supplément antioxydant (121)elle est produite à la suite de la dégradation de $\beta$ -carotène et elle est un caroténoïde produit dans le foie. Il présente une activité antioxydante grâce à sa capacité à se combiner avec les radicaux peroxydes avant qu'ils ne propagent la peroxydation aux lipides. La vitamine A est connue pour avoir un impact bénéfique sur la peau, les yeux et les organes interne(122)

### 4.2.4. Le coenzyme Q10 :

La CoQ10 (2,3 diméthoxy-5 méthyl-6-décaprényl benzoquinone) est une quinone liposoluble, assimilable à une vitamine, communément appelée ubiquinone, CoQ et vitamine Q1 En outre, CoQ10 a mis en évidence une activité dans la prévention de la peroxydation des lipides comme antioxydant, et comme stabilisateur indirect des canaux calciques pour diminuer la surcharge calcique. L'activité antioxydante de CoQ10 n'apparaît qu'avec la forme réduite (ubiquinol). (123) Il a été rapporté que la coenzyme Q10 agit en empêchant la formation de radicaux peroxydes lipidiques.et il inhibe l'expression des radicaux libres et les neutralise même après leur formation(122)(123).

### 4.2.5. Les polyphénols et flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont constitués d'un grand groupe de composés polyphénoliques ils sont synthétisés par voie phénylpropanoïde. Les fruits et légumes sont les principales sources alimentaires de flavonoïdes pour les humains, avec le thé et le vin, de nombreux flavonoïdes ont une activité antioxydante, une capacité de piégeage des RL, une prévention des maladies coronarienne. L'activité antioxydante des flavonoïdes dépend de la disposition des groupes fonctionnels sur la structure nucléaire(124)

Certains polyphénolset notamment ceux du vin rouge possèdent des propriétés antioxydantes et captatrices de RL. Ils protègent les « lipoprotéines de faibles densités » contre l'oxydation(125). Les polyphénols, qui comptent parmi ces micronutriments, sont aussi les antioxydants les plus abondants dans nos aliments. De nombreux travaux ont souligné leur capacité à protéger divers constituants cellulaires contre l'oxydation ou à modifier positivement chez l'homme les marqueurs du stress oxydant (126).



## Chapitre2 : Stress Oxydant

Marqueurs	Type	Rôles	Observations
Acide ascorbique (Vit. C ou AA)	Antioxydant hydrophile	Elément essentiellement plasmatique. Premier rempart contre les FRO	Vitamine la plus sensible
Glutathion réduit (GSH)	Antioxydant hydrophile	Elément essentiellement cytoplasmique. Protège les protéines contre les FRO	Diminue durant exercices et maladies
Glutathion oxydé (GSSG)	Marqueur oxydant	Forme oxydée du glutathion. Est un marqueur précis du processus oxydatif	Augmente durant exercices et maladies
Capacité antioxydante hydrophile du plasma (CAHP)	Marqueur antioxydant	Marqueur de la capacité du plasma à réagir contre les FRO (partie hydrophile)	Corrélée avec AA
Capacité antioxydante lipophile du plasma (CALP)	Marqueur antioxydant	Marqueur de la capacité du plasma à réagir contre les FRO (partie lipophile)	Corrélée avec Vit E et $\beta$ -car
$\alpha$ -tocophérol (Vit. E)	Antioxydant lipophile	Elément protégeant les lipides contre les FRO.	Diminue durant exercices répétés
$\beta$ -carotène	Antioxydant lipophile	Pro-vitamine A et élément de protection contre l'oxygène atomique FRO	
Sélénium (Se)	Oligo-élément	Elément catalyseur pour efficacité de la GPx	Déficiences en Se et Vit E associées à la myopathie
Cuivre (Cu)	Oligo-élément	Elément catalyseur pour efficacité de la SOD	
Zinc (Zn)	Oligo-élément	Elément catalyseur pour efficacité de la SOD	
Manganèse (Mn)	Oligo-élément	Elément catalyseur pour efficacité de la SOD	
Superoxyde dismutase (SOD)	Antioxydant enzymatique	Enzyme antioxydant protégeant contre l'anion super-oxyde (FRO)	S'améliore grâce à l'entraînement et diminue durant un processus oxydatif
Glutathion peroxydase (GPx)	Antioxydant enzymatique	Enzyme antioxydant régénérant le glutathion	Corrélée avec Se. S'améliore grâce à l'entraînement et diminue en cas de surentraînement
Peroxyde lipidique (Pool)	Marqueur oxydant	Suivi des dégâts occasionnés par l'oxydation des lipides	Corrélée négativement à la Vit E. Faible chez les chevaux performeurs
Protéines oxydées (Protox)	Marqueur oxydant	Suivi des dégâts occasionnés par l'oxydation des protéines	Augmente avec l'exercice et les pathologies

Tableau 5 : Les marqueurs du stress oxydant (127).

### 4.2.6. Taurine :

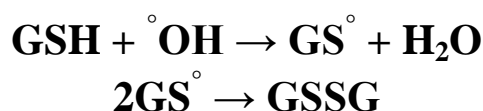
La taurine est un acide aminé antioxydant important pour la régénération des tissus fatigués du système visuel. Des concentrations élevées de taurine sont observées dans la rétine, particulièrement dans les cellules photo-réceptrices qu'elle protège des dommages causés par les ultraviolets, jouant ainsi un rôle important pour le maintien de la vision. (128)



Le taurin combat les RL grâce à son effet antioxydant. Le stress oxydatif s'il n'est pas bien équilibré est responsable d'un vieillissement prématuré et même de certains cancers.(129)

### 4.2.7. Glutathion :

Est un tripeptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine ( $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine).(130) Pratiquement toutes les cellules en contiennent une concentration élevée. On le représente de manière simplifiée par GSH (forme réduite) ou GSSG (forme oxydée), la fonction thiol lui conférant ses principales propriétés biochimiques.(131).le glutathion (GSH), au-delà de son rôle comme cofacteur des GPX, est directement antioxydant par son caractère nucléophile :



Et c'est un agent de détoxification par formation de dérivés mercapturiques. N'oublions pas que le glutathion a besoin de NADPH pour sa régénération sous forme réduite active(65).

### 4.2.8. L'acide urique :

Est le produit terminal du catabolisme des bases puriques chez l'homme. L'acide urique est doté de puissantes propriétés antioxydants et il est formé par la xanthine déshydrogénase. Il est difficilement soluble dans l'eau. il faut savoir qu'il contribue à plus de 60 % au pouvoir antioxydant du plasma chez les sujets en bonne santé. Il neutralise en fait 10 à 15 % du radical hydroxyle produit quotidiennement, et peut aussi neutraliser les radicaux peroxy, de même que l'oxygène singulet. De manière très intéressante, il peut aussi fixer le fer et stabiliser l'acide ascorbique plasmatique.(132)

### 4.2.9. La bilirubine :

Est un produit terminal de la dégradation de l'hème. (133) et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine est capable de piéger  $\text{ROO}^{\circ}$  et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (17).

### 4.2.10. L'albumine :

Est la protéine la plus abondante dans le sang. C'est une protéine possédant de nombreuses fonctions au sein de l'organisme. En effet, elle régule la pression oncotique, agit comme antioxydant et protecteur de l'organisme. (134) Synthétisé par le foie avec de poids moléculaire 66 KDa. (135)

Les propriétés anti-oxydantes de l'albumine sont liées à trois sites de sa structure :

- la cystéine en position 34 dont l'action anti-oxydante est liée à la capture des RL de l'O<sub>2</sub> (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ...) et par la liaison des RL de l'azote.
- le site I : site de liaison à l'hème et à la Bilirubine.
- la portion N terminale : composée de quatre acides aminés qui représente un site de liaison pour les métaux pro-oxydants (Cu, Fe, Co, Ni) et qui, même isolément sous la forme d'un peptide recombinant composé de ces quatre aminoacides, conserve ses propriétés antioxydants puissantes. (136)

### 4.2.11. Oligo élément :

#### 4.2.11.1. Le sélénium :

Le sélénium est un oligo-élément essentiel à notre métabolisme. Constituant indispensable de certaines enzymes anti-oxydantes, il participe à la lutte contre les RL, les fameux «agresseurs» de nos cellules et de notre ADN.

Exerçant aussi un effet stimulant sur notre système immunitaire, il intervient sur le fonctionnement de l'hormone thyroïdienne. (137)

#### 4.2.11.2. Zinc :

C'est un oligo-élément et Co facteur de la SOD. Est également un inducteur des métallothionéines, protéines à activité antioxydant et un inhibiteur des réactions de production d'ERO induite par le cuivre (138).

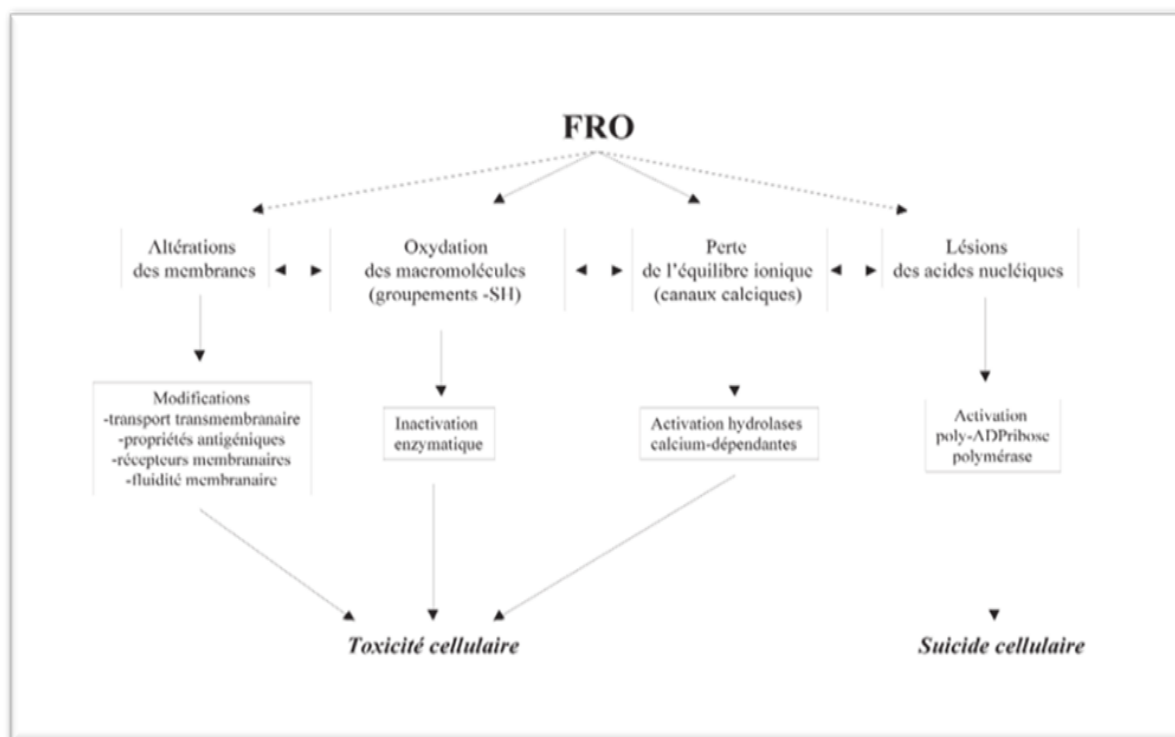
### 4.2.11.3. Le fer :

Le fer est un oligo-élément très particulier .Fer entre dans la composition de certaines protéines essentielles pour la respiration et le métabolisme énergétique, et d'enzymes impliquées dans la synthèse de collagène et certains neurotransmetteurs. Le fer est également nécessaire à la fonction immunitaire **(139)**.

Il y a deux raisons pour lesquelles le fer est « corseté » ainsi dans des protéines. La première, c'est que le fer (ferrique) n'est pas soluble dans l'eau. L'autre raison, c'est que le fer libre des médicaments et des aliments enrichis (fer ferreux) peut être toxique pour nos cellules. Le fer ferreux peut réagir dans l'organisme avec du peroxyde d'hydrogène (un RL, en fait de l'eau oxygénée) pour donner du fer ferrique avec au passage la production d'un autre radical libre particulièrement agressif, le radical hydroxyle. Le corsetage du fer par des protéines prévient ces effets toxiques du fer. **(140)**

### 5. Le dommage oxydatif :

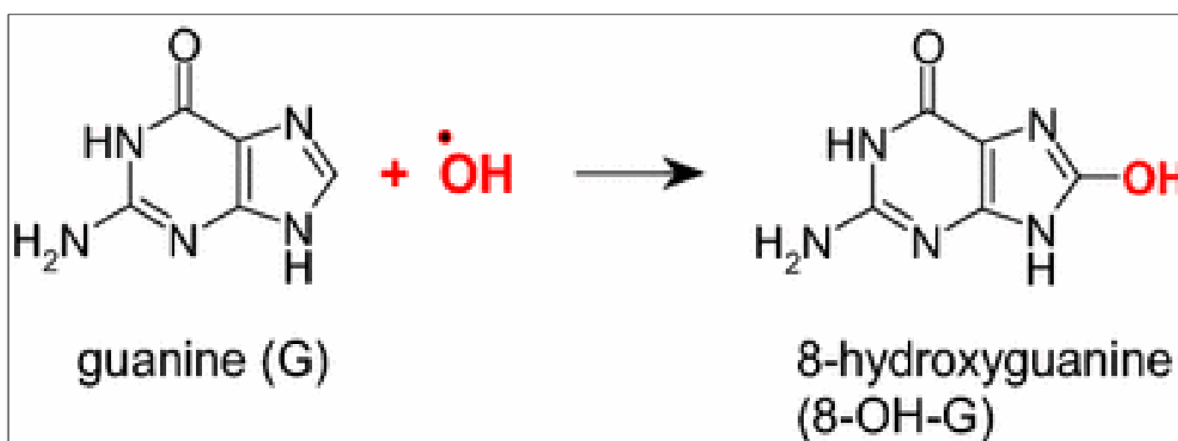
Les espèces oxygénées activées (EOA) comme le peroxyde d'hydrogène ou l'oxygène singulet-ceux-ci sont en effet responsables de dégâts cellulaires importants à l'origine du développement potentiel de diverses pathologies : cassures et mutations au sein de l'ADN, inactivation d'enzymes, modification des structures protéiques, oxydation des sucres et induction de la peroxydation lipidique**(141)**, aussi bien inactivation de neurotransmetteurs et dépolymérisation du collagène, dénaturation des enzymes et lyse des érythrocytes, augmentation de l'allergénicité aussi bien provoquent des tumeurs" initient des tumeurs"**(11)**.



**Figure 22 : Les principales modifications biochimiques et métaboliques cellulaires conséquence d'un stress oxydant.(95)**

### 5.1. Le dommage oxydatif sur l'ADN :

Les espèces réactive oxydant comme le radical hydroxyle peuvent causer les dommages sur les base azotée. (142), Les modifications observées après l'oxydation de l'ADN sont très nombreuses, il s'agit entre autres de la conversion des résidus thymine en thymine glycol et en 5 hydroxyméthyluracile, de la guanine en 8-hydroxyguanine, l'oxydation du désoxyribose entraîne une coupure des brins.(20),(21).



**Figure 23 : La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle. (143)**

### 5.2. Le dommage oxydatif sur les lipoprotéines :

Les LDL peuvent subir d'autres dommages, comme la dégradation de leurs phosphatidylcholines par la phospholipase A 2 avec formation de lysophosphatidylcholines potentiellement pro athérogènes, ou encore l'hydrolyse des sphingomyélines par la sphingomyélinase conduisant à des LDL agrégées mieux reconnues par les macrophages. (20)

### 5.3. Le dommage oxydatif sur les protéines :

Les réactions d'oxydation des protéines modifient les résidus d'acides aminés.(85), Les acides aminés sont très sensibles au radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ), en particulier les soufrés (la cystéine s'oxyde en cystine ou en acide cystéique et la méthionine en sulfoxyde ou sulfone), les basiques (histidine, lysine, arginine) en dérivés carbonylés ou hydroxylés semi aldéhydes, et les aromatiques (la phénylalanine en ortho- tyrosine, le tryptophane en cynurénine, la tyrosine en DOPA, ou encore nitration par les peroxyntrites). Dans les protéines, certaines de ces réactions d'oxydation des chaînes latérales des acides aminés. (21), et les groupements SH des protéines (21).

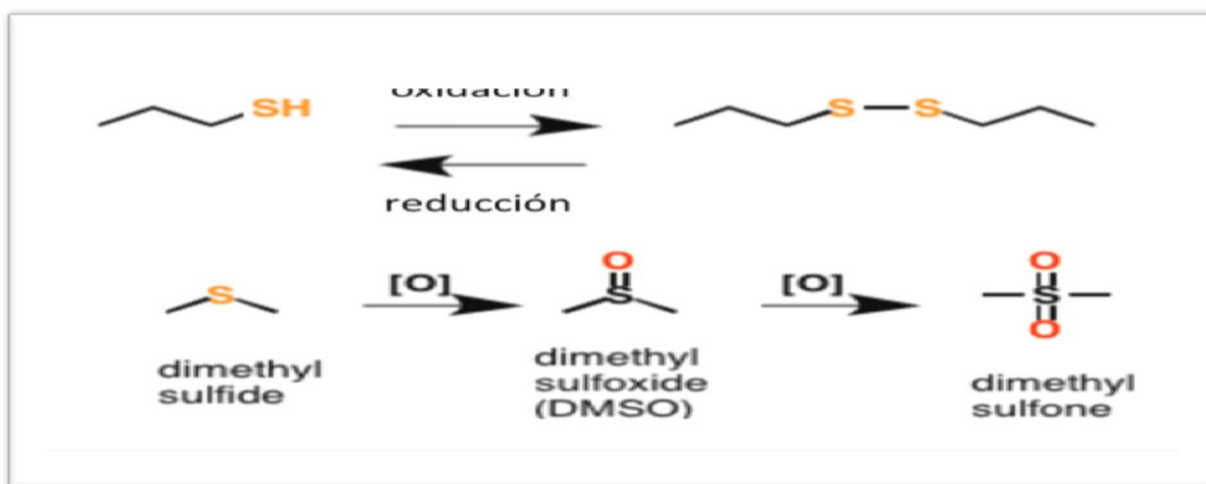


Figure 24 : Mécanismes d'oxydation réversibles des thiols et d'oxydation radicalaire irréversible des sulfures. (144)

### 5.4. Le dommage oxydatif sur les lipides :

La structure membranaire est la première cible de la détérioration de l'état physiologique des cellules lors d'une situation de stress. (21), Après est l'oxydation des macromolécules intracellulaire comme l'ADN (nucléotides), enzymes et les protéines. (145), et les gouttelettes lipidique chez l'adipocyte humain.(96), Le  $CCL_3$  provoque des effets organotoxiques sur le foie par l'oxydation des acides gras insaturés et des lipide membranaire de cellule hépatocytaire (11).

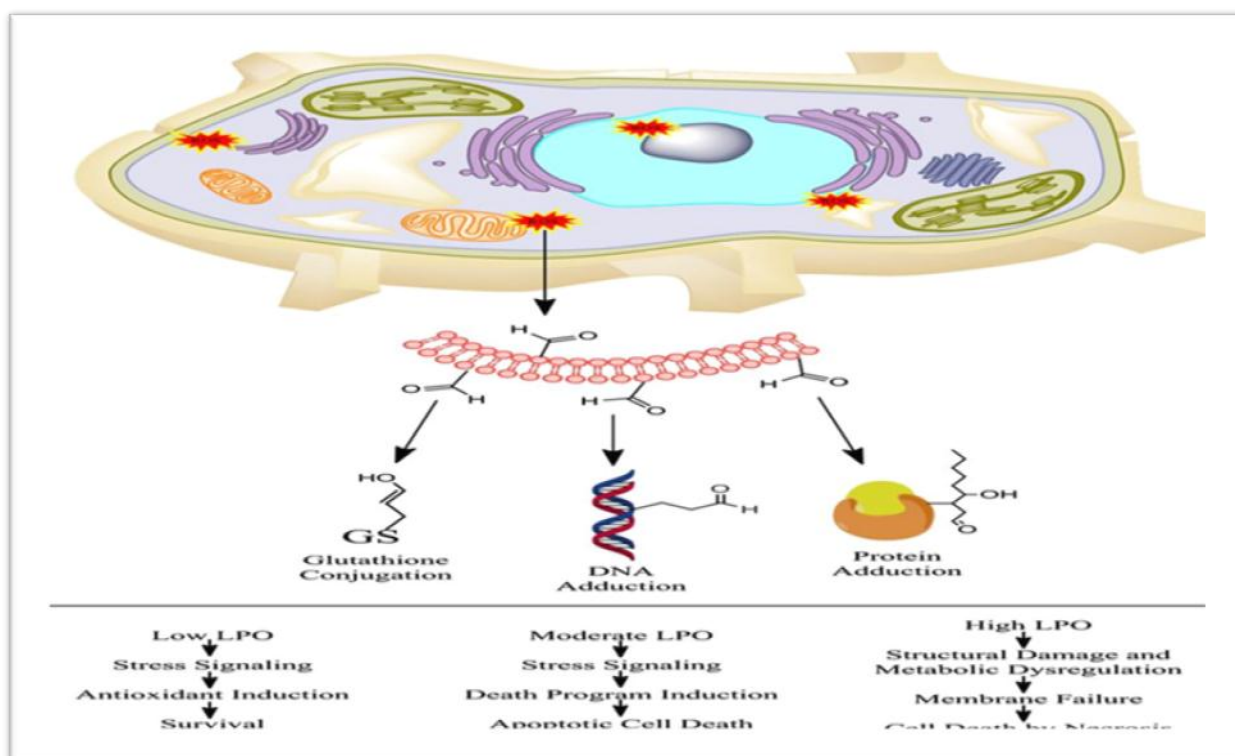


Figure25 : Les effets du stress oxydatif et la peroxydation lipidique sur les cellules.(21)

#### 5.4.1. La peroxydation lipidique :

Est un phénomène Général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine (huiles végétales, huiles de poissons, graisses animales, membranes cellulaires, lipoprotéines) sont concernés. L'étude des mécanismes de la peroxydation lipidique et des moyens de la prévenir par les antioxydants connaît depuis les dernières décennies un regain d'intérêt dû aux implications de ces phénomènes dans les domaines de la nutrition et de la santé (146).

## Chapitre2 : Stress Oxydant

LPO peut créer des altérations de la membrane telles que la modification de sa fluidité, mais aussi l'inactivation de récepteurs ou d'enzymes. Les produits de peroxydation lipidique, en particulier les produits terminaux stables, tels que des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (malondialdéhyde ou MDA, 4-hydroxynonanal ou HNE) ou les isoprostanes, peuvent être mesurés dans le plasma et les urines en tant que marqueurs du stress oxydant. Il faut noter que les aldéhydes constituent des produits stables comparativement aux espèces radicalaires, susceptibles de diffuser hors de la cellule et d'attaquer des cibles relativement éloignées de leur lieu de formation primaire ; ils peuvent ainsi représenter des seconds messagers cytotoxiques. (147)

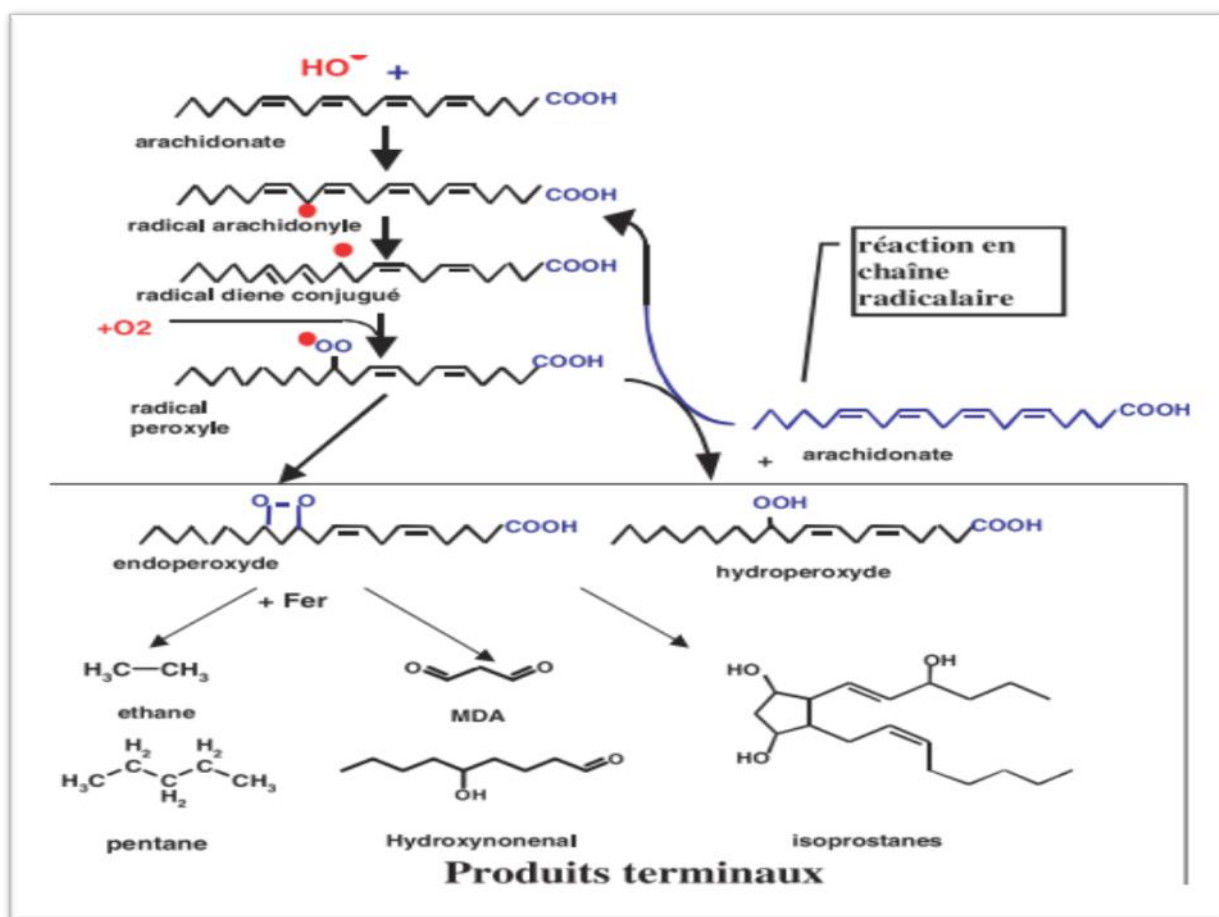


Figure 23 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés. (97)

### 6. Pathologies de stress oxydatif :

Chez l'homme sain, la production et la consommation d'ERO s'équilibrent. En pathologie, la production excessive de de ces derniers est responsable d'une situation de stress oxydant potentiellement impliquée dans la physiopathologie de nombreuses situations inflammatoires aiguës : Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS).(148), Un SIRS caractérise les états d'agression observés en réanimation comme les états de choc, les états septiques, les polytraumatismes, les brûlures étendues, les traumatismes crâniens sévères, les insuffisances rénales aiguës, les syndromes de détresse respiratoire.(148,149)

Le stress oxydant causer plusieurs patrologies comme les pathologies cardiaque, aussi bien les pathologies de systèmes nerveux et autre pathologie de foie, rien ... (150).

<b>Pathologies chroniques :</b>	<b>Pathologies aiguës :</b>
<b>Athérosclérose</b>	<b>Lésions de reperfusion</b>
<b>Cancer</b>	<b>Post-ischémique (infarctus, AVC,greffe d'organes</b>
<b>Diabète</b>	<b>Hyperoxygénation (O2 hyperbare)</b>
<b>Cataracte, DMLA</b>	<b>Choc septique</b>
<b>Maladie d' Alzheimer</b>	<b>Inflamation</b>
<b>Viellissement</b>	

**Tableau 6 : Représente les différentes pathologies causées par les ERO (151).**



**L'effet du  
stress  
oxydant sur  
les tissus  
adipeux**

### Stress oxydant et les tissus adipeux :

#### 1. Le stress oxydant dans l'adipocyte et la production des ROS :

L'augmentation de la production des radicaux oxygénée se fait en réponse à hypoxie. Des rapports ont mis en évidence. Une augmentation des facteurs de transcription HIF1alpha 1 et 2 (facteur induit par l'hypoxie), qui modulent les adaptations à l'hypoxie (152). En effet, l'hypoxie (1% d'oxygène) augmente fortement la production de radicaux libres par les mitochondries de préadipocytes 3T3-F442A et l'expression de HIF1alpha, ce qui inhibe fortement la différenciation cellulaire adipocytaire. Tous ces effets dépendants de l'hypoxie ont été partiellement empêchés par des antioxydants. (153)

Cependant, HIF2alpha également appelée EPAS 1 (endothelial PAS protein1), qui est fortement exprimé dans les cellules endothéliales et dans le tissu adipeux est entre autre impliqué dans la maintenance des ROS) (154) aussi HIF2alpha est un facteur de transcription important de la différenciation adipocytaire (155).

Des rapports ont mis en évidence que sur la membrane des adipocytes se trouve une NADPH oxydase (protéines NOX) (156). Cette NADPH oxydase se compose de sous-unités, dont deux protéine associées à la membrane, p91phox et p22phox, comprennent flavocytochrome b558, et quatre facteurs cytotiques, p47phox, p67phox et p40phox (157). L'expression des ARNm codant chacune de ces sous-unités a été observée dans le tissu adipeux. Ainsi que pour les ARNm codant PU.1 un facteur de transcription connu pour stimuler la transcription de la NADPH oxydase qui joue un rôle important dans la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (158).

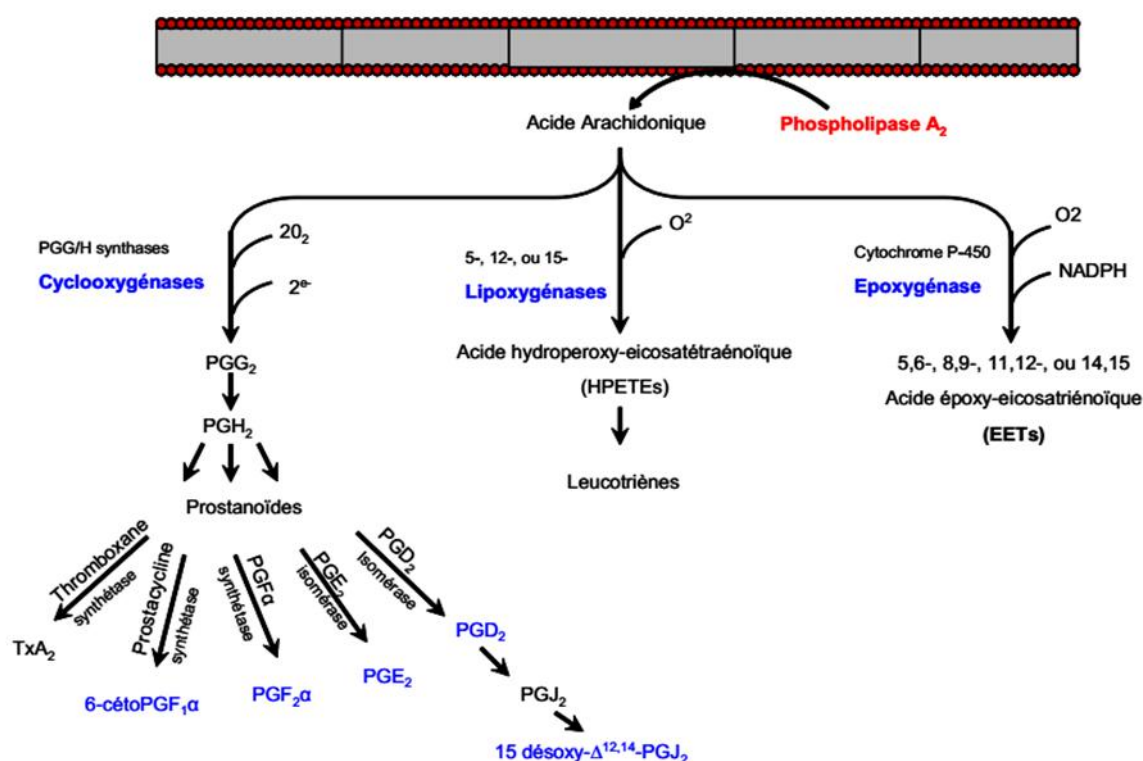
#### 1.1 Prostaglandine et adipocyte :

La voie de synthèse des prostaglandines commence par une étape initiale qui comprend la libération d'acide arachidonique des phospholipides de la membrane plasmique par l'action d'une phospholipase A2. L'acide arachidonique est ensuite converti en PGG2 par (COX-1) qui est une enzyme bifonctionnelle grâce à la fonction cyclooxygénase (159) COX-1 possède un groupe hème qui lui permet d'être activée par le monoxyde d'azote (160). Puis, ce premier produit est transformé en PGH2 par la fonction peroxydase (161). Ces enzymes génèrent une prostaglandine H2 (PGH2) intermédiaire, dont la demi-vie est relativement

## Chapitre 3 : Stress Oxydant et les Tissus Adipeux

longue (90-100 sec). La PGH<sub>2</sub> est transformée en différentes prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α) par des synthèses spécifiques (159).

PGE<sub>2</sub> synthase (PGES) appartient à la famille des glutathions s-transférases (GST) et ont besoin du glutathion comme co-facteur et le PGF<sub>2</sub>α synthase (PGFS) qui existe sous deux isoformes de PGD 11-cétoréductase, PGFS-I et PGFS-II. (162) ainsi que PGD<sub>2</sub> synthase (PGDS) : Il existe deux isoformes de PGDS, l'hématopoïétique PGDS (H-PGDS) qui est cytosolique et glutathion dépendante et la lipocaline PGDS (L-PGDS), sécrétée et glutathion indépendante. H-PGDS appartient à la famille des GST (163).



**Figure 27 : Voie de synthèse des prostaglandines à partir de l'acid arachidonique(164).**

Le rôle des différentes prostaglandines dépend du stade de différenciation des cellules. Cependant, le fait que les prostaglandines stimulent ou inhibent ce processus, dépend du stade de différenciation et diffère d'une prostaglandine à une autre. Ainsi, la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) a été positivement associée à la différenciation terminale des adipocytes (165). L'analogue stable de PGI<sub>2</sub>, la carbaprostacycline induit la différenciation terminale des adipocytes en augmentant la concentration cellulaire en AMPc et la libération intracellulaire de calcium (166). De plus, PGI<sub>2</sub> augmente l'expression de C/EBP β et δ des préadipocytes (166). Les effets de la PGE<sub>2</sub> sur l'adipogenèse ont été décrits comme stimulateur (167) ou inhibiteur (168), La

## Chapitre 3 : Stress Oxydant et les Tissus Adipeux

---

PGF2 $\alpha$ , à l'inverse, inhibe fortement la différenciation adipocytaire en activant la protéine Gq et la calcineurine, une phosphatase calcium dépendante et en diminuant les facteurs de transcriptions indispensables à la différenciation adipocytaire(169) par ailleurs la PGE2 inhibe la différenciation adipocytaire par l'intermédiaire de son récepteur EP4 (170) autrement une étude a montré que la 15-céto-PGE2, un métabolite de la PGE2 favorise la différenciation adipocytaire (171)

### 1.2. Les altérations du stress oxydant sur les tissus adipeux :

Des travaux ont mis en évidence que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies, incluant l'obésité (172)(173), le diabète de type 2 (164), l'athérosclérose (174)

### 2. Le stress oxydant et l'obésité :

L'obésité en soi peut induire un stress oxydatif systémique(175).et pour voir si le stress oxydatif est augmenté chez les sujets obèses des travaux ont mesuré la peroxydation lipidique qui est représenté par la substance réactive de TBARS et 8-epi-PGF2 $\alpha$ , significativement corrélée IMC et tour de taille. également il est trouvé que l'inverse significatif corrélation entre l'adiponectine , (une protéine se produit par les tissus adipeux blanc, il joue un rôle primordiale dans la physiopathologie de l'obésité) (59 ) , et les indicateurs du stress oxydant (176).

La production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à partir de tissus adipeux blanc était significativement plus élevée chez les souris KKAY. En revanche, la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à partir du muscle squelettique et de l'aorte était pas modifié chez les souris KKAY le tissu adipeux serait la source principale d'ERO, se traduisant par un stress oxydant au niveau plasmatique, accompagné par l'expression augmentée de NADPH oxydase et diminution de l'expression des enzymes antioxydants (176).

La production d'ERO par le tissu adipeux peut se faire par activation de la NADPH oxydase, enzyme qui catalyse la production de radical superoxyde à partir du dioxygène et qui intervient dans la signalisation redox impliquée dans l'hypertension, l'athérosclérose. Ceci pourrait perturber la production l'adiponectine, mais aussi les cytokines conduisant à une situation favorable au développement d'un syndrome métabolique, avec hyperglycémie, dyslipidémie et hypertension. Inhibiteur de la NADPH oxydase, a permis de réduire l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie ainsi que la stéatose hépatique ,

## Chapitre 3 : Stress Oxydant et les Tissus Adipeux

de plus, il a entraîné une augmentation de l'expression de l'adiponectine et une diminution de celle du TNF- $\alpha$  dans le tissu adipeux.( 177).

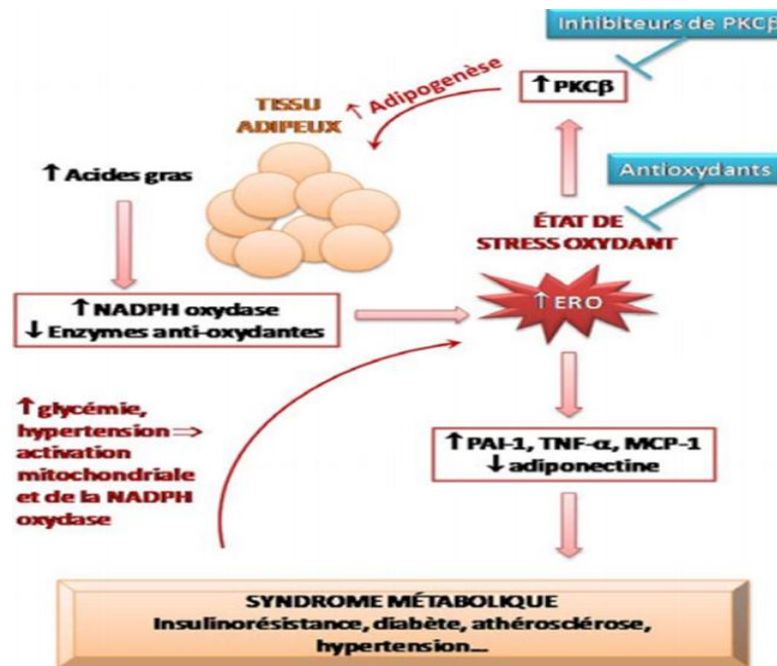


Figure 28 : Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique (177).

### 3. Le stress oxydant et l'Athérosclérose:

À l'état physiologique, il existe un équilibre entre la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène ou (ERO) et les systèmes antioxydants. En pathologie cardiovasculaire, il peut apparaître un déséquilibre provoqué essentiellement par une production exagérée d'ERO à laquelle peut s'associer un déficit des défenses antioxydantes. C'est en particulier ce qui se passe dans le développement de l'athérosclérose, où l'attaque oxydante des LDL les fait capturer par les cellules « éboueurs » (scavenger) venant accumuler des lipides dans le sous-endothélium et créer un cœur lipidique dans la plaque athéroscléreuse constituée. Le stress oxydant intervient dans toutes les phases du développement de l'athérosclérose et de multiples manières (178).

#### 3.1 Les facteurs de risque de L'athérosclérose :

L'athérosclérose est une maladie chronique multifactorielle et évolutive caractérisée par des dépôts de lipides(LDL) et d'éléments fibreux dans la paroi des artères.(179),(180). Les facteurs de risque de l'artherosclérose sont bien connus, comme l'âge, le tabac, l'hypertension artérielle et le stress oxydatif, obésité (181),(182). L'athérosclérose débute dès l'enfance par

## Chapitre 3 : Stress Oxydant et les Tissus Adipeux

de simples stries lipidiques à la surface de l'intima, Les véritables plaques d'athérome, apparaissent entre 20 et 40 ans sur l'aorte, les artères cérébrales et coronaires. En forme de croissant dans l'épaisseur de la paroi artérielle, elles contiennent un noyau riche en lipides recouvert d'une chape fibreuse riche en collagène.(183)

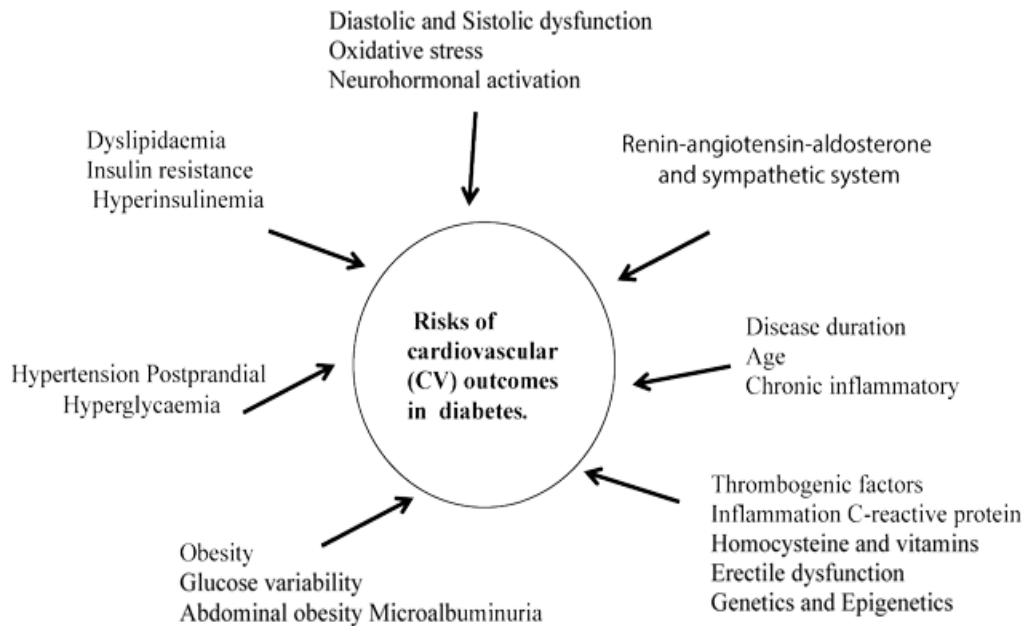


Figure 29: Les facteurs de risque cardiovasculaire de l'athérosclérose).(182)

### 3.2 L'athérosclérose et ROS :

Après la pénétration de lipoprotéines athérogènes, en particulier des LDL, à travers la monocouche endothéliale(184), suite à un dysfonctionnement de l'endothélium(185), à une augmentation de sa perméabilité, ou à un défaut du récepteur aux LDL. Par activation de lipoxigénases (LO) et formée des lésion directe avec les protéoglycane de média .(186),(178) ainsi que les LDL vont s'oxyder avec formation d'hydroperoxydes (LOOH), Après la formation de hydroperoxyde les monocytes circulants vont pénétrer dans l'intima après avoir été ralentis et fixés par les protéines d'adhésion endothéliales(180) , comme les sélectines E , P et l' adhesion avec les immunoglobulines de Transmigration leucocytaire (monocyte et lymphocytes T) : **V-CAM-1** (vascular cell adhesion molecule 1) et **I-CAM-1** (intercellular adhesion molecule 1) qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents à la surface des leucocytes circulants ,dont l'expression à la face luminale est augmentée par les LDL oxydées (187),(188). Ces monocytes vont s'activer et produire de la

### Chapitre 3 : Stress Oxydant et les Tissus Adipeux

---

LO et des ERO qui viennent compléter l'oxydation des LDL, aussi bien les LDL-MM formées peuvent adhérer aux protéoglycanes du sous-endothélium de façon indirecte et sont partiellement éliminées par les macrophages par leur récepteur scavenger (178). En fonction de leur faculté d'évacuation des différentes populations de LDL oxydées, les macrophages vont soit maintenir un équilibre sans épaissement intimal, soit, suite au débordement de ce système d'élimination, se transformer en cellules spumeuses qui, s'accumulant, vont venir épaissir l'intima, créant les conditions du développement de la plaque d'athérosclérose. Vont alors intervenir, en plus de ces premiers acteurs, des cellules musculaires lisses de la média, des lymphocytes, des plaquettes et une réaction inflammatoire (189), (178).

Le TNF- $\alpha$  joue un rôle dans l'augmentation de la synthèse des récepteurs scavenger par les macrophages. (190), (191), (192), (178), ce facteur est principalement sous le contrôle du facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B) et stimule de l'expression des facteurs angiogéniques (VEGF, VCAM). Aussi bien le TNF- $\alpha$  active la transcription de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL18). (193), La migration de cellules musculaires lisses de la média vers l'intima pour synthétiser des fibres de collagène pour constituer une chape fibreuse qui stabilise la plaque d'athérosclérose. (186), (194) lymphocyte sécrète IFN $\gamma$  qui inhibe leur production des collagènes types I et III. (178), (180), (195) et formation de centre nécrotique ainsi que la dégradation de la chape fibreuse par des métalloprotéases sont des facteurs majeurs d'instabilité de la plaque, activation des macrophages et produisent eux-mêmes les protéases responsables de la dégradation de la matrice extra-cellulaire, mourant par apoptose, sont incapables de compenser ce phénomène en produisant de nouvelles protéines matricielles. (178), les cellules musculaires lisses capables dégrader les protéines de la matrice extracellulaire (matrice metallo-protéinases, MMP) (194). Les cellules musculaires lisses (CML) se multiplient Les macrophages libèrent des protéases matricielles et sécrètent, avec les lymphocytes, des cytokines pro-inflammatoires qui provoquent l'apoptose des cellules musculaires lisses. Elles diminuent ainsi leur capacité de synthèse des protéines fibreuses et la fragilité de chape fibreuse de la plaque (194).



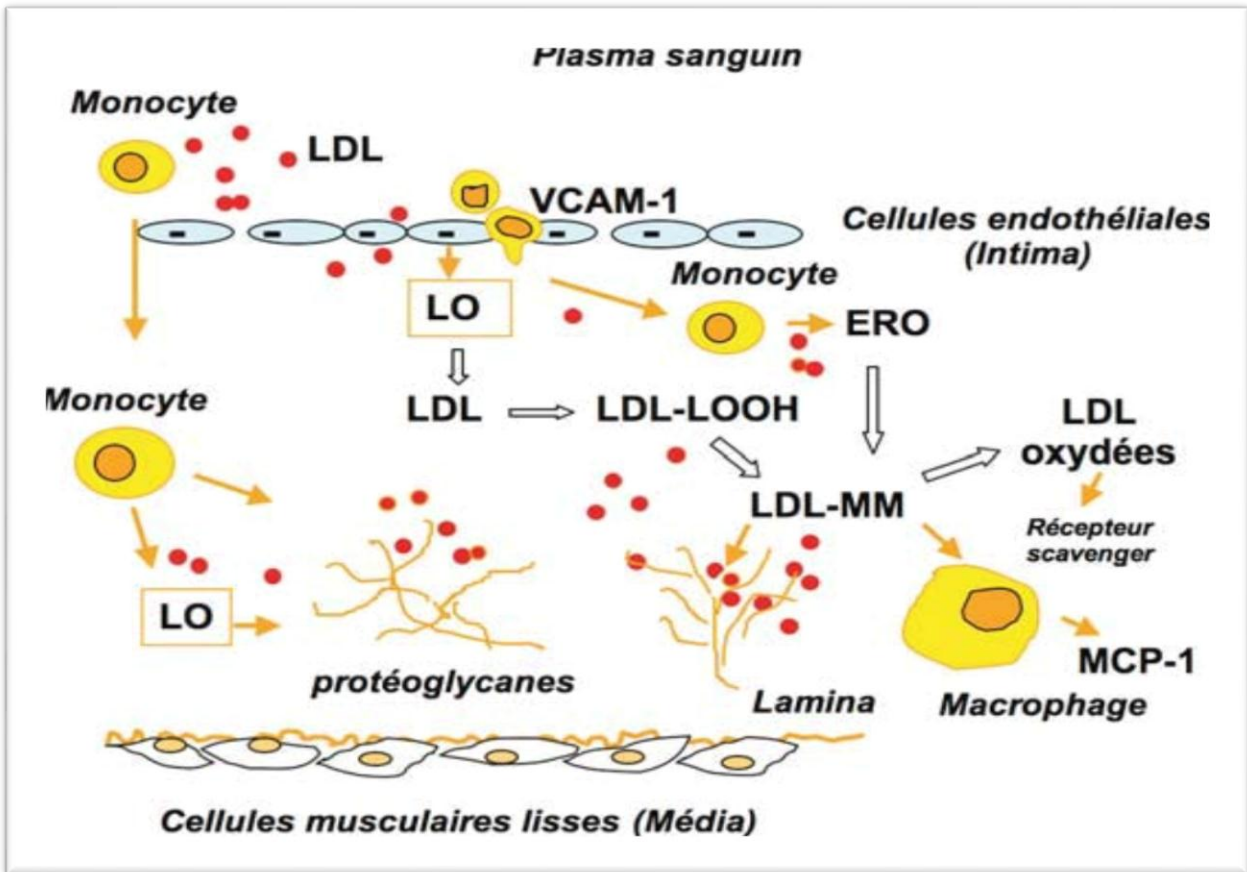


Figure 30 : Les principales modifications des particules LDL dans l'intima des artères participant à la physiopathologie de l'athérosclérose. (180)



# **Conclusion**

Les tissus adipeux sont d'origine des cellules mésenchymateuses, l'adipocyte est la cellule principale dans ces tissus, elle se divise en adipocyte blanc et brun. Son principale rôle est le métabolisme des lipides et la production d'énergie.

Par ailleurs le stress oxydant est le déséquilibre entre le système pro-oxydant et le système anti oxydant. Ce dernier provoque la production des RL qui causent des dommages moléculaire et cellulaires induisant plusieurs maladies métaboliques et cardiovasculaires.

Finalement et dans notre modeste mémoire on a constaté qu'il ya une relation entre le stress oxydant et les tissus adipeux qui se représente dans divers pathologie y compris le diabète type 2, l'obésité et l'athérosclérose. Et dans notre travail on a basé sur les deux derniers.

La relation entre le stress oxydant et les tissus adipeux se caractérise soit par l'accumulation des graisses lipidiques sur les artères dans ce cas on parle de l'athérosclérose qui dans lequel il peut apparaître un déséquilibre provoqué essentiellement par une production exagérée d'ERO à laquelle peut s'associer un déficit des défenses antioxydants. C'est en particulier ce qui se passe dans le développement de l'athérosclérose, où l'attaque oxydante des LDL les fait capturer par les cellules « éboueurs » (scavenger) venant accumuler des lipides dans le sous-endothélium et créer un cœur lipidique dans la plaque athérosclérose constituée. D'autre part la relation entre le stress oxydant et les tissus adipeux se caractérise par l'accumulation de graisse lipidique au divers partie du corps et dans ce cas on parle de l'obésité. En effet l'obésité en soi peut induire le stress oxydant, Comme l'indicateur du stress oxydatif représenté par la peroxydation lipidique exprimée par les substances TBARS et 8-epi-PGF2 $\alpha$  est significativement corrélée à l'IMC et inversement corrélée à l'adiponectine. En outre la NADPH oxydase perturbe la production de l'adiponectine, et les cytokines.

# Résumé

### Résumé :

Le stress oxydant avec ses dommages sur les macromolécules et l'augmentation des tissu adipeux sont impliqués dans de nombreuses maladies, y compris l'obésité, le diabète de type 2 et l'athérosclérose.

Où nous avons étudié la physiologie et les mécanismes des adipocyte blanc et brun. Ces mécanismes sont la lipogenèse, la lipolyse et la thermogenèse, ainsi que les dommages du stress oxydant sur chacun des lipides, les sucres, ... Conduisent à la fois l'obésité et l'athérosclérose, C'est pourquoi on a étudié les deux maladies.

La relation entre le stress oxydant et les tissus adipeux se caractérise soit par l'accumulation de graisse sur les artères (athérosclérose) qui résulte du stress oxydant et de la production excessive de ROS, qui stimule l'agrégation des LDL au niveau de Sous la couche épithéliale des artères. D'autre part cette relation se caractérise par l'accumulation des adipocyte au divers partie du corps résultant l'obésité qui en soi induire le stress oxydant, comme le montre la significativement corrélation entre les indices du ce stress (TBARS et 8-epi-PGF2 $\alpha$ ) et l'IMC.

**Mots clés : Adipocyte, Tissus adipeux, Stress oxydant, Radicaux libres, Obésité, Athérosclérose.**

# Abstract

---

## **Abstract:**

Oxidative stress with its damage to macromolecules and increased adipose tissue is involved in many diseases, including obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis.

Where we studied the physiology and mechanisms of white and brown adipocytes, and these mechanisms are lipogenesis, lipolysis and thermogenesis, as well as oxidative stress damage on each of the lipids, sugars ... Drive at once obesity and atherosclerosis, which is why we studied both diseases.

The relationship between oxidative stress and adipose tissue is characterized by arterial fat accumulation (atherosclerosis) that results from oxidative stress and excessive ROS production, which stimulates LDL aggregation at the level of the body. Epithelial layer of the arteries. On the other hand, this relationship is characterized by the accumulation of adipocytes in the various parts of the body resulting in obesity, which in itself induces oxidative stress, as shown by the significant correlation between the indices of this stress (TBARS and 8-epi PGF2 $\alpha$ ) and BMI.

**Keywords:** Adipocytes, Adipose tissue, Oxidative stress, free radical, Obesity, Atherosclerosis.

# ملخص

يشترك الإجهاد التأكسدي بأضراره على الجزيئات الكبيرة، وزيادة الأنسجة الدهنية في العديد من الأمراض منها : السمنة , سكري نوع 2 و تصلب الشرايين.

حيث قمنا بدراسة فيسيولوجيا وآليات الخلايا الدهنية بنوعها البيضاء و البنية، و تتمثل هذه الآليات في كل من بناء وهدم الدهون , كما أن أضرار الإجهاد التأكسدي على كل من الليبيدات , السكريات... تؤدي إلى كل من السمنة و تصلب الشرايين لهذا قمنا بدراسة كل من المرضين.

إن العلاقة الموجودة ما بين الإجهاد التأكسدي و الأنسجة الدهنية تتميز إما بتراكم الدهون على الشرايين (athérosclérose) الذي ينتج عن الإجهاد التأكسدي، و الإنتاج المفرط ل ROS التي تحفز جميع LDL على مستوى تحت الطبقة الطلانية للشرايين، ومن جهة أخرى فإن هذه العلاقة تتميز بتجميع الخلايا الدهنية على مستوى مناطق مختلفة من الجسم، وهذا ما ينتج عنه السمنة التي تحفز حدوث الإجهاد التأكسدي وهذا ما يظهر من خلال الارتباط الواضح لمؤشراته المتمثلة في TBARS و 8-epi-PGF2 $\alpha$  ب IMC'

**الكلمات المفتاحية :** الخلية الدهنية، النسيج الدهني، الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة، زيادة الوزن المفرط، تصلب الشرايين.

# Référence

## Référence :

- 1- **Sandrine Ellero-Simatos** ; L'hypoderme ou tissu adipeux blanc sous cutané ; jeudi 7 mars 2013
- 2-**Elaine N. Marieb**, Biologie humaine : Principes d'anatomie et de physiologie, Canada, 8<sup>ème</sup> édition, 2008. P 88,223-.229, 346.
- 3-**Anne Bouloumié, Coralie Engainés, and Jean Galitzky**.La progéniture adipeuse blanche et brune Pourra-t-on transformer la fourmi en cigale. Med Sic (Paris). 2009 February; 25(2): 123–125. (124)
- 4- **Christian Dani et Louis Casteilla**, Le tissu adipeux : Monsieur Hyde Obésité et Docteur Jekyll Médecine régénérative , Med Sci (Paris) 2006 ; 22 : 928–929).
- 5-**KIERSZENBAUH** ; histologie et biologie cellulaire ; traduction 1er Edition américaine par pierre validire et Patricia validire .Charpy ; de Boeck ; 2006 page 110)
- 6-**Y. FAULCONNIER, M. BONNET1, F. BOCQUIER, C. LEROUX, J. F. HOCQUETTE, P. MARTIN, Y. CHILLIARD** ; Régulation du métabolisme lipidique des tissus adipeux et musculaires chez le ruminant .Effets du niveau alimentaire et de la photopériode ; 1999, 12 (4), 287-300
- 7- **Aarnaud bosdevant**,traité médecine et chirurgie de l'obésité,béatrice brottier,2011,71).**8-Daniel Ricquier**. Uncoupling protein 1 of brown adipocytes, the only uncoupler: a historical perspective.Front. Endocrinol 2011.00085 ou :<https://doi.org/10.3389/fendo.2011.0005>.
- 9- **Nathalie Thorin-Trescases, Guillaume Voghel, Nada Farhat, Annick Drouin, Marie-Ève Gendron, Éric Thor**. Âge et stress oxydant .vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasie endothéliale. MEDECINE/SCIENCES 2010 ; 26 : 875-80 ou sur le site <http://www.medecinesciences.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20102610875>.
- 10-**Jalady A.-M., Dorandeu F.** (2013) Interest of the cholinesterase assay during organophosphate poisonings Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 : 856–862.
- 11-**Franz-Xavier REICHL et al.** Guide pratique de TOXICOLOGIE, 2<sup>ème</sup> éd-de boeck,bruxelles,2010,p 84-89, 104, 136, 146-150. ISBN : 978-2-8041-3520-1.
- 12-**Hye Duck Choi ;Ji Hae Kim;Min Jung Chang; Yeo Kyu-Youn; Wan Gyoon Shin** ; Effects of Astaxanthin on Oxidative Stress in Overweight and Obese Adults First published: 08 April 2011 ; <https://doi.org/10.1002/ptr.3494>



**13-Tohru Fukai et Masuko Ushio-Fukai** , Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases , 2011 sep 15)

**14-Khaled K Abu-Amero, Taif Anwar Azad, Ahmed Mousa, Essam A Osman, Tahira Sultan and Saleh A Al-Obeidan**, A catalase promoter variant rs1001179 is associated with visual acuity but not with primary angle closure glaucoma in Saudi patients,2013).

**15-Palas Samanta, Sandipan Pal, Alope Kumar Mukherjee, Apurba Ratan Ghosh**, Biochemical effects of glyphosate based herbicide, Excel Mera 71on enzyme activities of acetylcholinesterase (AChE), lipid peroxidation(LPO), catalase (CAT), glutathione-S-transferase (GST)and protein content on teleosteanfishe).

**16-Raymond Ardaillou**, Stress oxydatif et prédiction des accidentscardiovasculaires , Med Sci (Paris) 2004 ; 20 : 264–264).

**17-J. Haleng ; J. Pincemail ; J.O. Defraigne ; c. cHarlier J.P. cHaPelle** ; Le stress oxydant ; 2007; 62 : 10 : 628-638

**18-F .Tessier, P. Marconnet** .Revue Science et sports (1995) 10.1-13 Elsevier, Paris.

**19-Mac Laren D.** Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport.Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier.(2007).

**20-Bruno Baudin.** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. mt cardio 2006 ; 2 (1) : 43-52.

**21-Jean-Noël Mputu Kanyinda, Céline Pierart, Jacqueline Destain, Philippe Noki , Philippe Thonart.**Impact du séchage sur la viabilité de Pseudomonas fluorescens (synthèse bibliographique). Biotechnol.Agron. Soc. Environ. 2014 18(1), 134-141.

**22-Fritz K.S., Petersen D.R.** An overview of thechemistry andbiology of reactive aldehydes /Free Radical Biology and Medicine.2013;59:87. [www.elsevier.com/locate/freeradbiomed](http://www.elsevier.com/locate/freeradbiomed).

**23-Jean clos** ; les fonctions de nutrition chez les animaux ; © Ellipses Edition marketing S.A ; 2012 ; Pag21- 511 ;517 ;;535)

**24-AL Carey, ME Formosa, B Van Every, et al.** Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. Diabetologia 2013;56:147-55.

**25-Wolfgang Kuhnel**, Atlas de poche : Histologie, Lavoisier paris, 2015, p 126-129.

- 26-Michèle Guerre-Millo.** Le tissu adipeux de l'obèse : causes et conséquences de l'infiltration macrophagique. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (3) : 162-7.
- 27-J. Tordjman.** *Histology of normal and pathological white adipose tissue.* © Springer-Verlag France 2013. p 228–233.
- 28- P. BAS, Y. CHILLIARD, P. MORAND-FEHR, Annie. ROUZEAU, Nadine. MANDRAN.** Composition des principaux tissus adipeux de la chèvre Alpine en fin de lactation. *Ann. Zootech.*, 1987, 36 (4), 361-374.
- 29- Maud ALLIGIER, Kévin SEYSSEL, Emmanuel DISSE, Martine LAVILLE.** LE TISSU ADIPEUX : COULEUR, LOCALISATION, FONCTIONS ET AUTRES DONNÉES NOUVELLES. (Lyon, France et Louvain, Belgique). 2013.
- 30- E. Kuhn, N. Binart, M. Lombès.** Brun, blanc, beige : la couleur du gras et nouvelles perspectives thérapeutiques de l'obésité. *Annales d'Endocrinologie* 73 (2012) S2-S8.
- 31- Oucgi, N., Parker, J., Lugus, J. J., and walsh, K.** (2011) .Adipokines in inflammation and metabolic.Disease. *Not. Rev.Immunol.* 11, 85-97.
- 32- Rana Awada , Avinash Parimisetty et Christian Lefebvre d'Hellencourt.** Influence of Obesity on Neurodegenerative Diseases.<http://dx.doi.org/10.5772/53671>
- 33- Nedergaard J, Bengtsson T and Cannon B.** Unexpected evidence for active brownadipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(2) E444-52
- 34- Wronska A and Kmiec Z.** Structural and biochemical characteristics of various whiteadipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)* 2012; 205(2) 194-20835-
- 35- <https://codexvirtualis.fr/codex/de-lorganisation-interne/premiers-pas-histologiques/le-tissu-conjonctif/tissus-adipeux>**
- 36 - Victoire Cassagnol.** Facteurs determinant la qualité sensorielle de la viande bovine : quelle importance de la race. *Viandes & Produits Carnés.*2018-34-1-5.
- 37- V. Barquissau, B. Morio.** Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme* 25 (2011) 114–130.
- 38- P. BAS, Y. CHILLIARD, P. MORAND-FEHR, Annie. ROUZEAU, Nadine. MANDRAN.** Composition des principaux tissus adipeux de la chèvre Alpine en fin de lactation. *Ann. Zootech.*, 1987, 36 (4), 361-374.
- 39- Pierrick HORDÉ ;** Adipocyte – Définition ; Juin 2014

- 40-Louis Casteilla, Valérie Planat-Bénard, Jean-Sébastien Silvestre, Béatrice Cousin, Guillaume Charrière, Audrey Carrière1, Bernard Levy, Alain Tedgui, Luc Pénicaud ;** Plasticité et potentiel angiogénique des cellules des tissus adipeux : perspectives physiologiques et thérapeutiques STV, vol. 17, n° 2, février 2005
- 41- Béatrice Cousin, Guillaume Charrière, Louis Casteilla, Luc Pénicaud ;** L'adipocyte est-il un macrophage ? ; 16, n° 6 : 295-301 ; Sang Thrombose Vaisseaux 2004
- 42- E. LEBAS, N. PAQUOT, A.J. SCHEEN ;** L'ADIPONECTINE : UNE NOUVELLE ADIPOCYTOKINE ; Revu Med Liège 2003; 58 : 9 : 554-55843-18.
- 43-A. Mojallal ; P. Breton ; E. Delay ;** Greffe d'adipocytes : applications en chirurgie plastique et esthétique ; Adipocyte grafting: applications in plastic and aesthetic surgery ; EMC-Chirurgie 2 (2005) 175–203)
- 44- Mouniam ghorbal ;** biologie cellulaire, histologie et embryologie ; © Ellipses Edition marketing 2011 ; Pag 172
- 45- M. Nibbelink , E. Arnaud, L. Pénicaud, L. Casteilla ;** La protéine découplant du tissu adipeux brun (UCP1) : la fin des dogmes ; MEDECINE/SCIENCES 2002 ; 18 : 780-3
- 46- Gérard Ailhaud ;** L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine ; médecine/sciences 1998 ; 14 : 858-64
- 47- Bernard Lévy ;** Rôle endocrine du tissu adipeux ; quelques notions récentes ; VEGF Actu N° 20 • Septembre 2010)
- 48- A.verzinket.J Nougès** avec la collaboration technique de E.bouthier, thérèse chery et odette Moulierac station de physiologie animale I. N. R. A. E. N. S. A.E.N.S.A PLACE Viala.34060 montpellier codex, évolutin postnatal de la lipogénèse dans le tissu adipeux et le foie du mouton et lapin 1977)
- 49- Thierry racolt,** Hugues ou DART centre d'écologie et physiologie énergétique UPR9010 CNRS associé à l'université, Louis Pasteur 23 rue Becquere, 67087 strasbourg codex 2, fae, cors gras et obésité acide gras alimentaire et obésité, aspect qualitatifs et quantitatifs. Fatty acid in food and obesity : qualitative and quantitative aspects).
- 50- Braden c, toozej, daeell, lodi SH H , Baltimore, Gilbert S.F, Henneng, Horotonhr , Peescott M. Harley pj Kleind.A ?R.A.W.N.JD , suzuki D.T Griffiths .A.J.F Miller j.H le wotin RC , watson D.Gilman, zoller M , de Boeck université, biochimie dynamique).**
- 51- Bruno Fève, Nathalie Mercier ,** Adipocyte, une cellule en devenir Volume 3, numéro 1, Janvier-Février 2007).

- 52- Y. FAULCONNIER, M. BONNET<sup>1</sup>, F. BOCQUIER, C. LEROUX, J. F. HOCQUETTE, P. MARTIN, Y. CHILLIARD** ; Régulation du métabolisme lipidique des tissus adipeux et musculaires chez le ruminant .Effets du niveau alimentaire et de la photopériode ; 1999, 12 (4), 287-300
- 53- Philippe de Mazancourt et Yves Giudicelli** ; Régulation hormonale de la lipolyse adipocytaire Un bon exemple des mécanismes impliqués dans les processus dépendant de l'AMP cyclique ; 1990 ; 4" 139-149)
- 54- E. Mouisel et D. Langin** ; physiologie physiopathologie : La lipolyse adipocytaire ; © springer
- 55- Coralie Sengenes, Cédric Moro, Jean Galitzky, Michel Berlan, Max Lafontan** ; Les peptides natriurétiques Une nouvelle voie de régulation de la lipolyse chez l'homme ; MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 61-5
- 56-I. de Glisezinski** ; Mobilisation des lipides du tissu adipeux au cours de l'exercice physique Adipose tissue lipid mobilisation during exercise ; Science & Sports 22 (2007) 280–285)
- 57- Julie Serr, Xiang Li and Kichoon Lee** ; The Regulation of Lipolysis in Adipose Tissue ; Journal of Animal Science and Technology 55(4) 303~314, 2013
- 58- Rui Yue, Bo O. Zhou, Issei S. Shimada, Zhiyu Zhao, and Sean J. Morrison** ; Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow ; Cell Stem Cell 18, 782–796, June 2, 2016)
- 59- maxime reverchon ; Christelle ramé ; virginie Maillard ; pascal froment ; Joëlle Dupont** ; ©Insem synthèse revue ; adiponectine résistine :un rôle dans les fonction de reproduction ;2013 ;29 :417-418
- 60- N. Boulet • D. Estève • A. Bouloumié • J. Galitzky** ; L'adipogenèse des tissus adipeux blancs : influence du microenvironnement ; Obésité • March 2014)
- 61- C.carpéné et J.S saulnines-blache** ; quelques nouvelle des adipokines ; physiologie physiopathologie ; © springer ; 2013 Pag 226
- 62- d' apres le these de Yannik JENSON, STROMLab, juin 2015.**
- 63- Daniel Ricquier.**Thermogénèse et obésité : mécanismes moléculaires.médecine 1985 ; 1 : 147-53

**64- Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulier AM, Bouillaud F, Ricquier D.** The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S130-5

**65 - Browlee, M.** 2003. A radical explanation for glucose-induced  $\beta$  cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 112 : 1788-1790.

**66-Ricquier D and Bouillaud F.** The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J.*2000. 345:161-179.

**67- Marie-Claude Roy Maîtrise** en physiologie-endocrinologie - Maître ès sciences (M. Sc.) Québec ; Implication de la protéine découplante 2 (UCP2) dans la réponse au stress Mémoire ;Canada Marie-Claude Roy, 2014.

**68-Pascal Ferré.**Pour maigrir, faisons de la bile. *Med/scien.*2006224363

<http://www.medecinesciences.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2006224363>

**69-<http://www.actuscimed.com/2017/12/cell-thermogenese-depenseenergetique-il.html>.**

**70- Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L** (2004) Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res* 12: 482-7.

**71- Brigitte Le Magueresse-Battistoni.** Perturbateurs endocriniens et perturbations métaboliques. MCED. Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques n92. Janvier 2018 ou sur le [https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2018/2018\\_lemagueresse\\_pe\\_metabolisme.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2018/2018_lemagueresse_pe_metabolisme.pdf).

**72 - Jean-Philippe Bastard Bruno Fève.** Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux. Springer-Verlag France, 2013, P 305-307.....ISBN : 978-2-8178-0331-9 )

**73 - Abraham L .kierszen Baum,** histologie et biologie cellulaire, Boeckuniv  
ersité,2006,112

**74-) Amine Toubal, Eckardt Treuter, Nicolas Venteclef.** Une relation « inflammée » entre le complexe GPS2 et le tissu adipeux dans l'obésité. [10.1051/medsci/20143001004](https://doi.org/10.1051/medsci/20143001004).

**75-Michèle Guerre-Millo.** Le tissu adipeux de l'obèse : causes et conséquences de l'infiltration macrophagique. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (3) : 162-7.

**76-Cancello R, Henegar C, Viguerie N, et al.** Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2277-86.

**77- Karine Tréguer, Susanne Heydt et Eduard Hergenreider,** Protection des vaisseaux sanguins contre l'athérosclérose, Le rôle des miARN sécrétés par l'endothélium , *Med Sci (Paris)* 2011 ; 28 : 584–587-

**78- Fatima asselah,** Bases anatomo pathologiques des maladies,MEdecine-3ème Année.office publication universitaires,place centrale-Ben Aknoun-Alger,Algerie

**79 - J.-L.Beaudeux J.Delattre P.Therond D.BonnefontRousselot A.Legrand J.Peynet ,** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athéroscléroseOxidative stress in the atherosclerotic process, Volume 21, Issue 3, June 2006, Pages 144-150).

**80--**<http://.grenet.free.fr/fjtreize/Entraîneurs/Documents/OHB/Stress-oxydant-PDF>.

**81-Almasiova V., Holovska K., Tarabova L., Cigankova V., Lukacinova A., Nistiar F.**(2012). Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering.* 47 :1319-1328.

**82-Robert Barouki.** Stress oxydant et vieillissement. *MEDECINE/SCIENCES* 2006 ; 22 : 266-72 ou sur le site <http://www.medecinesciences.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2006223266>.

**83-R.Belaich, S.Boujraf.** Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiquesOxidative stress and inflammatory factors in hemodialysis: Effects and strategies. 2016, Pages 38-42 ou sur [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30009-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30009-8).

**84-Monsieur Yalin EMRE.** Influence de la protéine découplante mitochondriale UCP2 sur la signalisation et le métabolisme des macrophages. These de doctorat de I. Université paris 5,2007.

**85-Farr, S. B., Kogoma, T.** (1991). Oxidative stress responses in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*.*Microbiol rev* 55: 561-585.

**86- Koechlin-Ramonatxo, C.** (2006).Oxygène, stress oxydant et suppléments anti-oxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme.* 20: 165-177.

**87 Al-Mamun, M., Yamaki, K., Masumizu, T., Nakai, Y., Saito, K., Sano, H. & Tamura, Y.**(2007). Superoxide anion radical scavenging activities of herbs and past

ures in northern japan determined using electron spin resonance spectrometry. *Int. J. Biol. Sci.* 3, 349-355.

**88-Bouhadjrak.** (2011). étude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèses sur la stabilité oxidative de l'huile d'olive vierge : thèse pour l'obtention du diplôme de magister université de Mouloud Mammeri , Tizi-ouzou.

**89-Jadot, G.** (1994). Antioxydants et vieillissement, Edition John Libbey Eurotext, p 35.

**90-Camille Migdal, Mireille Serres.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* 2011 ; 27 : 405-12 ou sur le site <http://www.medecinesciences.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2011274017>.

**91-Audrey Carrière, Anne Galinier, Yvette Fernandez, Maria-Carmen Carmona, Luc Pénicaud, Louis Casteilla.** Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *MEDECINE/SCIENCES* 2006 ; 22 : 47- 53 ou sur le site <http://www.medecinesciences.org> ou <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/200622147>.

**92-Julie Faitg, Olivier Reynaud, Jean-Philippe Leduc-Gaudet, Gilles Gousspillou.** Dysfonctions mitochondriales et vieillissement musculaire Une mise à jour. *médecine/sciences* 2017 ; 33 : 955-62.

**93-Li C., Miao X., Li F., Wang S., Liu Q., et al.** Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy/*Oxid Med Cell Longev.* 2017. Doi: 10.1155/2017/9702820.

**94-Sarah Garrido-Urbani, Vincent Jaquet, Beat A. Imhof.** ERO, NADPH oxydases et vascularisation des tumeurs. *médecine/sciences* 2014 ; 30 : 415-51.

**95-B. DE MOFFARTS, N. KIRSCHVINK, J. PINCEMAIL , P. LEKEUX.** Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval. *Ann. Méd. Vét.*, 2005, 149,9.

**96-Jean-Philippe Bastard Bruno Fève.** Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux. Springer-Verlag France, 2013, P 305-307.....ISBN : 978-2-8178-0331-9



**97-FAVIER. A.**2003. Le stress oxydant Intéret conceptuel et expérimental dans la compréhension des mecanismes des maladies et potential thérapeutique. L' actualité chimique. P108-11.

**98-Ahmed Hamai, Maryam Mehrpour.** Homéostasie du fer et autophagie. médecine/sciences 2017 ; 33 : 260-7.

**99- Birben E., Sahiner U.M., Sackese C, Erzurum S., Kalayci O.** Oxidative Stress et Antioxydant Defense/WAO Journal. 2012; 5(1) :9-19 .

**100-Shah D., Mahajan N., Sah S., Nath S.K., Paudyal B.** Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus/J Biomed Sci. 2014; 21(1): 23. Doi: 10.1186/1423-0127-21-23.

**101-Claude-Louis Léger** - SPS n° 283, octobre 2008. L'effet santé des antioxydants des compléments alimentaires n'est pas fondé sur des bases scientifiques solides.

**102- Carrière A, Fernandez Y, Rigoulet M, et al.** Inhibition of white preadipocyte proliferation by mitochondrial reactive oxygen species.FEBS Lett 2003 ; 550 : 163-7.

**103-Carrière A, Carmona MC, Fernandez Y, et al.**Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: a mechanism for hypoxia-dependent effect. J Biol Chem 2004 ; 279 : 40462-9.

**104-E. B. Kurutas, O. Arican and S. Sasmaz,** Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris, Acta Dermatoven APA Vol 14, 2005).

**105-DR. ELEONORE BLAUROCK** , la désintoxication douce programme de détoxification naturelle, première édition version papier broché, 2014, 27).

**106-Mengchen Xu, Zhaohao Cui, Lining Zhao, Shimeng Hu, Wansong Zong, Rutao Liu** , Characterizing the binding interactions of PFOA and PFOS with catalase at the molecular level, Chemosphere2018).



- 107-Piyawan Bunpo, Tracy G. Anthony**, Ascorbic Acid Supplementation Does Not Alter Oxidative Stress Markers in Healthy Volunteers Engaged in a Supervised Exercise Program, 2015.
- 108- Braz J Med Biol Res** vol.37 no.2 Ribeirão Preto Feb , Glutathione peroxidase induction protects *Saccharomyces cerevisiae* sod1 $\square$  sod2 $\square$  double mutants against oxidative damage, *Braz J Med Biol Res* vol.37 no.2 Ribeirão Preto Feb. 2004
- 109- Anne Boutten, Delphine Goven, Élise Artaud-Macari, Marcel Bonay**, La voie Nrf2 en pathologie respiratoire, Tableau I. Enzymes de phase II, antioxydants et cytoprotecteurs faisant intervenir Nrf2,
- 110-S.U. Akgul, F.S. Oguz, Y. Çalis, kan , C. Kekik, H. Gürkan, A. Türkmen, I. Nane, and F. Aydin**, The Effect of Glutathion S-Transferase Polymorphisms and Anti-GSST1 Antibodies on Allograft Functions in Recipients of Renal Transplant, 2012).
- 111-MICHEL B. OUDE OPHUIS, JOHANNES J. MANNI, WILBERT H.M. PETERS**, ORIGINAL ARTICLE Glutathione S-transferase T1 null polymorphism and the risk for head and neck cancer ,2006).
- 112- Béatrice Horard et Benjamin Loppin**, Fécondation le noyau spermatique déverrouillé par une thiorédoxine ultraspécialisée , , *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 585–587).
- 113- Colette Dissous, Arnaud Ahier et Thavy Long**, Un nouvel espoir dans le traitement de la schistosomiase A new promising drug against schistosomiasis , Colette Dissous, , *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 24–26).
- 114-Camille Migdal et Mireille**, Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant Reactive oxygen species and oxidative stress , Serres, *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 405–412).
- 115- Ahmed M Kabel**, Free Radicals and Antioxidants: Role of Enzymes and Nutrition , , *World Journal of Nutrition and Health*, 2014 2 (3), pp 35-38).
- 116-Catherine Vergely, Luc Rochette**, Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire, , Volume 1, numéro 3, juillet-septembre 2003)
- 117- Jay S. Kirkwood, Katie M. Lebold Cristobal L. Miranda Charlotte L. Wright Galen W. Miller, Robert L. Tanguay, Carrie L. Barton, Maret G. Traber, Jan F. Stevens**, Vitamin C Deficiency Activates the Purine Nucleotide Cycle in Zebrafish, , *The Journal of Biological Chemistry*, February 3, 2012

- 118-Dan Farbstein, Adena Kozak-Blickstein, and Andrew P. Levy** Antioxidant vitamins and their use in preventing cardiovascular disease , , *Molecules*. 2010 Nov 9; 15(11): 8098–8110).
- 119-Howard D. Sesso, Julie E. Buring, William G. Christen, , Tobias Kurth, Charlene Belanger, Jean MacFadyen, Vadim Bubes, JoAnn E. Manson, Robert J. Glynn, J. Michael Gaziano,** Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Trial , , *JAMA*. 2008 Nov 12; 300(18): 2123–2133).
- 120- Paul Knekt John Ritz Mark A Pereira Elis J O'Reilly Katarina Augustsson Gary E Fraser Uri Goldbourt Berit L Heitmann Göran Hallmans Simin Liu,** Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts , , *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 80, Issue 6, 1 December 2004, Pages 1508–1520).
- 121- Harri Hemilä,** Antioxidants are not identical and their effects are not uniform over the population, , 24 August 2009).
- 122-Shalini Kapoor Mehta and Sivakumar Joghi Thatha Gowder ,** Members of Antioxidant Machinery and Their Functions , <http://dx.doi.org/10.5772/61884>).
- 123-Manfred lamprecht,** antioxidant in sport nutrition, Taylor & Francis Group,2015,20-84)
- 124- Shashank Kumar and Abhay K. Pandey ,** Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview ,7 October 2013).
- 125-S. Martin, R. Andriantsitohaina,** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium , 23 septembre 2002).
- 126-C. MORAND, Quel rôle pour les polyphénols dans la protection cardiovasculaire , VOL 29/3-4 - 2010 - pp.143-150).**
- 127-B. DE MOFFARTS, N. KIRSCHVINK, J. PINCEMAIL, P. LEKEUX1** ; Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval ; *Ann. Méd. Vét.*, 2005, 149, 1-9
- 128-François Boënnec ;** Bienfaits de la Taurine ; Samedi 11 juillet 201
- 129-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501277/>**
- 130-Penelope AE Main Email author, Manya T Angley, Catherine E O'Doherty, Philip Thomas and Michael Fenech;** The potential role of the

antioxidant and detoxification properties of glutathione in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis ; 2012)

**131-**<https://www.nutralica.eu/dossiers-scientifiques/antioxydants-le-glutathionréduit.html>

**132- E. Descamps, P. Gelé, R. Bordet, J. Vamecq ;** Modulation pharmacologique du stress oxydatif Pharmacological control of oxidative stress ;La Lettre du Pharmacologue - vol. 20 - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2006)

**133-Cyril Bigo, Mélanie Verreault, Jocelyn Trottier, Patrick Caron, Marie-Claude Voh, et Olivier Barbier ;** UN NOUVEL EFFET ANTIOXYDANT DES OMEGA-3 : LE CONTROLE DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE DANS DES MODELES CELLULAIRES DE LA PAROI VASCULAIRE ; 2013

**134 - Jennifer baraka-Vidot ; Philipe Rondeau ;Emmanuel Bourdon ; -LE** Diabète – altération d’une protéine a fonction multiples : L’albumine ;2014

**135- Marjolaine Roche, Philippe Rondeau, Nihar Ranjan Singh, Evelyne Tarnus, Emmanuel Bourdon;** The antioxidant properties of serum albumin ; (2008) 1783–1787

**136- J.-P. Mira ;** L’albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur ; Réanimation 2008 Hors-série 3, 7-9

**137- [https://www.futura\\_sciences.com/sante/questions-reponses/nutrition-quest-ce-selenium-trouve-t-on-595/](https://www.futura_sciences.com/sante/questions-reponses/nutrition-quest-ce-selenium-trouve-t-on-595/)**

**138- Joël Pincemail, Karine Bonjean, Karine Cayeux, Jean-Olivier Defraign ;** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante Physiological action of antioxidant defencese Nutrition clinique et métabolisme 16 (2002) 233–239

**139- Paule Neyrat,** Diététicienne ; Fer : ses rôles le Vendredi 29 Juin 2001

**140- Thierry Souccar ;** Radicaux libres, antioxydants et vieillissement - Le problème du fer ; 24 Février 2016, 21:41pm

**141--Pincemail , C. Le Goff, C. Charlier, P. Gillion, JP. Cheramy-Bien , E. Van Honacker, JP. Chapelle et JO. Defraigne.** Evaluation biologique du stress oxydant Application en routine clinique. Nutritions & Endocrinologie. 2009 . Special antioxydant.

**142 -Grandjean, D.** (2005a). Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Le Nouv Part Vét* 22: 11-15.

**143- K. Jomova,Z. Jenisova,M. Feszterova,S. Baros,J. Liska,D. Hudecova, C. J. Rhodes and M. Valko.** Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J. Appl. Toxicol.* 2011; 31: 95–107 .

**144-- Pascal CHATONNET, Antonio PALACIOS GARCIA,** La Gestion de l'Oxygène et le Vieillissement alternatif des Vins –Composés volatils marqueurs de l'évolution Oxydative ou Réductive au cours de l'élaboration et du Vieillissement des Vins. 2018.

**145- Lievense L.C. & van't Riet K.,** 1994. Convective drying of bacteria.Factors influencing survival.*Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 51, 71-89.

**146- Josiane CILLARD Pierre CILLARD ;** Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations OCL VOL. 13 N° 1 JANVIER-FE VRIER 2006 24-29

**147- F. Michel ; D. Bonnefont-Rousselot ; E. Mas ; J. Draï ;P. Thérond ;** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique :aspects analytiques ; *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 (6) : 605-20)

**148-Jean-Fabien Zazzo.** Stress oxydant au cours des états inflammatoires aigus et des états d'agression : implications pour la pratique clinique Oxidative stress during acute inflammatory and critical states: implications for clinical practice. *Nutrition clinique et métabolisme* 16 (2002) 268–274.

**149 - Parillo JE.** Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med.*1993;328:14717.

**150-jean –louis schlienger ,** conséquences pathologique de l'obésité ; *la presse medicale* 39 (9), 913-920, 2010.

**151-Cillard J.** Physiopathologie du Stress Oxydant: Faculté de Pharmacie Université de Rennes « Mouvement-Sport-Santé » 2011.

**152-LANDO D., PEET D.J, WHELAN D.A., GORMAN J.J.,WHITELAW M.L.** Asparaginehydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch.*Science.*, 2002, vol 295, p.858-861.

**153 - CARRIERE A., CARMONA M.C., FERNANDEZ Y., RIGOULET M., WENGER R.H., PENICAUD L., CASTEILLA L.** Mitochondrial reactive oxygen species control the transcriptionfactor CHOP-10/GADD153 and adipocyte

differentiation: a mechanism for hypoxia-dependent effect. *J Biol Chem.*, 2004, vol 279(39), p.40462-40469.

**154- SCORTEGAGNA M., DING K., OKTAY Y., GAUR A., THURMOND F., YAN L.J., MARCK B.T., MATSUMOTO A.M., SHELTON J.M., RICHARDSON J.A., BENNETT M.J., GARCIA J.A.** Multiple organ pathology, metabolic abnormalities and impaired homeostasis of reactive oxygen species in *Epas1*<sup>-/-</sup> mice. *Nat Genet.*, 2003, vol 35(4), p.331-40.

**155- SHIMBA S., WADA T., HARA S., TEZUKA M.** EPAS1 promotes adipose differentiation in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem.*, 2004, 279(39), p.40946-53.

**156- KRIEGER-BRAUER H.I., MEDDA P.K., KATHER H.** Insulin-induced activation of NADPH-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in human dipocyte plasma membranes is mediated by Galphai2. *J Biol Chem.*, 1997, vol 272(15), p.10135-10143.

**157- Babior, B. M., J. D. Lambeth, and W. Nauseef.** The neutrophil NADPH oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 397:342–344 2002

**158 -MAHADEV K., MOTOSHIMA H., WU X., RUDDY J.M., ARNOLD R.S., CHENG G., LAMBETH J.D., GOLDSTEIN B.J.** The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and plays an integral role in insulin signal transduction. *Mol Cell Biol.*, 2004, vol 24(5), p.1844-1854.

**159 DEWITT, D. L.** Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochim Biophys Acta.* 1991, vol. 1083, pp. 121-34.16-

**160-PICOT D., LOLL P.J., GARAVITO R.M.** The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1. *Nature.*, 1994, vol 367(6460), p.243-249.

**161-SMITH W.L., GARAVITO R.M., DEWITT D.L.** Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem.*, 1996, vol 271(52), p.33157-60.18 - pour revue

**162-Helliwell , R.J., ADMAS ,L.F. AND MITCHELL ,M.D.** prostaglandine synthase recent development and a novel hypothesis. prostaglandins leukot essential fatty acids .2004 vol . 70, pp 267-84

**163-JOWSEY, I. R., MURDOCK, P. R., MOORE, G. B., MURPHY, G. J., SMITH, S. A. and HAYES, J. D.** Prostaglandin D<sub>2</sub> synthase enzymes and PPAR $\gamma$  are co-expressed in mouse 3T3-L1 adipocytes and human tissues. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2003, vol. 70, pp. 267-84.

**164- Anísio Francisco SOARES** ,Effets du stress oxydant sur le fonctionnement des adipocytes :adiponectine et prostaglandines ,thèse doctorat ; devant l'institut national des sciences appliquees de lyon, le 13 décembre 2005.

**165- REICHERT M., EICK D.** Analysis of cell cycle arrest in a adipocyte differentiation. *Oncogene.*,1999, vol 18, p.459-466.

**166-AUBERT J., SAINT-MARC P., BELMONTE N., DANI C., NÉGREL R., AILHAUD G.** Prostacyclin IP receptor up-regulates the early expression of C/EBPbeta and C/EBPdelta in peradipose cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000, vol 160, p.149-

156.

**167- SHILLABEER G., KUMAR V., TIBBO E., LAU D.C.** Arachidonic acid metabolites of the lipooxygenase as well as the cyclooxygenase pathway may be involved in regulating preadipocyte differentiation. *Metabolism.*1998, vol 47, p.461-466.

**168 - LEPAK N.M., SERRERO G.** Inhibition of adipose differentiation by 9 alpha, 11beta prostaglandin F2 alpha. *Prostaglandins.*, 1993, vol 46, p.511-517.

**169 - LIU, L. and CLIPSTONE, N. A.** Prostaglandin F2alpha inhibits adipocyte differentiation via a G alpha q-calcium-calmodulin-dependent signaling pathway. *J Cell Biochem.* 2007, vol. 100, pp. 161-73.

**170 - SUGIMOTO , y ,TSUBOL ,H.,OKUNO,Y.,TAMBA , S.,TSUCHIYA , s.,TSUJIMOTO , G AND ICHIKAWA , A;** microarray elution of ep4receptor – mediated prostaglandin e2 supression of 3t3-l1adipocyte differentiation .*biochem biophys res commun* .2004, 322,pp.911-7

**171-CHOU, W. L., CHUANG, L. M., CHOU, C. C., WANG, A. H., LAWSON, J. A.,FITZGERALD, G. A. and CHANG, Z. F.** Identification of a novel prostaglandin reductasereveals the involvement of prostaglandin E2 catabolism in regulation of peroxisomeproliferator-activated receptor gamma activation. *J Biol Chem.* 2007, vol. 282, pp. 18162-72.

**172-SUZUKI K., ITO Y., OCHIAI J., KUSUHARA Y., HASHIMOTO S., TOKUDOME S.,KOJIMA M., WAKAI K., TOYOSHIMA H.,TAMAKOSHI K., WATANABE Y.,HAYAKAWA N., MARUTA M., WATANABE M., KATO K., OHTA Y., TAMAKOSHI A.** Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in japanese.*asian pac j cancer prev.*, 2003, vol 4(3), p.259-266.

**173-URAKAWA H., KATSUKI A., SUMIDA Y., GABAZZA E.C., MURASHIMA S., MORIOKAK., MARUYAMA N., KITAGAWA N., TANAKA T., HORI Y., NAKATANI K., YANO Y.,ADACHI Y.** oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *j clinendocrinol metab.*, 2003, vol 88(10), p.4673-4676.

**174-STENTZ F.B., UMPIERREZ G.E., CUERVO R., KITABCHI A.E.** pro inflammatory cytokines ,markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *diabetes.*, 2004, vol 53(8), p.2079-286.

**175-Prasenjit Manna, PhD and Sushil K. Jain, PhD,** obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction,and the associated health risks:causes and therapeutic strategies,volume 13, number 10, 2015

**176-FURUKAWA S., FUJITA T., SHIMABUKURO M., IWAKI M., YAMADA Y., NAKAJIMAY., NAKAYAMA O., MAKISHIMA M., MATSUDA M., SHIMOMURA I.** increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *j clin invest.*, 2004, vol 114(12), p.1752-1761.

**177-D. Bonnefont-Rousselot,** Obésité et stress oxydant, March 2014, Volume 9, pp 8–13.

**178- BRUNO BAUDIN . stress oxydant et pathologie cardiovasculaires,mt cardio,2006 ;2(1) :43-52.**

**179- A. Laraqui, N. Bennouar, F. Meggouh, A. Allami, N. El Kadiri, F. Benkouka, H. Azeddoug, N. El Haitem, A. Benomar, S. Fellat, M. Benomar.** Homocystéine, lipoprotéine (a) : facteurs de risque de l'athérosclérose coronarienne. *Annales de Biologie Clinique* 2002. P 549-57.

**180- Jean-LouisPaul et BrunoBaudin.**Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précocesPathophysiology of atherosclerosis and markers for early detention.2009.Revue Francophone des Laboratoires.P 41-50.

**181-DominiqueBonnefont-Rousselot,JacquelinePeynetJeanLouisBeaudeuxPatriceThérondAlainLegrandJacquesDelattre.**stress oxydant, fonctions vasculaires et athéroscléroseoxidative stress, vascular function and atherosclerosis.nutrition clinique et métabolisme 2002, pages 260-267.



**182- Roever L, Casella-Filho A, Dourado PMM, Resende ES, Chagas ACP** (2014) Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *J Diabetes Metab* 5: 464 doi:10.4172/2155-6156.1000464.

**183- <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>**

**184 DEJAGER S., TURPIN G.** (1998). Heterogeneite des LDL et potentiel atherogene. *sang thrombose vaisseaux*.10 : 5-14.

**185- K Egashira, T Inou, Y Hirooka, A Yamada, Y Maruoka, H Kai, et al.** Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions *J Clin Invest*, 91 (1993), P 29-37.

**186- F. Mach.** L'ATHEROSCLEROSE : UNE MALADIE INFLAMMATOIRE. *Rev Med Suisse* 2000. ou <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2292/20406>.

**187- S.A. Hope, I.T. Meredith.** Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part II. Their association with conventional and emerging risk factors, acute coronary events and cardiovascular risk prediction *Intern Med J*, 33 (9-10) (2003), pp. 450-462

**188- R.R. Packard, P. Libby** Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*, 54 (1) (2008), pp. 24-38

**189- MacRae F Linton, MD, Patricia G Yancey, PhD, Sean S Davies, PhD, W. Gray (Jay) Jerome, PhD, Edward F Linton, BA, and Kasey C Vickers, PhD.** *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*. 2015.



- 190- Moatti N.** Athérosclérose : concepts actuels. In : Delattre J, Durand G, Jardillier JC, eds. Biochimie pathologique. Aspects moléculaires et cellulaires. Paris : FlammarionMédecine/Sciences, 2003 :83-90.
- 191- Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001 ; 104 : 365-72.
- 192- Ross R.** Atherosclerosis : an inflammatory disease. NenglJMed 1999;340: 115-25.
- 193- Ahmed Hamäi. Jane Muret. Andrea Cavalcanti. Sylvie Bonvalot. Salem Chouaïb.** Le facteur de nécrose tumorale :de la biologie à la thérapie oncologique. Hématologie 2009 ; 15 (4) : 291-304.
- 194- Alain Tedgui. Ziad Mallat.** Athérosclérose et inflammation.médecine/sciences 2001 ; 17 : 162-9.
- 195- Tedgui A, Chapman J.** Pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. In L'athérosclérose (2003);p 245-56. Masson Ed.

**Bechiker Belal**

**Date de soutenance : 27/06/2018**

**Hachiche Hanane**

**Bensiroud Meriem**

**Thème : Les effets du stress oxydant sur les tissus adipeux.**

**Nature du diplôme :** Master.

**Domaine :** Science de la nature et de la vie.

**Mention :** Toxicologie

**Résumé :**

Le stress oxydant avec ses dommages sur les macromolécules et l'augmentation des tissus adipeux sont impliqués dans de nombreuses maladies, y compris l'obésité, le diabète de type 2 et l'athérosclérose.

Où nous avons étudié la physiologie et les mécanismes des adipocyte blanc et brun. Ces mécanismes sont la lipogenèse, la lipolyse et la thermogenèse, ainsi que les dommages du stress oxydant sur chacun des lipides, les sucres, ... Conduisent à la fois l'obésité et l'athérosclérose, C'est pourquoi on a étudié les deux maladies.

La relation entre le stress oxydant et les tissus adipeux se caractérise soit par l'accumulation de graisse sur les artères (athérosclérose) qui résulte du stress oxydant et de la production excessive de ROS, qui stimule l'agrégation des LDL au niveau de Sous la couche épithéliale des artères. D'autre part cette relation se caractérise par l'accumulation des adipocyte au divers partie du corps résultant l'obésité qui en soi induire le stress oxydant, comme le montre la significativement corrélation entre les indices du ce stress (TBARS et 8-epi-PGF2 $\alpha$ ) et l'IMC.

**Mots clés :** Adipocyte, Tissus adipeux, Stress oxydant, Radicaux libres, Obésité, Athérosclérose.

**Jury d' évaluation :**

**Président :** Menad A (Pr - UFM .Constantine).

**Rapporteur :** Boulkandoul R (MA- UFM. Constantine).

**Examineurs :** Amrani A (MC- UFM .Constantine).

Dekdouk N (MC- UMB .Batna 2).