



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
PPOPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé :

Xanthine Oxydoréductase (XOR)

Une cible thérapeutique potentielle de nombreuses pathologies humaines

Présenté et soutenu par :

Le : 15/07/2021

DRAOUI Meroua

BELALOUI Nesrine

Jury d'évaluation :

Président : Dr. MAAMERI Zineb

MCA UMC, Constantine 1.

Encadreur : Dr. MOSBAH Asma

MCA UMC, Constantine 1.

Examineur : Dr. MADI Aicha

MCB UMC, Constantine 1.

Année universitaire

2020 /2021

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce travail.*

*On tient avant tout à exprimer notre reconnaissance à **Madame MOSBAH Asma** pour avoir accepté de nous encadrer dans cette étude. On la remercie pour son implication, et son soutien tout au long de ce travail.*

On souhaite également remercier toute l'équipe pédagogique de l'université de Constantine 1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation durant ces Cinq années d'étude.

Merci aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

On adresse des remerciements particuliers ainsi qu'une profonde gratitude à nos deux familles respectives pour leur encouragement et leur soutien constant.

Enfin, merci à toutes les personnes qui nous ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire, on vous présente respect et gratitude.

Dédicaces

*À mon père **Draoui Khalil** qui par l'éducation dont il m'a doté, sa présence permanente pour mes besoins et son conseil. Je demande **ALLAH** par ses plus beaux noms et ses attributs de te récompenser par le paradis **FIRDAWS**.*

*À ma très chère mère **BENZEBOUCHI Salima** qui a toujours eu l'oreille attentive pour mes soucis et tracas, m'a soutenu sur tous les plans, ce soutien nourri mes motivations et mes espoirs, je sais que je ne pourrai jamais te remercier assez, j'invoque **ALLAH** pour qu'il alourdisse la balance de tes bonnes actions et t'élève en degrés dans son paradis.*

*À mon adorable sœur que je l'aime : **Draoui Hadjer***

*A toute ma famille ; spécialement à mon chère oncle **Draoui Mohamed** docteur en sociologie à université de constantine 2 Abd EL Hamid Mehri, qui m'a beaucoup aidé depuis le début de ma carrière universitaire, je prie Dieu pour ta longue vie plein de succès et du bonheurs **INCHALAH**.*

*À Toutes mes chers amis que je l'aime est spécialement **Racha** et **Chaima** merci pour leurs soutien et encouragement.*

*À toi **Nesrine** mon binôme ma chère amie qui je souhaite tout le succès dans sa vie je t'aime ma belle. Merci pour nous avoir supporter durant cette période très difficile, merci pour le soutient et l'encouragement et je souhaite également à ton père un prompt rétablissement **INCHALAH**.*

MEROUA



Dédicaces

En cet évènement très spécial, je dédie ce travail :

*A mon père **BELALOUI DJAMEL**, qui par ses sacrifices, l'éducation et les valeurs qui m'a donné, m'a permis de vivre ce jour. Je te souhaite papa un prompt rétablissement inchaallah, et sache que je serai à tes cotés comme tu l'as toujours été pour moi.*

*A ma maman **DJAKER NOURYA**, qui était une mère, une amie et une sœur. Ses prières qui me protègent à chaque pas, son amour et son affection m'ont donné courage et motivation. Merci maman.*

Je vous aime mes chers parents

A mes grands-parents, et à toute ma famille.

*A mes meilleurs amis, **OUISSEM, RYM, RAYEN, YASSER** et **SABER**, qui ont toujours été à mes côtés pour m'encourager et me soutenir.*

*A tous amis, spécialement mes deux chère amies **CHAIMA** et **RACHA** pour leur amour, soutien et encouragement.*

*Et bien évidemment, à la meilleure collègue, mon binôme et ma copine **DRAOUI MEROUA**, qui était très attentive, patiente et surtout très compréhensive. Je te souhaite longue vie pleine de succès et réussite*

Merci à toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail

NESRINE



Résumé

La XOR est une enzyme issue de plusieurs origines, elle se trouve chez quasiment toutes les espèces vivantes. Cette enzyme est considérée comme une source majeure de la production d'ERO chez l'homme.

D'après le premier travail de recherche cité dans notre mémoire, Serum Xanthine Oxidase in Human Liver Disease par Batteli *et al*, en 2001, les chercheurs ont prouvé l'implication de la XOR dans les pathologies hépatiques, suivant un test ELISA compétitif pour déterminer la concentration plasmatique de la XOR et la comparer avec les paramètres biologiques spécifiques des pathologies. Les résultats ont montré une nette élévation du taux de la XO plasmatique chez la plupart des patients avec la présence d'une certaine corrélation entre l'enzyme et quelques paramètres biochimiques, et plus spécifiquement la γ -glutamyl transpeptidase.

Le deuxième article Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease par Matsushita *et al*, en 2020, a démontré également l'implication de la XOR dans les pathologies cardiovasculaires et le diabète après une détermination de la concentration de la XOR par chromatographie et spectrométrie, et puis la comparer avec les paramètres biologiques de ces pathologies, mais aussi avec les paramètres cliniques notamment l'obésité. Les résultats ont montré une corrélation entre la XO et l'indice de masse corporel, ce qui mène à proposer que l'obésité pourrait activer la XO chez les patients souffrant de diabète et de maladies cardiovasculaires. Une association entre le diabète sucré et la XO a aussi été démontrée.

Après l'analyse scientifique de ces deux articles, cette enzyme pourrait donc servir comme une cible thérapeutique ou comme un paramètre de diagnostic pour toutes ces pathologies, et cela en trouvant une corrélation entre les paramètres biochimiques et cliniques caractérisant ces pathologies et la XOR plasmatique.

ملخص

XOR هو إنزيم له مصادر عديدة وموجود في جميع أنواع الكائنات الحية تقريباً. يعتبر هذا الإنزيم مصدرًا رئيسيًا لإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية عند البشر.

وفقاً لأول مقال تم الاستشهاد به في مذكرتنا Serum Xanthine Oxidase in Human Liver Disease من طرف Maria Battelie *et al* سنة 2001 اثبت الباحثون تورط XOR في امراض الكبد، بعد اختبار ELISA التنافسي لتحديد تركيز XOR في البلازما ومقارنتها بالمعايير البيولوجية المحددة لهذه الامراض. اظهرت النتائج زيادة ملحوظة في تركيز XO في البلازما لمعظم المرضى مع وجود ارتباط معين بين الانزيم وبعض المتغيرات الكيماوية، وبشكل خاص γ -glutamyl transpeptidase.

المقال الثاني Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity in Cardiovascular Disease Out patients من طرف Matsushita M *et al* سنة 2020، اظهر أيضا تورط XO في امراض القلب والاعوية الدموية ومرضى السكري بعد تحديد تركيز XOR عن طريق الكروماتوغرافيا وقياس الطيف، تم مقارنتها مع المعلومات البيولوجية لهذه الامراض، لكن أيضا مع المعايير السريرية ولا سيما السمنة. حيث اظهرت النتائج وجود علاقة بين XO ومؤشر كتلة الجسم، مما أدى الى اقتراح ان السمنة يمكن ان تنشط XO عند الأشخاص الذين يعانون من السكري وامراض القلب و الاعوية الدموية، كما تم اثبات وجود علاقة بين داء السكري و تركيز XO.

بعد التحليل العلمي لهذين المادتين، يمكن لهذا الإنزيم بالتالي أن يكون هدفا علاجيا أو معاملا تشخيصيا لجميع هذه الأمراض، وذلك من خلال إيجاد علاقة بين المعاملات "البيوكيميائية والسريرية" التي تميز هذه الأمراض وتركيز XOR في البلازما.

Abstract

XOR is an enzyme which has many origins, found in almost all biological species. This enzyme is considered a major source of ROS production in humans.

According to the first research work cited in our dissertation, Serum Xanthine Oxidase in Human Liver Disease by Batteli et al, in 2001, the researchers proved the involvement of XOR in liver pathologies, following a competitive ELISA test to determine the plasma concentration of XOR and to compare it with the specific biological parameters of the pathologies. The results showed a clear elevation of plasma XO in most patients with the presence of some correlation between the enzyme and some biochemical parameters, specifically γ -glutamyl transpeptidase.

The second article, Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease by Matsushita et al, in 2020, also demonstrated the involvement of XOR in cardiovascular pathologies and diabetes after a determination of the concentration of XOR by chromatography and spectrometry, and then compared it with the biological parameters of these pathologies, but also with clinical parameters including obesity. The results showed a correlation between XO and body mass index, which leads to propose that obesity could activate XO in patients suffering from diabetes and cardiovascular disease. An association between diabetes mellitus and XO has also been demonstrated.

After the scientific analysis of these two articles, this enzyme could be used as a therapeutic target or as a diagnostic parameter for all these pathologies, by finding a correlation between the biochemical and clinical parameters characterizing these pathologies and plasma XOR.

Table de matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Listes des abréviations	
Introduction	10
CHAPITRE I Enzyme xanthine oxydoréductase	
1. Généralité sur la xanthine oxydoréductase	12
2. Structure de la XOR	14
3. Formes de l'enzyme (XDH et XO)	15
3.1. Réaction irréversible	17
3.2. Réaction réversible	17
4. Distribution	17
5. Formes inactives de la XOR	18
5.1. Forme Demolybdo-XOR	18
5.2. Forme Desulfo-XOR	18
6. Rôle physiologique	19
7. Signalisation cellulaire via la production de l'O ₂ ^{•-}	20
8. Rôle pathologique	21
8.1. Rôle de la XOR dans l'inflammation	21
8.2. Rôle de la XOR dans Ischémie/réperfusion	22
8.3. Rôle de XO dans le diabète	23
8.4. Rôle de la XOR dans des autres maladies	23
9. Inhibiteurs de la xanthine oxydoréductase	23
9.1. Inhibiteurs analogues de substrats	23
9.2. Autres inhibiteurs de la XOR	24
9.3. Inhibiteurs naturels	27
CHAPITRE II PATHOLOGIES HUMAINES (HEPATIQUES, CARDIOVASCULAIRES ET LE DIABETE)	
1. Pathologies hépatiques	31
1.1 Hépatites virales	31
1.1.1. Physiopathologie	32
1.1.2. Symptômes et signes cliniques	32
1.1.3. Diagnostic spécifique des hépatites	35

1.2. Hépatites médicamenteuses	38
1.2.1. Types d'atteinte	39
1.3. Hépatites alcooliques	40
2. Pathologies cardiovasculaires	44
2.1. Types de maladies cardiovasculaires	45
2.1.1. Cardiopathies coronariennes	45
2.1.2. Maladies cérébrales vasculaires	45
2.1.3. Artériopathies périphériques	46
2.1.4. Cardiopathies rhumatismales	46
2.1.5. Cardiopathies congénitales	46
2.1.6. Thrombose veineuse profondes et embolie pulmonaire	46
2.2. Physiopathologie	46
2.3. Symptômes et signes cliniques	48
2.4. Diagnostic	49
3. Diabète	51
3.1. Définition	51
3.2. Différents types de diabète	51
3.2.1. Diabète de type 1 (DT1)	51
3.2.2. Diabète de type 2 (DT2)	51
3.2.3. Diabète gestationnel	52
3.2.4. Autres types de diabète	52
3.3. Causes du diabète	53
3.4. Symptômes	54
3.4.1. Diabète de type 1	54
3.4.2. Diabète de type 2	54
3.5. Diagnostic	54
3.6. Complications	55
3.7. Traitement	56
3.7.1. Antidiabétiques oraux	56
3.7.2. Insulinothérapie	56

CHAPITRE III : IMPLICATION DE LA XOR DANS LES PATHOLOGIES HUMAINES (PATHOLOGIES HEPATIQUES, CARDIOVASCULAIRES ET LE DIABETE)

1. Implication de la XOR dans les pathologies hépatiques	59
1.1. Matériel	59
1.1.1. Patients	59

1.2. Méthode	60
1.2.1. Déterminations de la XOR	60
1.2.2. Analyse statistique	60
1.3. Résultats	61
1.4. Discussion	62
1.5. Conclusion	63
2. Implication de la XOR dans les pathologies cardiovasculaires et le diabète	64
2.1. Matériel	64
2.1.1. Caractéristiques des patients	64
2.2. Méthode Comparaison avec les paramètres biologiques	65
2.2.1. Mesure de la XOR plasmatique	65
2.2.1.1. Prélèvement et conservation	65
2.2.1.2. Purification	65
2.2.1.3. Filtration et séparation	65
2.2.1.4. Identification	66
2.2.1.5. Comparaison avec les paramètres biologiques	66
2.2.2. Analyse statistique	66
2.3. Résultats	67
2.3.1. Activité plasmatique	67
2.4. Discussion	70
2.4.1. Mécanisme de l'augmentation de l'activité XOR chez les patients diabétiques	71
2.5. Limite d'étude	72
2.6. Conclusion	73
Conclusion	75
Liste des références	76

Liste des figures

Figure 01 : Voies de dégradation des purines	12
Figure 02 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase	13
Figure 03 : Structure cristalline de la xanthine oxydoréductase	13
Figure 04 : Gène codant pour la xanthine oxydoréductase	14
Figure 05 : Structure du molybdoptérine	15
Figure 06 : Structure du 8-SH-FAD dans la XDH et XO	15
Figure07 : Conversion de la xanthine déshydrogénase (XDH) en xanthine oxydase (XO).....	16
Figure 08 : Formes inactives de la XOR	19
Figure 09 : Origine des espèces réactives de l'oxygène.....	21
Figure 10 : Mécanisme de génération des ERO par la XOR dans les tissus lors du processus d'ischémie / réperfusion	22
Figure 11 : (A) : Structures des substrats puriniques de la XOR. (B) : Structures des inhibiteurs de la XOR analogues de substrats	24
Figure 12 : Mécanisme de 6-pteridylaldehyde	25
Figure 13 : Structure chimique de l'inhibiteur febuxostat	26
Figure 14 : Structure de l'acide folique (A) et le méthotrexate(B)	27
Figure 15 : Présentation de la plante et structure du colchique	29
Figure 16 : Structure du probénécide	29
Figure 17 : Représentation schématique du foie	31
Figure 18 : Les résultats cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA)	33
Figure 19 : Evolution de l'infection par le VHB	34
Figure 20 : Evolution de la maladie alcoolique du foie et les différents aspects histologiques	41
Figure 21 : Mécanisme général du stress oxydatif induit par divers facteurs sur la maladie du foie.....	42
Figure 22 : Cage thoracique	44
Figure 23 : Principales veines et artères	45

Figure 24 : Progression naturelle de l'athérosclérose	47
Figure 25 : Les complications du diabète	56
Figure 26 : Mécanismes de l'augmentation de l'activité de la XOR et la production des ERO chez les patients diabétiques cardiovasculaires	70

Listes des tableaux

Tableau 1 : Organisation des trois domaines de chaque sous unité	14
Tableau 2 : Compatibilité structurales de la XOR entre l'homme et d'autres êtres vivants.....	16
Tableau 3 : Facteur de risque d'hépatotoxicité médicamenteuse	39
Tableau 4 : Principales hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de Causes	40
Tableau 5 : présentation des pathologies alcooliques du foie	43
Tableau 6 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2	52
Tableau 7 : Mesure de la glycémie et diagnostic	54
Tableau 8 : Concentrations de la XO chez les différents groupes	61
Tableau 9 : Données de laboratoire relatives au foie dans le sérum de témoins et de patients atteints de maladies du foie	61
Tableau 10 : Corrélation entre la XO sérique et les données de laboratoire relatives au foie chez les patients atteints de maladies hépatiques.....	62
Tableau 11 : Caractéristique des patients	65
Tableau 12 : Facteurs associés à $XOR \geq 100$ pmol/h/min	67
Tableau 13 : Cractéristique des patients diabétique atteintes des maladies cardiovasculaires	68
Tableau 14 : Facteurs associés à $XOR \geq 100$ pmol/h/ml chez les patients diabétiques	69
Tableau 15 : Caractéristiques des patients associées au diabète	69

Liste des abréviations

Symbole	Nomenclature	Symbole	Nomenclature
ADN	Acide désoxyribonucléique	CYS	Cystéine
ADO	Antidiabétiques oraux	DbG	Diabète gestationnel
AgHBc	L'antigène de core de l'hépatite B	DiD	Diabète insulino-dépendant
AgHBs	L'antigène de surface de l'hépatite B	DNID	Diabète non insulino-dépendant
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdiennes	DPI	Diphénylèneiodonium
ALAT	Alanineamino transférase	DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
ANOVA	ANOVA	DT1	Diabète de type 1
ApoA1	Apolipoprotéine A 1	DT2	Diabète de type 2
Arg	Arginine	ECG	Electrocardiogramme
ARM	Angiographie par résonance magnétique	ER	Empolie pulmonaire
ARN	Acide ribonucléique	EH	Encéphalopathie hépatique
ASAT	Aspartate amino transférase	ELISA	Enzyme-LinkedImmunoAssay
ATP	Adénosine-triphosphate	EP	Embolie pulmonaire
AU	Acide urique	ERM	L'élastographie par résonance magnétique
AVC	Accident vasculaire cérébral	ERN	Espèces réactives de l'azote
BNP	Peptide natriurétique B	ERO	Espèces réactives de l'oxygène
BT	Bilirubine totale	FAD	Flavine adénine dinucléotide
BUN	Taux d'azote uréique du sang	GPH	Pression portocave hépatique
CA	Cirrhose alcoolique.	GTT	Gamma glutamyl-transpeptidase
Ca²⁺	Ions de Calcium	HDL	Lipoprotéines de haute densité
CEF	Cellules étoilées du foie	H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
CHC	Carcinome hépatocellulaire	Hb	Hémoglobine
CHD	Congenital heart disease	HbA1c	Hémoglobine glyquée
CRP	Protéine C réactive	HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale

HTP	Hypertension portale	NIH	National Institutes of Health
CI	Constant d'inhibition	NO	L'oxyde nitrique
IC	Insuffisance cardiaque	NO°	Radical nitroxyle
IgG	Immunoglobuline de type G	NOS	L'oxyde nitrique synthase
IgM	Immunoglobuline de type A	O2	Oxygène
IMC	Indice de la masse corporelle	O₂^{•-}	Radicale superoxyde
INR	Rapport international normalisé	OMS	Organisation mondiale de la santé
IRC	Insuffisance rénale chronique	ONOO⁻	Peroxynitrite
LADA	Diabète auto-immun latent chez l'adulte	PAL	Phosphatase alcaline
LC/TQMS	Chromatographie liquide-spectrométrie de masse triple quadripôle	PBH	Ponction biopsie hépatique
LDL	Lipoprotéines de basse densité	Phe	Phénylalanine
MCV	Maladies cardiovasculaires	PT	Prothrombine
MEC	Matrice extracellulaire	RCH	Rectocolite hémorragique
MIDD	MaternallyInnheritedDiabetes and Deafness	ROC	Caractéristique d'opération de récepteur
MO	Domaine molybdoptérine	SGA	Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
MODY	MaturityOnsetDiabetes of the Young	SGLT-2	Cotransporteur sodium glucose 2
MVP	Maladie vasculaire périphérique	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Na2S	Sulfure de sodium	TGF-β	Facteur de croissance transformant β
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide	TGF-α	Facteur de Nécrose Tumorale α
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit	TP	Taux de prothrombine
NF-Kb	Nuclear factor-kappa B	Trp	Tryptophane

TSQ-Quantum	Triple quadrupole mass spectrometer	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
TVP	Thrombose veineuse profonde	VLDL	Lipoprotéine de très basse densité
VHA	Virus de l'hépatite A	VS	Vitesse de sédimentation
VHB	Virus de l'hépatite B	XDH	Xanthine déshydrogénase
VHC	Virus de l'hépatite C	XO	Xanthine oxydase
VHD	Virus de l'hépatite D	XOR	Xanthine oxydoréductase
VHE	Virus de l'hépatite E	XORH	Xanthine oxydoréductase humain

INTRODUCTION

Introduction générale

La xanthine oxydoréductase est parmi les enzymes clés de l'organisme humain, elle représente une source majeure des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Harris *et al.*, 1999 ; Unno *et al.*, 2004). Cette enzyme se localise au niveau de plusieurs organes. Elle est également trouvée chez la plupart des êtres vivants, notamment les rats, les bovins, les plantes...etc (Chris et Pritsos, 2000). Selon plusieurs études effectuées depuis quelques décennies, l'enzyme semble avoir un rôle très important au niveau physiologique et aussi pathologique, et elle est donc impliquée d'une certaine manière dans différentes pathologies, à savoir les pathologies hépatiques, cardiovasculaires et le diabète (batelli *et al.*, 2001 ; Matsushita *et al.*, 2020).

Les pathologies hépatiques sont les maladies qui touchent le foie. Elles regroupent l'ensemble des hépatites qu'elles soient virales, alcooliques ou médicamenteuses. Ces pathologies peuvent être aiguës ou chroniques, et peuvent mener à des niveaux de sévérité assez avancés comme une cirrhose (doctissimo, 2018).

Les pathologies cardiovasculaires représentent l'ensemble des maladies affectant le cœur et également le système vasculaire. Elles peuvent être due à plusieurs facteurs et représentent la première cause des décès dans le monde (Organisation nationale de la santé (OMS), 2017).

Le diabète est une maladie chronique affectant les cellules du pancréas productrices d'insuline, et deviennent donc incapable de produire cette enzyme, ou incapable de l'utiliser correctement (OMS, 2021).

Il y a un intérêt croissant au rôle pathologique potentiel que joue le taux sérique de cette enzyme, où il est augmenté significativement dans plusieurs pathologies. De ce fait, l'importance diagnostic et thérapeutique des taux sériques de la XOR a été reconnue depuis des années mais son utilisation comme paramètre biologique n'a pas vu le jour.

Dans le présent travail, et à travers une étude bibliographique approfondie, nous avons ciblé l'implication de la XOR dans les pathologies hépatiques, cardiovasculaires et le diabète. On a commencé avec une généralité sur l'enzyme dans le premier chapitre, ensuite dans le deuxième chapitre on a parlé globalement des trois pathologies (hépatiques, cardiovasculaires et le diabète). À la fin, nous avons analysé des articles qui ont démontré l'implication de la XOR dans ces différentes pathologies.

CHAPITRE I
L'ENZYME XOR

1. Généralités sur la XOR

La xanthine oxydoréductase (XOR) est une molybdo-enzyme de 300KDa (figure 3), qui a été isolée la première fois à partir du lait de bovin (Schardinger, 1902). Elle catalyse les deux dernières étapes du métabolisme des purines (Figure 1) (Atmani *et al.*, 2005), on parle d'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine.

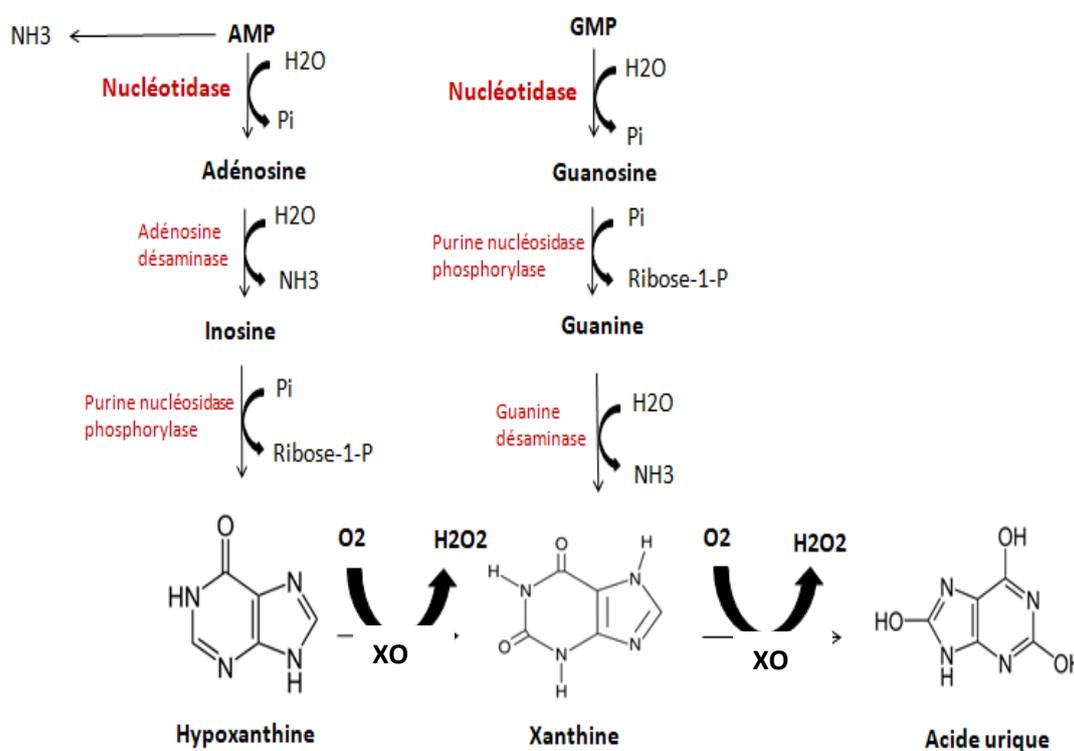


Figure 1 : Voies de dégradation des purines (Mathews et Van Holde, 1996)

La xanthine oxydase peut avoir plusieurs origines (Mokrini, 2006 ;Galbusera *et al.*, 2006) dont la plus simple est celle obtenue par la purification du lait des bovins (Owen *et al.*, 1999).

Cette enzyme n'est pas présente seulement chez l'humain mais également chez les bactéries et les plantes. Elle existe sous deux formes inter convertibles, qui sont la xanthine déshydrogénase (XDH) (EC1.1.1.204) et la xanthine oxydase (OX) (EC 1.1.3.22) (Nishino, 1994).

La xanthine oxydase est l'une des principales sources de radicaux libres, et c'est une enzyme indispensable au métabolisme des purines, qui catalyse l'oxydation de la xanthine et l'hypoxanthine en acide urique, en plus de la production de superoxyde (O₂•⁻) et de peroxyde

d'hydrogène (H_2O_2) (Figure 2). L'acide urique joue un grand rôle dans la goutte et l'hyperuricémie (Harris *et al.*, 1999 ; Unno *et al.*, 2004).

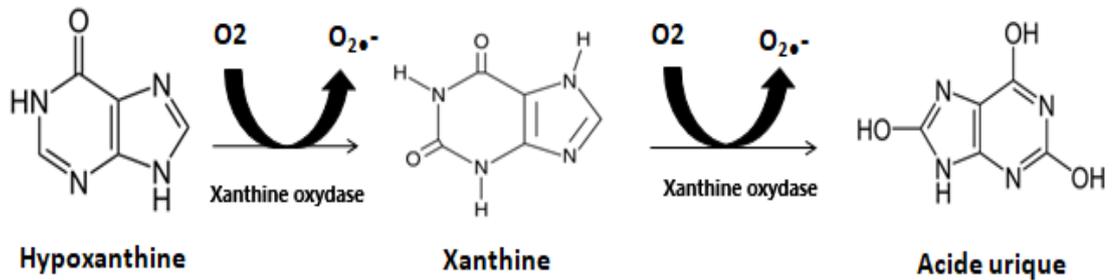


Figure 2 : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase (Cotelle, 2001).

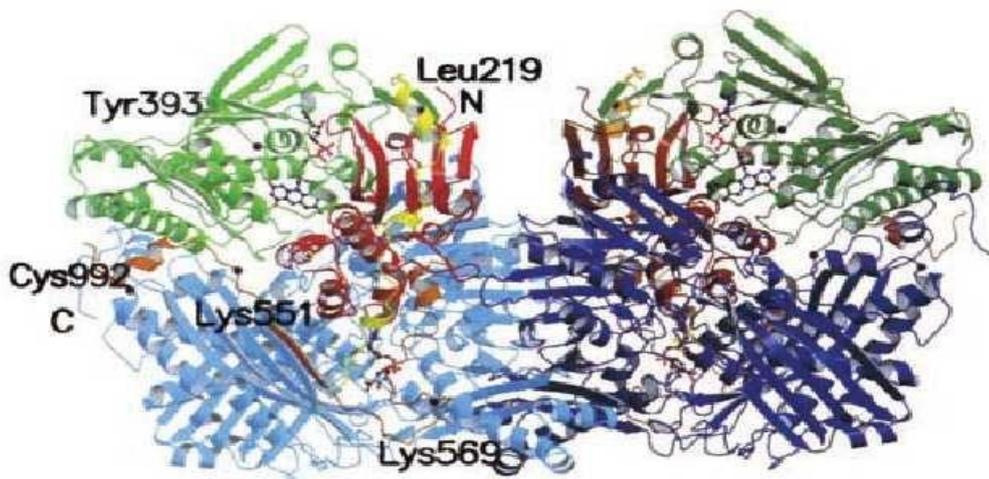


Figure 3 : Structure cristalline de la xanthine oxydoréductase (Amaya *et al.*, 1990)

La xanthine oxydoréductase est un enzyme composé de trois domaines identiques, chaque domaine est constitué de deux sous unités représentées par les mêmes couleurs dans la Figure 3 (claire pour le monomère à gauche, et plus foncées pour celui à droite) ; en rouge le domaine du Fe_2 / S_2 , en vert le domaine du FAD et en bleu le domaine Mo (Enroth *et al.*, 2000).

Le gène qui code pour la xanthine oxydoréductase (XOR) humain à plus de 60Kb, est localisé dans la Bande p22 du chromosome 2 (Ichida *et al.*, 1993 ; Xu *et al.*, 1994), il est formé de 36 exons et 35 introns (Xu *et al.*, 1996). Sa séquence, présenté dans la Figure 4, est

de 1333 acides aminés ; elle est quasi homologue à celle de la XOR de la souris et du rat (Martelin, 2004).

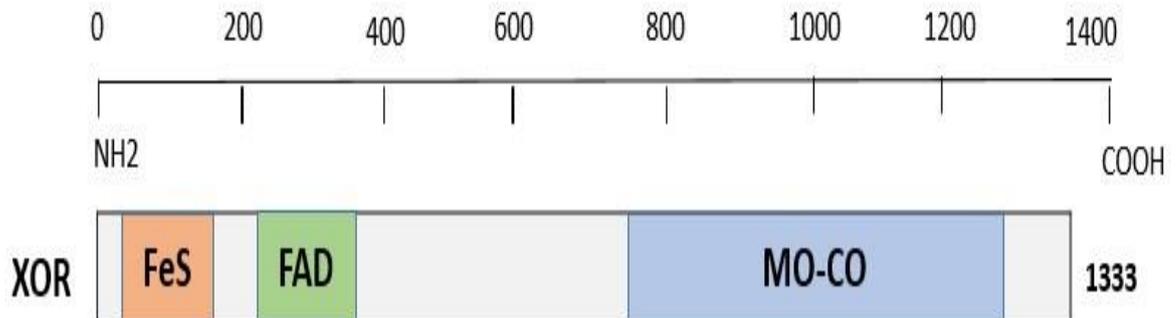


Figure 4 : Gène codant pour la xanthine oxydoréductase (Amaya *et al.*, 1990)

2. Structure de la XOR

Cette enzyme est homodimère constituée de deux sous-unités de 150kDa chacune (Krenitsky *et al.*, 1986 ; Berry et Hare, 2004 ; Pacher *et al.*, 2006). Chaque sous-unité possède 3 domaines (tableau 1).

Le domaine C terminale de 85kDa (590-1332 acides aminés) est le molybdo-protéique (Mo). Le domaine N terminale de 20kDa (1-165 acides aminés) se constitue de deux sous-domaines, avec deux centres (Fe₂/S₂) combinés jusqu'à quatre résidus de cystéine (Bray, 1975 ; Harrison, 2002). Le domaine central de 40kDa (226-531 acides aminés), est une molécule de flavine adénine di nucléotides (FAD).

Tableaux 1 : Organisation des trois domaines de chaque sous unité (Enroth *et al.*, 2000)

N terminal	Fe₂/S₂	1-65 AA
C entre	FAD	226-531 AA
C terminal	MO	590-1332 AA

Durant la catalyse de la dégradation des bases puriques, chacun des monomères agit seule. Pour le centre molybdoptérine, il est biologiquement inactif s'il n'est pas attaché au

pyranoptérine (Janairo *et al.*,2012), Dans son état oxydé, le Mo se lie au pyranoptérine par une liaison dithiolène (Enroth *et al.*,2000) formant une géométrie carrée pyramidale comme présenté sur la Figure 5.

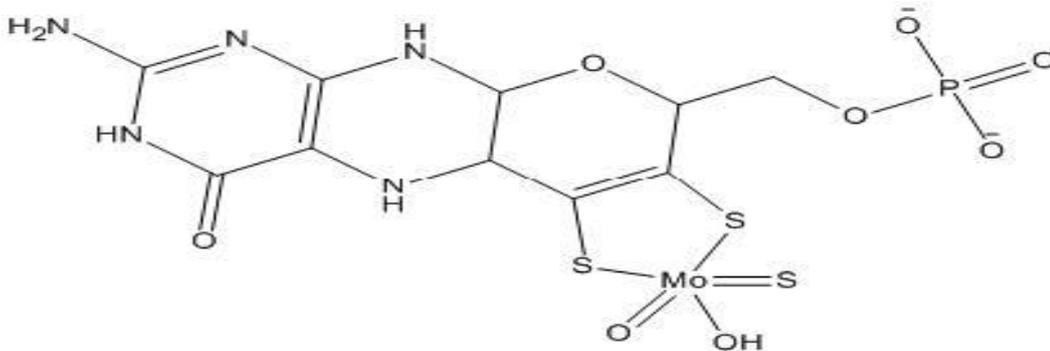


Figure 5 : Structure du molybdoptérine

3. Forme de l'enzyme (XDH et XO)

La xanthine oxydoréductase est trouvée sous deux formes, la déshydrogénase (XDH) (EC1.1.1.204) qu'on appelle la forme D et l'oxydase (XO) (EC 1.1.3.22) appelée la forme O.

La différence entre les deux formes de l'enzyme XOR est la réactivité du cofacteur flavine (Figure 6) avec les accepteurs d'électrons, qui sont le NAD^+ si c'est la forme XDH, et l' O_2 pour la forme XO afin de produire l' $\text{O}_2^{\bullet-}$ dans le cas où la flavine est à l'état FADH , ou produire l' H_2O_2 si la flavine est à l'état FADH_2 (Manaman *et al.*, 1996).

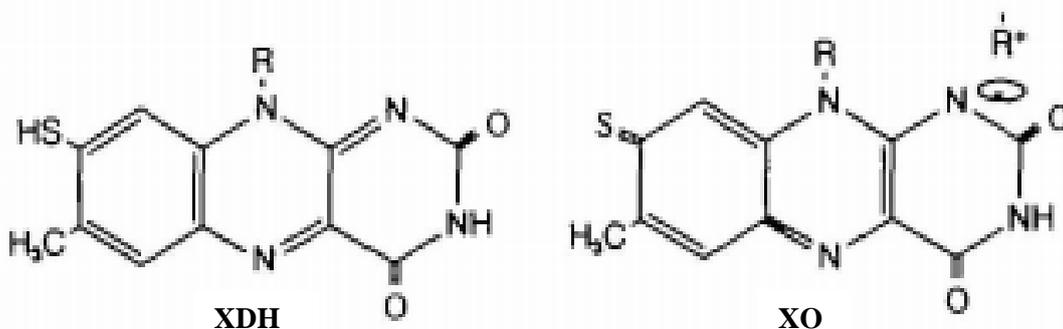


Figure 6 : Structure du 8-SH-FAD dans la XDH et XO (Massey *et al.*,1989)

L'enzyme est trouvée chez l'homme mais également chez quasiment tous les êtres vivants, avec une différence au niveau des séquences d'acides aminés mais tout en gardant une

certainne compatibilité structurale (allant jusqu'à 90%), entre la XOR humaine (XORH) et celle des autres êtres vivants (Tableau 2).

Tableau 2 : Compatibilités structurales de la XOR entre l'homme et d'autres êtres vivants.

Homme (foie) (Ichida <i>et al.</i> , 1993)	Rat (foie) (Xu <i>et al.</i> , 1994a,1995)	Souris (foie) (Xu <i>et al.</i> , 1994a,1995)	Bovin (glande mammaire) (Berglund <i>et al.</i> , 1996)	Drosophila melanogaster (Keith <i>et al.</i> , 1987)
1333 acides aminés	1319 acides aminés	1335 acides aminés	1331 acides aminés	1335 acides aminés
Pourcentage de compatibilité	91%	91%	89%	53%

La conversion des deux formes se fait par deux types de réaction, une réaction réversible par oxydation des résidus sulfhydryl, et une autre irréversible par protéolyse (Figure 7).

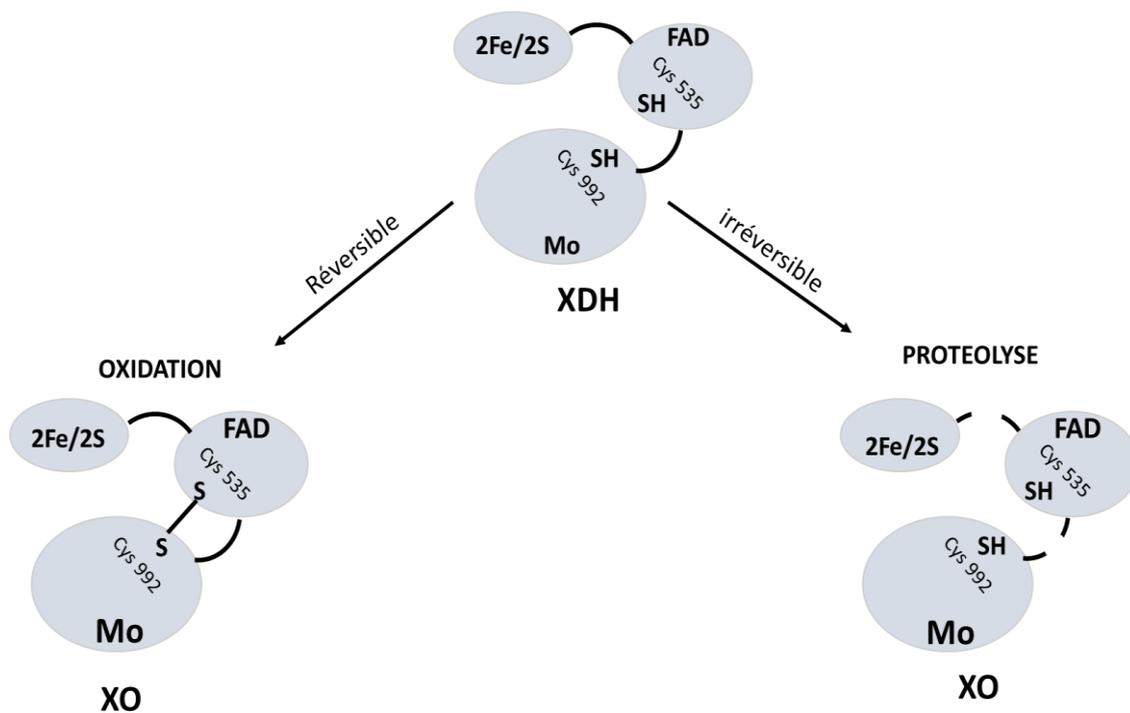


Figure 7 : Conversion de la xanthine déshydrogénase (XDH) en xanthine oxydase (XO) (Martelin, 2004).

3.1. Réaction irréversible

Elle est irréversible car la XDH est traitée par des protéases, notamment la trypsine, ou la procreatine. Ces dernières vont induire des modifications dans un groupe d'acides aminés (Phe 549, Arg 335, Trp 336, Arg 427), ce qui va rompre l'interaction entre l'acide aminé Phe549 et Trp336 (Della Corte *et al.*, 1969 ; Stirpe et Della Corte, 1969), cela va provoquer un changement structural au niveau du site FAD qui deviendra inaccessible au NAD⁺, et il y aura une formation d'un canal facilitant le rapprochement de l'O₂ (Kuwabara *et al.*, 2003).

3.2. Réaction réversible

C'est l'oxydation des groupements sulfhydryl des CYS 535 et CYS 992 (Nishino et Nishino, 1997), à une température de 37° (Stirpe et Della Corte, 1969), et une exposition à des agents sulphydryl (Waud et Rajagoplan, 1976), et dans des conditions anaérobiques (Stirpe et Della Corte, 1969).

Ce mécanisme peut être évitable ou réversible par un traitement au dithioérythritol ou autres composés thiol, contrairement à la conversion protéolytique (Waud et Rajagoplan, 1976).

4. Distribution

La détermination de la distribution la XOR a été compliquée par les résultats incohérents obtenus en utilisant différentes méthodes de détection de la XOR. Les méthodes dépendantes des anticorps, comme l'immunohistochimie, reconnaissent les formes actives et inactives de l'enzyme dans les tissus intacts, tandis que les techniques biochimiques reposent sur la détection de l'activité enzymatique dans les homogénats tissulaires. Cette distinction devient particulièrement importante dans les tissus humains, car une grande partie de la XOR humaine est inactive (Abadeh *et al.*, 1992).

Chez les mammifères, les niveaux les plus élevés d'activité XOR se trouvent dans le foie et l'intestin grêle (Parks et Granger, 1986). La xanthine oxydoréductase a également été identifiée dans d'autres tissus de mammifères, y compris le cœur de bovin (Jarasch *et al.*, 1986 ; De Jong *et al.*, 1990) et le cœur du rat (Muxfeldt et Schaper, 1987 ; De Jong *et al.*, 1990). Une localisation de la XOR a été identifiée dans les cellules endothéliales capillaires bovines en utilisant l'immunohistochimie, et des expériences similaires montrent la présence de la XOR dans les cellules endothéliales humaines (Jarasch *et al.*, 1981 ; Bruder *et al.*, 1984). Une activité de l'enzyme bovine et humaine a été détectée dans divers échantillons

de tissus en utilisant un dosage radio-immunologique ultrasensible (Bruder *et al.*, 1983 ; Jarasch *et al.*, 1986).

Les méthodes de localisation subcellulaire ont démontré la présence de XOR à la fois dans le cytoplasme (Rouquette *et al.*, 1998 ; Frederiks et Vreeling-Sindelarova, 2002) et sur les membranes cellulaires (Rouquette *et al.*, 1998), la liaison à la surface cellulaire étant probablement médiée par les glycosaminoglycanes, notamment l'héparine (Adachi *et al.*, 1993 ; Radi *et al.*, 1997 ; Rouquette *et al.*, 1998). Dans le passé, on a rapporté que la XOR était uniquement cytosolique (Ichikawa *et al.*, 1992), mais récemment, elle a été identifiée par microscopie électronique dans les peroxyosomes des hépatocytes et dans divers organites des cellules de Kupffer et sinusoidales, y compris le réticulum endoplasmique rugueux, les lysosomes et les vésicules endocytiques (Frederiks et Vreeling-Sindelarova, 2002). Ainsi, la localisation subcellulaire de XOR reste controversée et incomplètement décrite.

5. Formes inactives de la XOR

Environ 60 % de la XOR purifiée est inactive, et elle est composée de deux formes (Figure 8). Ces dernières représentent environ 60 % de l'enzyme du lait bovin (Bray, 1975) et plus de 97 % du lait humain (Baghiani *et al.*, 2002 ; 2003). Ces formes ne peuvent pas oxyder les composés qui réagissent au niveau du centre Mo, comme la xanthine et l'hypoxanthine.

5.1. Forme Demolybdo-XOR : présente un manque de molybdopterin (Mo) (Massey et Edmondson, 1970).

5.2. Forme Desulfo-XOR : Le groupement Mo=S essentiel pour l'activité catalytique, est remplacé par Mo=O. Cette forme peut être réactivé et donc convertit en sulfo-XOR *in vitro* par incubation de l'enzyme réduite avec des ions sulfuriques comme le (Na₂S) (Baghiani *et al.*, 2003).

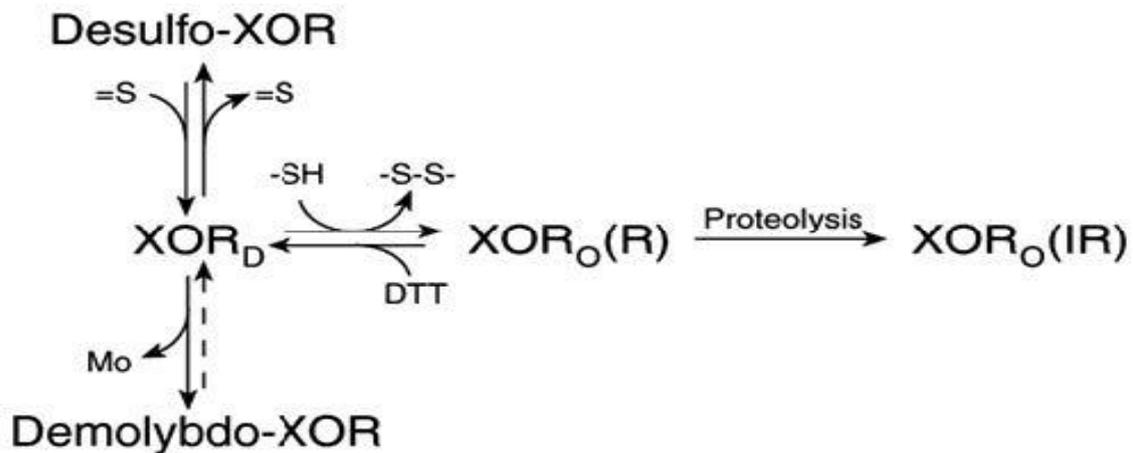


Figure 8 : Formes inactives de la XOR (Harrison,2002).

6. Rôle physiologique

Au cours des dernières années, un intérêt considérable dans la régulation du gène de la XOR a émergé dans un effort pour élucider son rôle physiologique, un certain nombre de résultats significatifs ont été récemment signalés pour élargir notre compréhension du rôle physiologique de cette enzyme. Parmi ces principaux résultats obtenus, La XOR joue un rôle principal dans le catabolisme des purines en acide urique (Bray, 1975) (Figure 1). Ce rôle est lié aux propriétés catalytiques de l'enzyme elle-même, mais elle présente aussi d'autres fonctions plus larges dans la physiologie de l'organisme tels que son rôle dans l'absorption du Fer au niveau de l'intestin et le foie (Topham *et al.*, 1982).

La XOR a des propriétés antimicrobiennes par sa capacité d'inhiber la croissance bactérienne, en présence d'hypoxanthine. L'enzyme est considéré comme un agent de défense en raison de sa capacité de générer les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Le rôle de ces derniers dans la signalisation cellulaire est en général d'un intérêt croissant (Harisson *et al.*, 2002). D'autre part, la XOR du lait humain et bovin inhibe la croissance bactérienne par implication des NO. et ONOO⁻ (nitrite dépendance).

En plus des propriétés antimicrobiennes, une activité antioxydante est attribuée à l'enzyme par le biais de la production de l'urate. La XOR est suggérée d'avoir un rôle dans d'autres processus physiologiques tels que les mécanismes de transduction du signal (Meneshian et Bulkley, 2002).

La XOR est également une source importante de production d'ERO tels que l'O₂•⁻ et le H₂O₂. Ces deux espèces peuvent, à la suite des précurseurs des autres espèces réactives de

l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERN), induire un changement structural des molécules biologiques tels que les protéines, lipides et l'ADN, ou impliquées dans beaucoup de dommages cellulaires et tissulaires.

Les derniers résultats ont révélé que la xanthine oxydase (XO) présente une action anti virale qui empêche la propagation de l'infection, par les dérivées d'acide rétinolique produit de la catalyse de conversion de rétinaldéhyde par la Xanthine Oxydase (Taibi *et al.*, 2001).

Physiologiquement, la XO est impliquée dans plusieurs réactions chimiques telles que l'oxydation des purines, des ptérines, des hétérocycles aromatiques et des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques (Kalra *et al.*, 2007). Ainsi, elle contribue à l'activation et à la désintoxication des composés endogènes et des xénobiotiques.

7. Signalisation cellulaire via la production de l'O₂•-

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité cellulaire antioxydante. Les ERO sont considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme de l'oxygène, et sont impliquées dans de nombreuses pathologies. Ainsi, l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causée par les radicaux libres (RL) centrés sur l'oxygène, serait responsables des phénomènes de vieillissement (Harman *et al.*, 1956).

L'appellation espèces réactives de l'oxygène (ERO) inclut les radicaux libres de l'oxygène (anion superoxyde (O₂•-), radical hydroxyle (OH•) et certains dérivés oxydés non radicalaires tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (Badeau, 2006). Ces espèces sont formées de façon continue dans l'organisme sain, en particulier par fuite d'électrons à partir de la chaîne respiratoire. Elles peuvent également être générées suite à une respiration excessive, un exercice physique ou un stress, ou même à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants : tabac, alcool, amiante... etc. (Aurousseau, 2002).

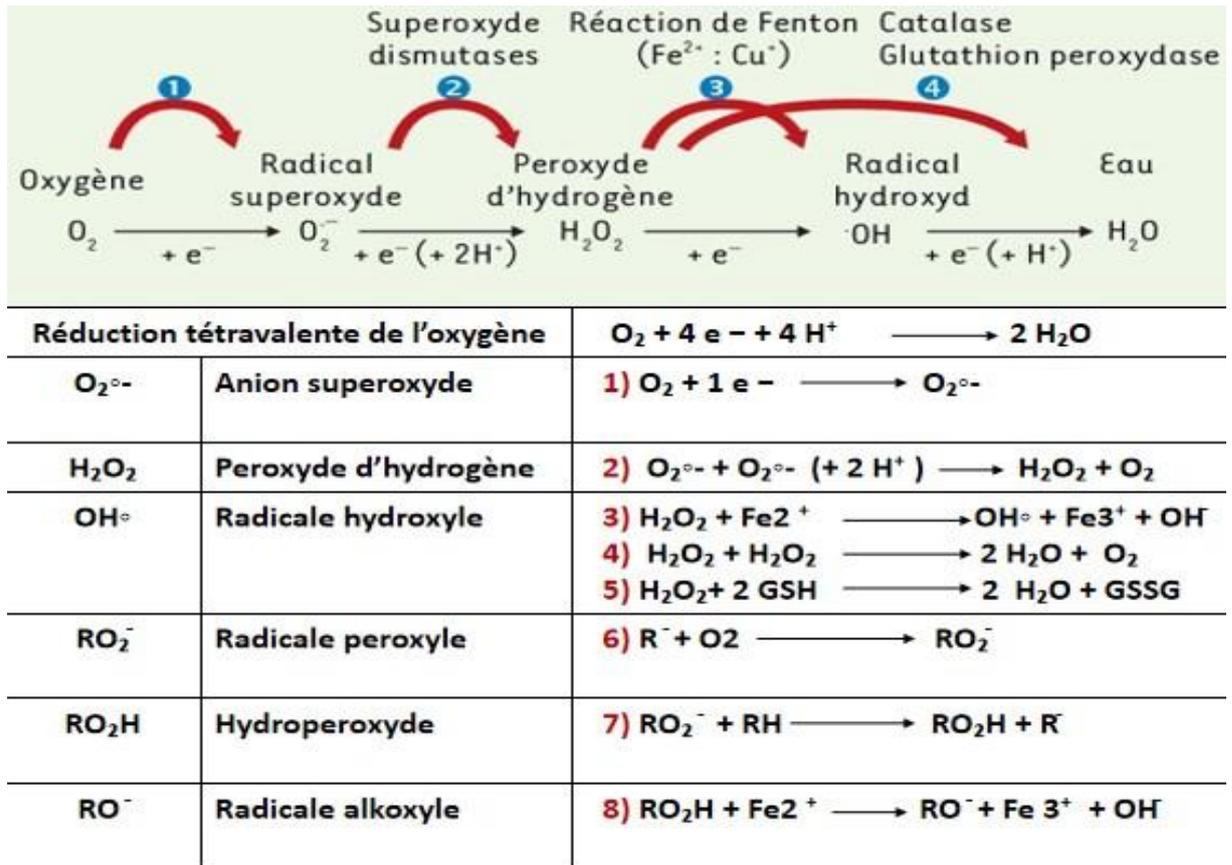


Figure 9 : Origine des espèces réactives de l'oxygène (Camille et Mireille, 2011)

8. Rôle pathologique

8.1. Rôle de la XOR dans l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense contre les invasions externes pouvant conduire de manière incontrôlable à l'apparition de différentes maladies inflammatoires. La XOR impliquée dans la réaction physiologique de l'inflammation, participe également dans son amplification par sa capacité de produire les ERO après son activation par des interférons tels que TNF- α et C5a, qui provoquent la conversion de la XDH en XO (Friedl *et al.*, 1989).

La production élevée de ERO provoque l'activation de facteur de production des cytokines NF-kB, qui régule la production des différentes cytokines comme TNF- α , IL-1, IL-2 et IL-6 (Schreck et Baeuerle, 1991 ; Burdon et Gill, 1993). Les ERO peuvent réagir aussi avec les composants de la membrane cellulaire comme l'acide arachidonique, pour produire des lipides chimioattractants des neutrophiles amplifiant ainsi la réponse inflammatoire.

8.2. Rôle de XOR dans Ischémie/réperfusion

Les ERO produits par la XOR, provoquent des lésions ischémiques (perte de fonction cérébrale ou oculaire) dû au catabolisme de l'ATP pendant l'hypoxie (un manque d'apport en oxygène au niveau des tissus de l'organisme), ce qui conduit à l'augmentation de concentration de l'hypoxanthine (Granger *et al.*, 1981). Pendant cette réaction, l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électron produisant ainsi l' $O_2^{\bullet-}$.

Lorsque la concentration intracellulaire de L'ATP est diminué, un déséquilibre est provoqué dans le gradient ionique de part et d'autre de la membrane plasmique qui va conduire à l'entrée de Ca_{2+} à l'intérieur de la cellule. Ainsi, l'augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca_{2+} provoque l'activation des protéases Ca_{2+} -dépendantes (Granger *et al.*, 1981 ; Cord, 1985) qui catalysent la conversion irréversible de la XDH en XO (Della Corte et Stirpe, 1968 ; Granger *et al.*, 1981 ; Kooij *et al.*, 1992).

Dans la réperfusion, la XO oxyde l'hypoxanthine accumulé en xanthine, et la xanthine en acide urique, et réduit l' O_2 en $O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2 (Hille et Massey, 1981a), cette conversion provoque ainsi une interaction entre ces deux espèces par la réaction de Haber–Weiss et produit le radical hydroxyle, qui va provoquer à la fin des lésions et dommages tissulaire (Huang *et al.*, 2001) (Figure 10).

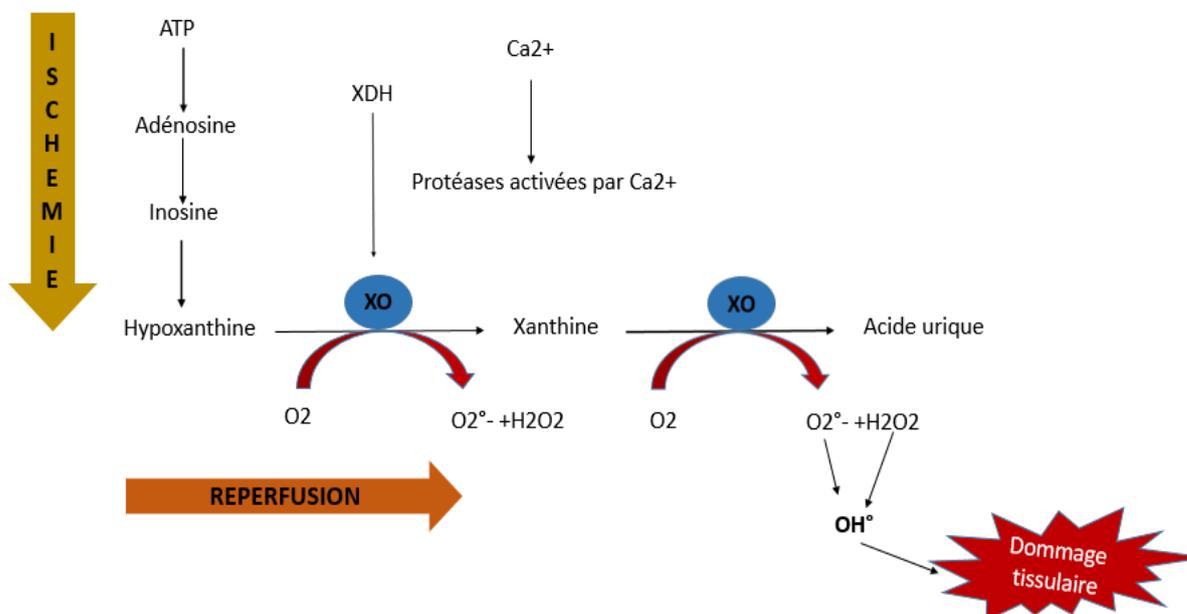


Figure 10 : Mécanisme de génération des ERO par la XOR dans les tissus lors du processus d'ischémie / réperfusion (Granger *et al.*, 1981).

8.3. Rôle de la XO dans le diabète

Les dernières études ont montré qu'il existe une relation entre la XO et le diabète (Suriyajothi *et al.*, 2011). Elles ont montré que la XO est élevée chez les sujets âgés diabétiques et que les radicaux libres produits par cette enzyme sont responsables de cette augmentation, donc on peut dire que la XO peut être utilisée comme un des marqueurs du diabète.

8.4. Rôle de XOR dans les autres maladies

Les ERO produits par la XOR peuvent provoquer plusieurs maladies, notamment la goutte (Squadrito, 2000), qui est définie comme étant une pathologie rhumatismale inflammatoire, affectant surtout les hommes après l'âge de 40 ans. C'est une hyperuricémie dû à une insuffisance rénale dans lesquelles la quantité d'acide urique éliminé diminue, et l'augmentation de l'accumulation de l'acide urique produit par la XOR sous formes de dépôts dans les articulations (Nuki, 2006) et les tissus environnants, des cristaux peuvent aussi se former dans les tissus à l'extérieur des articulations, ce qui engendre également une inflammation douloureuse (Enomoto *et al.*, 2002).

9. Inhibiteurs de la xanthine oxydoréductase

Les inhibiteurs de la XOR sont divisés en deux grandes catégories, des molécules qui sont des analogues des substrats de purines, et les molécules qui n'ont pas de relation structurelle particulière aux substrats physiologiques.

Les deux classes d'inhibiteurs agissent au niveau, ou très près, du site molybdène de l'enzyme, ou au niveau du site actif "cyanolysable" de l'atome de soufre et interfèrent avec la réaction de l'enzyme et les substrats réducteurs (les hydroxypurines) plutôt que de l'oxygène (Hille et Massey, 1981).

9.1. Inhibiteurs analogues de substrats

Ce type d'inhibiteurs analogues de substrats renferme le groupe des pyrazol[3,4-d]pyrimidine, en particulier l'allopurinol (1,5-dihydro-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) et l'oxypurinol (4,6-dihydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidine) (Hille et Massey, 1981a ; Pacher *et al.*, 2006). Ces deux molécules (Figure 11) sont utilisées comme un traitement de la goutte.

L'allopurinol, un inhibiteur qui bloque la reperfusion dans le cœur, les reins, les intestins et le foie, est utilisé comme un médicament cliniquement efficace, bien toléré dans le traitement

de l'hyperuricémie associée à la goutte (Kuntz et Lioté, 2003 ; Rundles *et al.*, 1969 ; Yu et Cutman, 1964). Dans le cœur, il fournit également une protection contre les arythmies induites par la reperfusion (Todd *et al.*, 1987), augmente la capacité de survie en réponse à un choc circulatoire et améliore la fonction et la survie du greffon après la transplantation rénale.

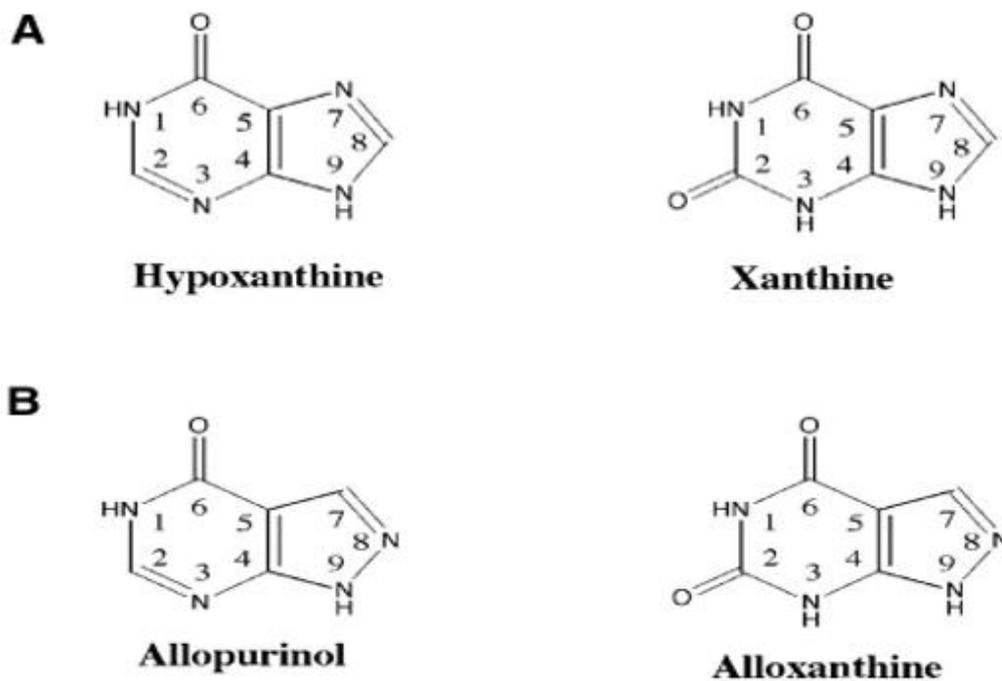


Figure 11 : (A) Structures des substrats puriniques de la XOR, (B) Structures des inhibiteurs de la XOR analogues de substrats (Truglio *et al.*, 2002).

9.2. Autres inhibiteurs de la XOR

Le premier inhibiteur de la xanthine oxydase découvert, était un produit de dégradation de l'acide folique, identifiés comme 2-amino-4-hydroxy-6-formylpteridine, connue sous le nom de 6-pteridylaldehyde. Le pterin aldéhyde diminue le potentiel post-ischémique de l'intestin. (Todd *et al.*, 1987).

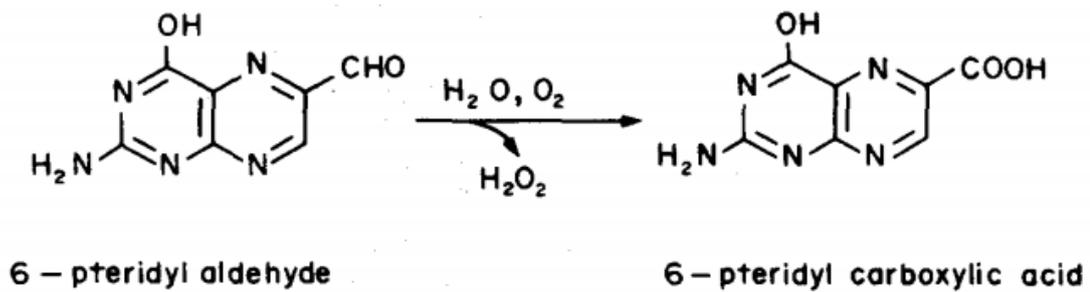


Figure 12 : Mécanisme de 6-pteridylaldehyde

Il existe d'autres inhibiteurs de la XOR tels que : le Cyanide, l'Arsenite, le Méthanol, et le formaldéhyde.

Le cyanure inhibe la XOR en libérant le soufre du site Mo, donnant naissance à la forme désulfo inactive de la XOR (Hille et Massey, 1981b). Alors que l'arsenite interagit avec le molybdène de l'enzyme XOR et bloque le transfert d'électrons du centre molybdène vers les centres Fe²⁺ / S₂ et FAD (Stewart *et al.*, 1984).

- Cyanide

Le Cyanure a été montré la première fois comme un inhibiteur de la xanthine oxydase par Fridovich et Handler (1958). Il inhibe la XOR par la libération des atomes essentiels de soufre comme le sulfocyanate après l'interaction d'enzyme avec le cyanure. La récupération de l'activité de l'enzyme nécessite une incubation avec le Na₂S (Hille et Massey, 1981).

- Méthanol et le formaldéhyde

Le méthanol et le formaldéhyde sont des produits capables de réduire la xanthine oxydase (Hille et Massey, 1981). Le méthanol inhibe la xanthine oxydase lorsqu'elle est incubée en présence de xanthine, mais il est très probable qu'il y est une conversion du méthanol en formaldéhyde avant l'inactivation de l'enzyme (Hille et Massey, 1981).

- Arsenite

Le traitement d'arsénite comme le cyanure, a eu comme conséquence un changement spectral de l'enzyme qui était concordante avec le développement de l'inhibition (Coughlan *et al.*, 1969), les deux sont réciproquement exclusives et tous les deux interagissent avec l'enzyme au niveau du molybdène (Hille et Massey, 1981). Une observation très importante a montré

que l'inactivation par cyanure est irréversible, par contre l'effet de l'arsénite était réversible par dilution (par dialyse).

- Acide urique

La XOR peut être inhibée par son produit, l'acide urique, de manière non compétitive (Tan *et al.*, 1993), et la concentration élevée des ERO diminue par conséquence l'activité de la XOR (Terada *et al.*, 1991).

- Febuxostat

Il existe d'autres inhibiteurs de la XOR synthétiques non puriniques et spécifiques à la XOR. Le (TEI-67202- (3-cyano-4-isobutoxyphényl) -4-méthyl-5-thiazolecarboxylique) connu sous le nom de Febuxostat (figure 13), inhibe sélectivement les deux formes de la XOR mais pas les autres enzymes catalyseurs du métabolisme des purines (Yasuhiro *et al.*, 2005).

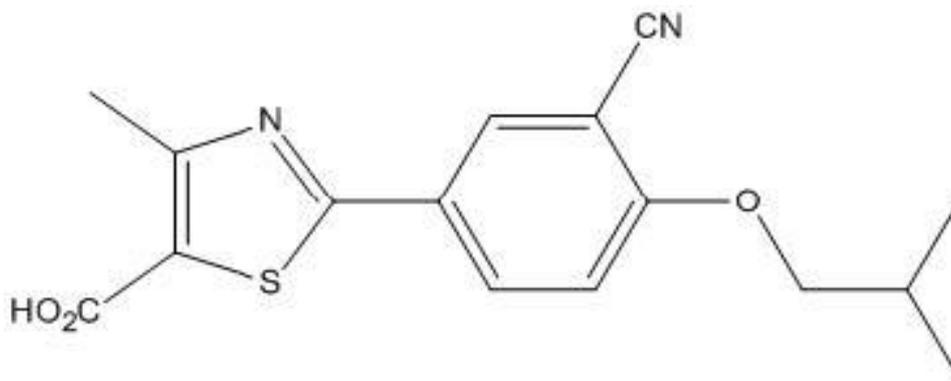


Figure 13 : Structure chimique de febusostat

Le febusostat, commercialisé en France sous le nom d'Adénuric®, présente un effet hypo-uricémiant avec une activité *in vivo* plus grande et durable comparable à celle de l'allopurinol. Il réduit le taux d'acide urique sérique avec une inhibition de la xanthine oxydoréductase de type mixte (Osada *et al.*, 1993).

À l'inverse de l'allopurinol, le febusostat n'est pas un analogue des purines, c'est un inhibiteur beaucoup plus sélectif. Cette différence dans l'inhibition pourrait expliquer la plus grande puissance observée et la plus durable activité hypo-uricémiante du febusostat chez les animaux et les humains (Takano *et al.*, 2004).

9.3. Inhibiteurs naturels

Les molécules et les substances naturelles présentes chez les plantes et la vie végétale sont déjà réservées dans le spectre groupe des inhibiteurs de la XOR, tels que les folates, polyphénols.

- Folates

Les folates (acide folique) et le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) antagoniste de l'acide folique (Figure 14), sont des inhibiteurs compétitifs de la xanthine oxydase, et présentent un constant d'inhibition (IC) inférieur à celle de l'allopurinol (Lewis *et al.*, 1984).

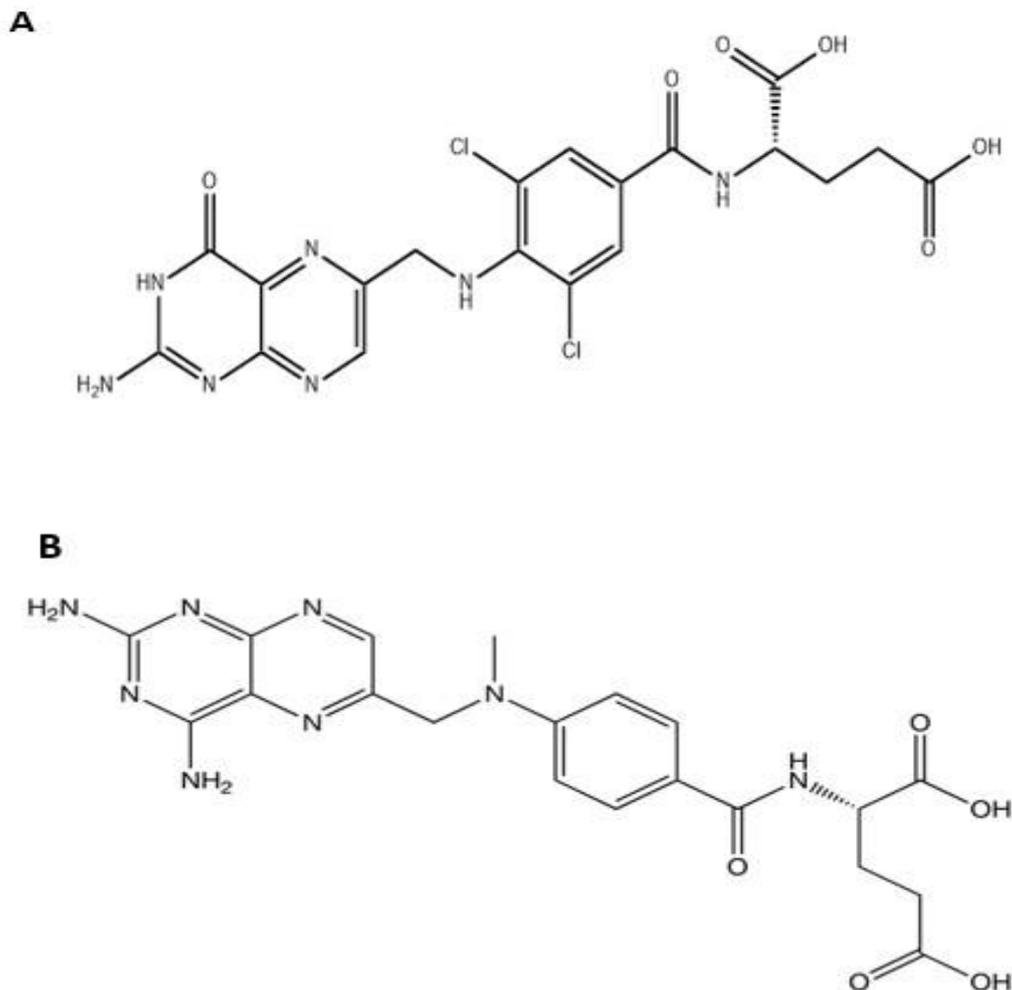


Figure 14 : Structure de l'acide folique (A) et le méthotrexate (B)

- Polyphénols

Une étude menée sur 26 espèces chimiques extraites de 18 familles de plantes utilisées comme un traitement contre la goutte (Owen *et al.*, 1999), a montré qu'il existe une corrélation entre l'activité inhibitrice de ces plantes et leur teneur en polyphénols et en tanins.

- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des inhibiteurs naturels de la XOR (Lin *et al.*, 2002). Cette famille de composée agit sur l'activité de la xanthine oxydase en inhibant à la fois la production de l'acide urique et celle du radical superoxyde (Hanaski *et al.*, 1994). Ces résultats sont confirmés à la suite par établissement d'une relation entre la structure chimique de ces composés et leur pouvoir inhibiteur (Cos *et al.*, 1998).

Des études menées sur l'inhibition de la XO par les flavonoïdes ont montré théoriquement l'existence de similarités structurales entre le cycle A des flavonoïdes et le noyau purinique de l'hypoxanthine et la xanthine (Rastelli *et al.*, 1997).

- Colchicine

Une molécule isolée du bulbe et des graines du colchique (figure 15), c'est une substance contre le rhumatisme musculaire articulaire, incapable de réduire le taux élevé d'acide urique (Mérat *et al.*, 1837), par conséquent elle est efficace dans le traitement de l'inflammation goutteuse.

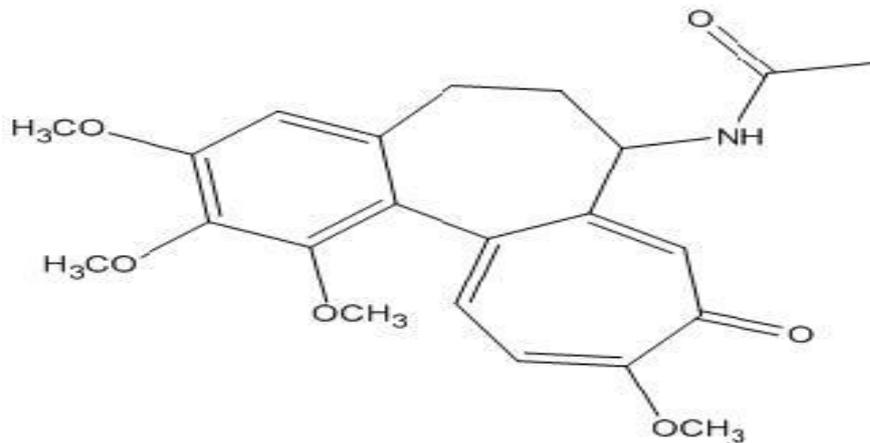


Figure 15 : Présentation du plante et structure du colchique

Un autre hypo-uricémiant appelé probénécide (figure 16), était mis au point comme un inhibiteur de la XO par Gutmen et coll en 1951, son mécanisme d'inhibition est basé sur l'inhibition de la réabsorption tubulaire des urates (Gutman *et al.*,1951).

Cependant, pour avoir des résultats meilleurs, les recherches sont dirigées vers l'inhibition de l'activité de la xanthine oxydase.

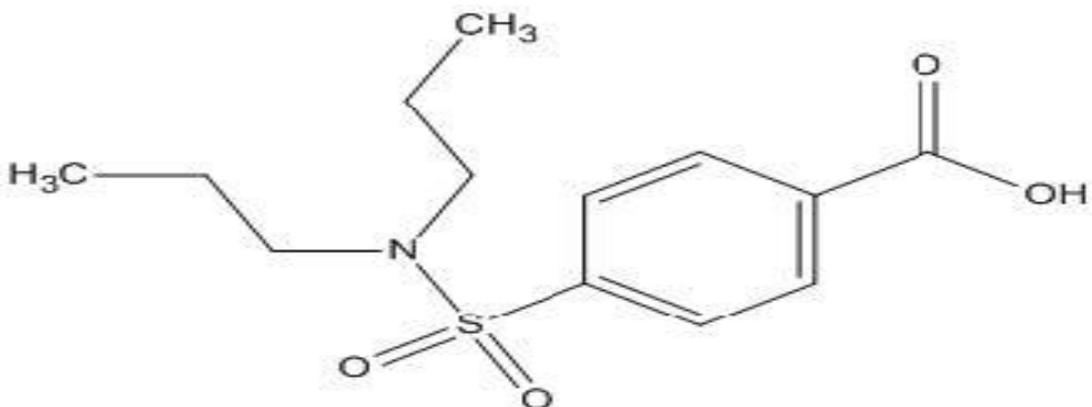


Figure 16 : Structure du probénécide

CHAPITRE II

PATHOLOGIES HUMAINES

(HEPATIQUES, CARDIOVASCULAIRES

ET LE DIABETE)

1. Pathologies hépatiques

Le foie est un organe plein volumineux comparant aux autres organes (figure 17). Il est impliqué dans plus de 300 fonctions vitales, notamment la transformation des aliments en matières premières utilisables par les cellules, neutralisation des substances dangereuses, production d'enzymes et d'hormones...etc (Angier, 2017).

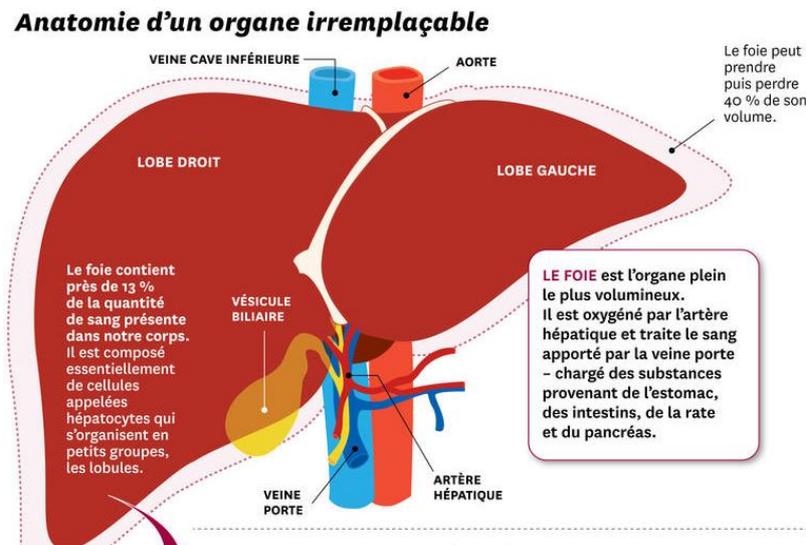


Figure17 : Représentation schématique du foie (Angier, 2017).

Cependant, il existe plusieurs types de pathologies pouvant toucher cet organe, nous citons :

1.1 Hépatites virales

L'hépatite est définie comme une inflammation du foie qui peut résulter de diverses causes telles qu'une forte consommation d'alcool, une maladie auto-immune, des médicaments ou des toxines. Cependant, la cause la plus fréquente de l'hépatite est due à une infection virale et est appelée hépatite virale. Les types d'hépatite virale les plus courants sont l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C. Les autres types d'hépatite virale sont l'hépatite D et l'hépatite E et sont moins fréquemment rencontrés.

Selon l'étiologie de l'hépatite, la gravité peut aller d'une maladie légère à une maladie grave nécessitant une transplantation du foie. L'hépatite peut être classée en aiguë et chronique en fonction de la durée de l'inflammation ou de l'atteinte du foie. Si l'inflammation du foie dure moins de 6 mois, on parle d'hépatite aiguë et si elle dure plus de 6 mois, on parle d'hépatite chronique. L'hépatite aiguë se résout généralement d'elle-même mais peut provoquer une insuffisance hépatique fulminante selon l'étiologie. En revanche, l'hépatite chronique peut provoquer des lésions hépatiques, notamment une fibrose hépatique, une cirrhose, un carcinome

hépatocellulaire et des caractéristiques d'hypertension portale, entraînant une morbidité et une mortalité importantes (Mehta et Reddivari, 2020).

1.1.1. Physiopathologie

Lorsqu'un virus pénètre par le sang ou par le système entérique, il finit par atteindre le foie où il pénètre dans les hépatocytes, se réplique et élimine les virions. La réplication se fait soit par traduction directe de l'ARN viral, soit par transcription inverse de l'ADN viral (Dubuisson et Cosset, 2014). Les lésions hépatocytaires peuvent être aiguës et autolimitées ou insidieuses et chroniques. Le mécanisme de l'atteinte hépatocyttaire est médié par la réponse immunitaire de l'hôte aux antigènes viraux exprimés par les hépatocytes infectés et non par les effets cytopathiques des virus eux-mêmes (Nakamoto et Kaneko, 2003). La progression vers l'infection chronique observée avec le VHB et le VHC est associée à l'atténuation des cellules T spécifiques du virus. Des études ont montré que l'épuisement de ces cellules T spécifiques du virus entraîne une incapacité à éliminer les virus, ce qui permet aux virus de demeurer de façon chronique dans les hépatocytes de l'hôte (Rehermann, 2013).

1.1.2. Symptômes et signes cliniques

Les signes et symptômes cliniques des individus infectés par une hépatite virale, diffèrent d'un patient à un autre, mais également d'un virus à un autre. Certains peuvent être asymptomatiques durant toute la période d'infection, ou peu symptomatiques. Mais un petit nombre de patients peuvent présenter une insuffisance hépatique fulminante d'apparition rapide. De façon générale, il existe 4 phases par lesquelles passent les personnes atteintes d'hépatites virales (Mehta et Reddivari, 2020) :

- Phase 1 (phase d'incubation) : Les patients sont généralement asymptomatiques dans cette phase, et les études de laboratoire sont positives pour les marqueurs de l'hépatite.
- Phase 2 (phase prodromique) : Les patients de cette phase présentent généralement une anorexie, des nausées, des vomissements, un malaise, un prurit, une urticaire, des arthralgies et une fatigue. Souvent, ces patients sont diagnostiqués à tort comme ayant une gastro-entérite ou une infection virale.
- Phase 3 (phase ictérique) : Les patients de cette phase présentent une urine de couleur foncée et des selles de couleur pâle. Certains patients développent une jaunisse et des douleurs dans le quadrant supérieur droit avec une hypertrophie du foie.
- Phase 4 (phase de convalescence) : Les patients commencent généralement à remarquer la disparition des symptômes et les analyses de laboratoire montrent que les enzymes hépatiques reviennent à des niveaux normaux.

a) Hépatite A

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHA vont de l'infection asymptomatique à l'insuffisance hépatique aiguë, mais elles n'évoluent pas vers une hépatite chronique. Le développement de l'hépatite symptomatique est lié à l'âge du patient. Relativement peu d'enfants de moins de 6 ans (<30%) présentent des symptômes d'hépatite, alors que la majorité des adultes (>70%) développent des symptômes qui persistent pendant 2-8 semaines (Figure 18) (Armstrong et Bell, 2002). A l'examen physique, une hépatomégalie (78%) et un ictère (40%-80%) sont fréquemment détectés (Koff, 1992 ; Khan *et al.*,2012). Plus rarement, les patients peuvent présenter des signes et symptômes extra-hépatiques de la maladie, notamment une splénomégalie, une éruption cutanée et des arthralgies.

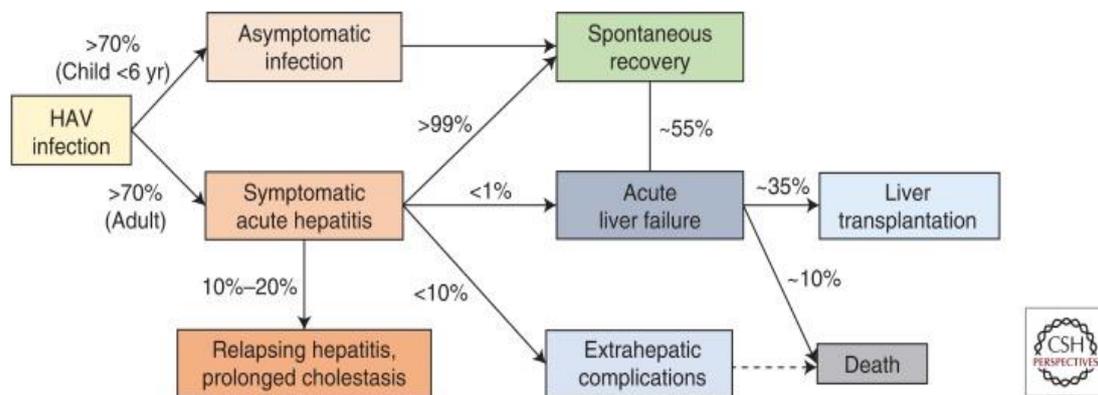


Figure 18 : Résultats cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) (Eui-Cheol Shin et Sook-HyangJeong, 2018).

b) Hépatite B

Les patients infectés par le virus de l'hépatite B entrent dans la phase prodromique après la période d'incubation et présentent des symptômes cliniques initiaux comme l'anorexie, malaise et fatigue. Certains patients peuvent ressentir une douleur du quadrant supérieur droit due à une inflammation hépatique. Un petit pourcentage de patients présente de la fièvre, des arthralgies ou des éruptions cutanées. Lorsque ces patients passent à la phase ictérique, ils développent une jaunisse et une hépatomégalie douloureuse, des urines de couleur foncée et des selles de couleur pâle. Après la phase ictérique, l'évolution clinique peut être variable : certains patients voient leurs symptômes s'améliorer rapidement, tandis que d'autres développent une maladie prolongée avec une résolution lente et des poussées périodiques, et dans ce cas l'hépatite passera d'une infection aiguë à une infection chronique (figure 19).

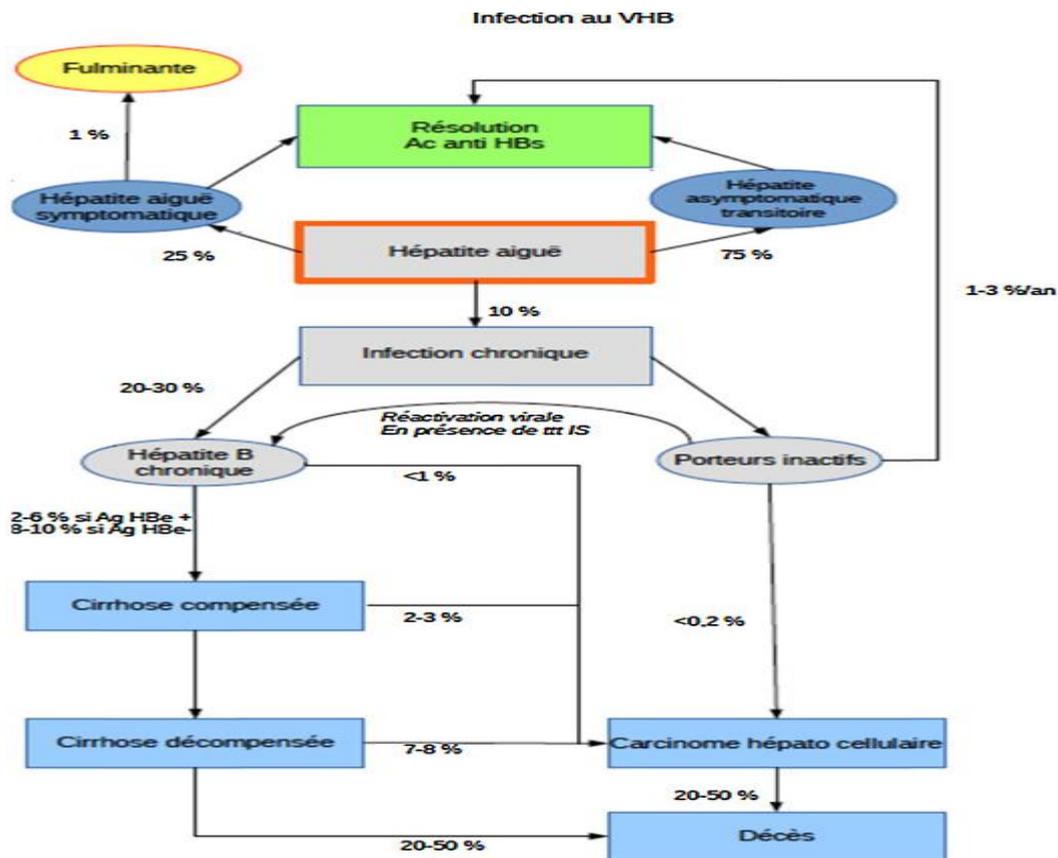


Figure 19 : Evolution de l'infection par le VHB (Jaillais *et al.*, 2017)

c) Hépatite C

Après la période d'incubation, les symptômes de l'infection par le virus VHC sont assez similaires à ceux de l'infection par VHB durant la phase aiguë, notamment l'anorexie, malaise, fatigue...etc. Toutefois, 80 % des patients restent asymptomatiques et ne développent pas de jaunisse (Mehta et Reddivari, 2020).

Dix à vingt pour cent des personnes infectées par le VHC et atteintes de cirrhose connaîtront une décompensation clinique dans les cinq ans, comme en témoigne l'apparition d'une hypertension portale, de varices œsophagiennes, d'ascite, de coagulopathie, d'encéphalopathie ou de carcinome hépatocellulaire. À ce stade, ils pourraient présenter des signes physiques indiquant les stigmates d'une maladie hépatique chronique, avec des angiomes en araignée, un érythème palmaire, un astérisis, une anasarque et un thrill liquidien.

L'examen physique peut révéler des signes de maladie hépatique en phase terminale, à savoir : Une fonte des muscles temporaux, une cyanose, un ictère, une hypertrophie de la glande parotide, érythème palmaire, astérisis, hernie discale, Gynécomastie, petits testicules, Œdème

de la cheville, nævus en araignée, pétéchie, faible pilosité, hernie para ombilicale, hépatosplénomégalie (Basit *et al.*, 2021).

d) Hépatite D

L'infection par le virus D se fait qu'en présence d'un autre virus d'hépatite qui est le VHB, on parle ainsi d'une co-infection du VHD et VHB, ou d'une surinfection d'un porteur de VHB (Farci et Niro, 2012).

La majorité des patients qui ont une infection simultanée par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite D ont une infection autolimitée. Les symptômes sont similaires à ceux de l'infection aiguë par l'hépatite B. Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B qui développent une surinfection par le virus de l'hépatite D ont tendance à avoir une hépatite aiguë plus sévère, et la majorité de ces patients finissent par développer une infection chronique par le virus de l'hépatite D (Farci et Niro, 2012).

e) Hépatite E

Les patients atteints d'une infection aiguë par le virus de l'hépatite E développent une maladie aiguë autolimitée similaire à l'infection par le virus de l'hépatite A avec une présentation aiguë autolimitée et symptomatique dont la gravité varie des cas subcliniques aux cas fulminants. L'insuffisance hépatique fulminante est rare, mais les femmes enceintes atteintes d'hépatite E ont un taux de mortalité plus élevé.

La période d'incubation varie de 2 semaines à 2 mois avec une moyenne de 40 jours, et la virémie est transitoire, survenant principalement pendant la phase prodromique, et disparaît à l'apparition des symptômes cliniques. L'excrétion fécale du virus commence quelques jours (5 jours en moyenne) avant l'ictère et ralentit à l'apparition de l'ictère dans les 2 à 3 semaines.

Cependant, le taux de pathogénèse dépend de plusieurs facteurs viraux, notamment les souches du VHE (géotypes et sous-types), la charge virale...etc. la réponse immunitaire de l'hôte peut également jouer un rôle important (Pérez-Gracia *et al.*, 2015).

1.1.3. Diagnostic spécifique des hépatites

a) Hépatite A

Le test standard pour diagnostiquer une infection aiguë par le virus de l'hépatite A est la présence d'anticorps de type immunoglobuline M (IgM) dirigés contre le virus de l'hépatite A. Les anticorps IgM disparaissent quelques mois après l'infection aiguë. Aux stades ultérieurs de

l'infection, des anticorps de type immunoglobuline G (IgG) contre le virus de l'hépatite A sont détectés. Toutefois, la présence d'anticorps IgG contre le virus de l'hépatite A signifie uniquement que le patient a été infecté par le virus de l'hépatite A dans le passé, il y a 2 mois ou plusieurs décennies. La présence d'anticorps IgG contre le virus de l'hépatite A n'est pas synonyme d'infection aiguë et la plupart des patients qui ont des anticorps IgG contre le virus de l'hépatite A sont immunisés à vie contre l'infection par le virus de l'hépatite A (Matheny *et al.*, 2012).

b) Hépatite B

Le bilan de l'infection par le virus de l'hépatite B se divise en bilan de l'infection aiguë et de l'infection chronique (Song et Kim, 2016).

- Infection aiguë

Chez les patients qui présentent une infection aiguë par le virus de l'hépatite B, le premier marqueur sérique à apparaître est l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs). Cet antigène signifie que les patients ont le virus de l'hépatite B dans le sang, mais il n'indique pas une infection aiguë ou chronique en l'absence de symptômes.

Lorsque le patient présente des symptômes d'hépatite aiguë, la présence de l'AgHBs suggère fortement une infection aiguë par le virus de l'hépatite B, mais elle n'exclut pas non plus une infection chronique par le virus de l'hépatite B avec une surinfection aiguë par un autre type de virus de l'hépatite. L'AgHBs disparaît environ six mois après l'infection aiguë chez les patients qui éliminent le virus de l'hépatite B, mais s'il reste présent plus de six mois, il indique une infection chronique.

Le premier anticorps à apparaître est l'immunoglobuline M (IgM) de l'antigène de la nucléocapside de l'hépatite B (AgHBc). La présence d'IgM anti-HBc signifie également que les patients ont une infection aiguë par le virus de l'hépatite B et est nécessaire pour poser le diagnostic. Une fois que l'IgM anti-HBc disparaît en quelques semaines, on détecte l'IgG anti-HBc, qui reste généralement présent à vie.

- Infection chronique

Les patients qui ont une infection chronique par l'hépatite B peuvent avoir un AgHBs positif toute leur vie. Ces patients peuvent être des porteurs inactifs du virus de l'hépatite B ou avoir une hépatite chronique active. Tous les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ont la présence d'anti-HBc. L'Ag HBe peut être présent ou non, mais s'il est

présent chez les patients atteints d'hépatite chronique active, il peut indiquer une réplication virale. De même, l'ADN du virus de l'hépatite B peut être présent ou non, mais des taux élevés indiquent une hépatite chronique active. Les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B présentent généralement une absence d'anti-HBs, mais la présence d'anti-HBs avec un AgHBs positif chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B signifie que l'anticorps n'a pas réussi à induire la clairance virale.

c) Hépatite C

L'infection par le virus de l'hépatite C peut être confirmée par la présence d'anticorps contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC). Ces tests peuvent détecter les anticorps dans les 4 à 10 semaines suivant l'infection et sont assez sensibles et spécifiques. L'anti-VHC peut rester négatif pendant quelques mois après une infection aiguë par le virus de l'hépatite C, mais une fois qu'il apparaît dans le sang, il reste présent à vie.

Après que les patients ont une sérologie positive pour l'hépatite C, le test de l'ARN du virus de l'hépatite C peut fournir une confirmation. Il s'agit du test le plus spécifique pour l'infection par le virus de l'hépatite C et il peut détecter une infection aiguë avant même le développement des anticorps. Il est également utile pour confirmer les cas faussement positifs, les cas séronégatifs et les cas où une transmission périnatale a eu lieu. Elle peut également fournir des informations sur la charge virale, le génotype du virus de l'hépatite C, prédire la réponse au traitement par interféron, ce qui peut aider les prestataires de soins à déterminer la durée et la dose de l'interféron ainsi qu'à évaluer la probabilité de rechute après le traitement.

La biopsie du foie est un test diagnostique important, en particulier chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Elle peut aider à confirmer le diagnostic, à exclure d'autres maladies et à permettre une évaluation fiable de la gravité de la maladie, y compris la gravité de la fibrose hépatique. La connaissance du degré de fibrose hépatique peut aider les prestataires de soins à prendre des décisions quant à l'instauration ou non d'un traitement antiviral (Gupta et *al.*, 2014 ; Wilder et Patel, 2014).

d) Hépatite D

L'infection par le virus de l'hépatite D est diagnostiquée par la recherche d'anticorps de type immunoglobuline M (IgM) et immunoglobuline G (IgG) contre le virus de l'hépatite D (anti-VHD). Les anticorps IgM contre l'antigène de la nucléocapside de l'hépatite B (anti-HBc) doivent être vérifiés afin de différencier une coinfection, où les patients présentent un test positif

pour les IgM anti-HBc, d'une surinfection, où les patients présentent un test négatif pour les IgM anti-HBc. Le test de l'ARN du virus de l'hépatite D peut être effectué mais n'est pas réalisé de manière systématique (Safaie *et al.*, 2018).

e) Hépatite E

L'infection par le virus de l'hépatite E est diagnostiquée en vérifiant la présence d'immunoglobulines M (IgM) et d'immunoglobulines G (IgG) contre le virus de l'hépatite E (anti-VHE). L'ARN du virus de l'hépatite E peut également être vérifié dans le sérum et les selles des patients infectés (Aggarwal, 2013).

1.2. Hépatites médicamenteuses

Le médicament est utilisé pour un effet curatif, administré par plusieurs voies (particulièrement par Os). Il doit être métabolisé au niveau du foie passant par les réactions de la phase I (le cytochrome P450 et ses isoenzymes) (Meeks *et al.*, 1991), et également par les réactions de la phase II (Meeks *et al.*, 1991 ; Berry *et al.*, 2000).

L'hépatotoxicité induite par les médicaments constitue un problème majeur de santé dans le monde du fait de leur diversité et de leur mécanisme.

La fréquence des lésions hépatiques médicamenteuses dépend de la consommation globale des médicaments et les différents facteurs physiologiques. Leur fréquence est relativement élevée dans les pays industrialisés, mais reste faible dans les pays en voie de développement.

Tableau 3 : Facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuses (Brind,2002).

Facteurs	Médicaments
Age>60 ans	Isoniazide, nitrofurantoine
Enfant	Acide valproïque, salicylates
Sexe : - Femme - Homme	-Méthyl dopa, nitrofurantoine. -flucloxacillineAzathioprine, co-amoxiclav
Obésité	Halothane
Jeune/Malnutrition	Paracétamol
Grossesse	Paracétamol et tétracycline
Obésité et diabète	Médicaments responsables de stéatohépatie
Infection HIV	Co-trimoxazole et sulfonamides
Consommation chronique d'alcool	Paracétamol et méthotrexate
-Inhibiteurs enzymatique -Inducteurs enzymatique	- Rifampicine et isoniazide -OEstrogènes

1.2.1. Types d'atteintes hépatiques

Les médicaments déterminent presque tous les types de lésions hépatiques, est mènent à des syndromes aigus ou chroniques (tableau4). Les plus fréquentes sont les hépatites cytolytiques aiguës, caractérisées par une nécrose des hépatocytes. Les hépatites aiguës cholestatiques, moins fréquentes, sont caractérisées par une cholestase due à un dysfonctionnement des hépatocytes ou à des lésions des voies biliaires intra-hépatiques ; elles peuvent être suivies d'une cholestase pouvant durer quelques mois ou quelques années (Larry *et al.*,1986), ou une combinaison des deux.

Par ailleurs, parmi les atteintes hépatiques chroniques, on trouve les hépatites chroniques entraînant une stéatose hépatique voire une cirrhose (Viala et Botta,2005).

Tableau 4 : Principales hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de Causes (Galvani *et al.*,2008 ; Lochiot et Grima,2004).

Domage	Exemple médicament	Pathologie
Hépatopathie aigues		
Lésions hépatocellulaire aigues		
-Nécrose toxique	Acétaminophène	-Dommages membranaires ; liés à la dose.
-Stéatose	Tétracycline	-Surcharge en graisse dans les hépatocytes.
-Cholestase -Inflammation	Ajmaline	-Jaunisse obstructive ; inflammation périportale et cholestase.
-Pure	Stéroïdes anabolisants	-Jaunisse obstructive ; sans inflammation.
-Mixte	Sulindac	-Jaunisse obstructive ou hépatite.
Hépatopathie chronique	Exemple	Pathologie
-Hépatite chronique	Méthylropa	-Idiosyncrasie
-Cholestase chronique	Chlorpromazine	-Inconnue, rare
- Stéatose chronique	Asparaginase	-Stéatose alcoolique le plus souvent
-Fibrose/cirrhose	-Méthotrexate	-Liée à la dose ; dommages métaboliques toxiques insidieux
-Tumeurs : néoplasmes	Contraceptifs oraux	-Inconnue

1.3.Hépatite alcoolique

En 2016, l'usage nocif de l'alcool a entraîné environ 3 millions de décès dans le monde, la mortalité liée à l'alcool est supérieure à celle attribuée à d'autres maladies telles que la tuberculose, le VIH ou le diabète (OMS, 2018).

Donc la consommation de l'alcool peut provoquer, après son absorption au niveau du tube digestif et être métabolisé dans le foie, plusieurs pathologies hépatiques. La gravité de ces dernières dépend de la quantité (volume et la durée) de l'alcool consommé, qui va conduire à des problèmes plus graves allant de la stéatose à la cirrhose, en passant par des états aigus tels que l'hépatite alcoolique aiguë (Figure20) (singal *et al.*,2018).

Certains gros buveurs peuvent développer une cirrhose sans avoir d'abord eu une hépatite alcoolique. D'autres peuvent avoir une hépatite alcoolique mais ne jamais présenter de symptômes (O'Shea *et al.*, 2010 ; Choi Runyon., 2012).

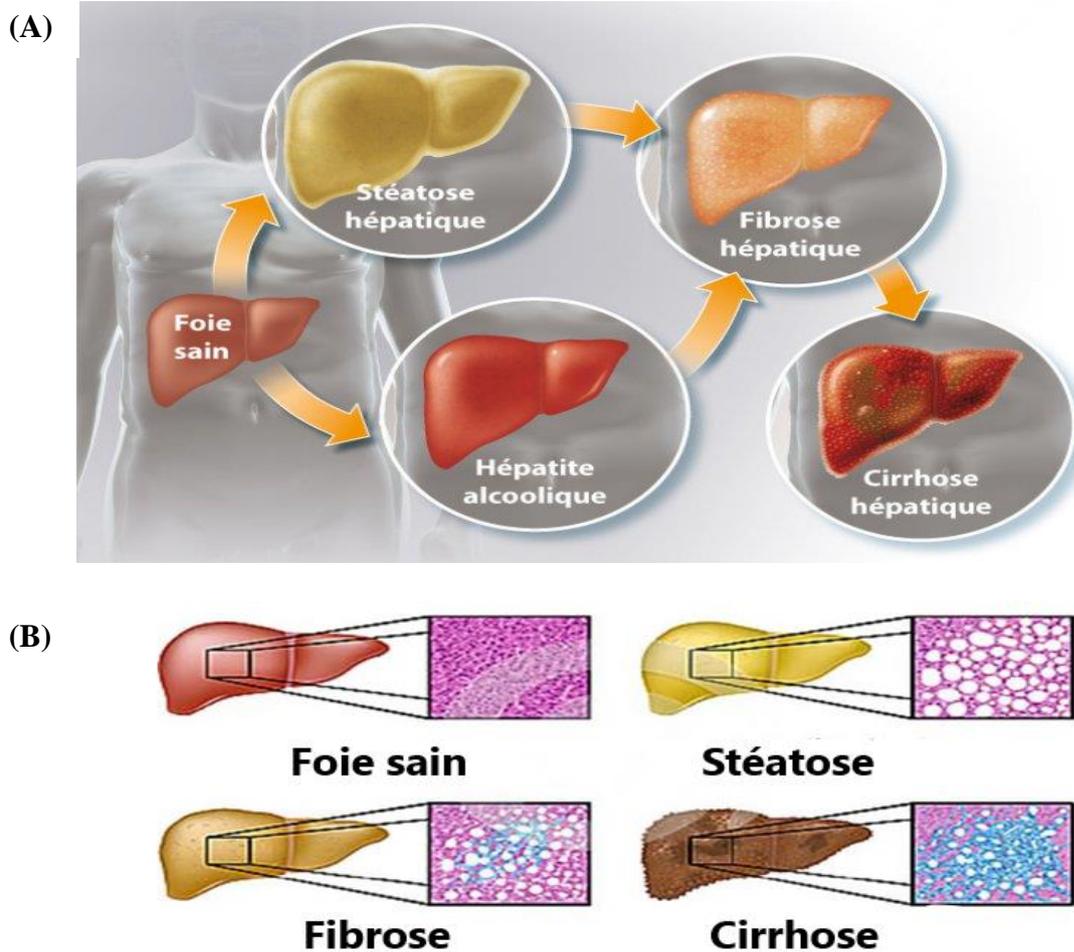


Figure 20 : Evolution de la maladie alcoolique du foie(A) et les différents aspects histologiques(B)
(Dreamstime, 2016).

L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie, essentiellement par le biais de métabolites réactifs produits par le cytochrome P4502E1 et par l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, mais également à cause de la production d'acétaldéhyde (Mathurin *et al.*, 2011). L'ensemble de mécanismes impliqués dans la toxicité par l'alcool sont illustrés dans la Figure 21.

Tableau 5 : Présentation des pathologies alcoolique du foie

Pathologie	Stéatose alcoolique	Fibrose	Cirrhose alcoolique
	Une légère hépatite ou maladie du foie gras	La destruction des cellules du foie par les agressions chronique conduira à une inflammation. Ce processus aboutit à la formation d'un tissu cicatriciel appelé fibrose.	Maladie hépatique chronique constitue le dernier stade de plusieurs maladies du foie caractérisée par formation de tissu fibreux (fibrose) ou par des lésions hépatiques (Tsochatzis <i>et al.</i> ,2014),
Causes	Consommation excessive de l'alcool, prise des médicaments(corticoïdes) diabète, obésité...	D'origine alcoolique, virale, parasitaire, biliaire ...etc	Consommation d'alcool, sachant que Les modifications oxydatives des macromolécules cibles favorisent la progression vers la cirrhose alcoolique du foie (Ratna et Mandrekar,2017)
Symptômes	Asymptomatique peut être accompagnée de nausée, fatigue, vomissement.	Asymptomatique	Ictère, jaunisse, hépatomégalie ...etc
Complication	La progression vers une pathologie plus sévère (Bedossa et Callard, 1995).	Une cicatrisation sévère peut provoquer une cirrhose. La fibrose peut provoquer une cholestase (Lefkowitz,2005).	Hypertension portale (HTP), encéphalopathie hépatique (EH), infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire.
Diagnostic	ASAT et ALAT, GGT+/- augmentent Test d'imagerie du foie Une biopsie du foie	Le Fibrotest : a2-macroglobuline, GGT, bilirubine, ApoA1, et haptoglobine ainsi que le sexe et l'âge. Des examens d'imagerie tels que l'échographie	ASAT/ ALAT, PAL Normales ou modérément élevées, Augmentation polyclonale des immunoglobulines, et albumine sérique diminue. Des tests hépatiques ou échographie. (Sobersky et Mony, 2014).

2. Pathologies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans le monde. Elles regroupent l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins (OMS,2017) :

- Le cœur, aussi appelé une pompe, est un organe creux et musculaire. Il se situe dans la cage thoracique, entre les poumons et se repose sur le diaphragme (Figure 22). Le rôle de cet organe est d'assurer une bonne circulation du sang dans le corps grâce à ces contractions (Magnin,2017).

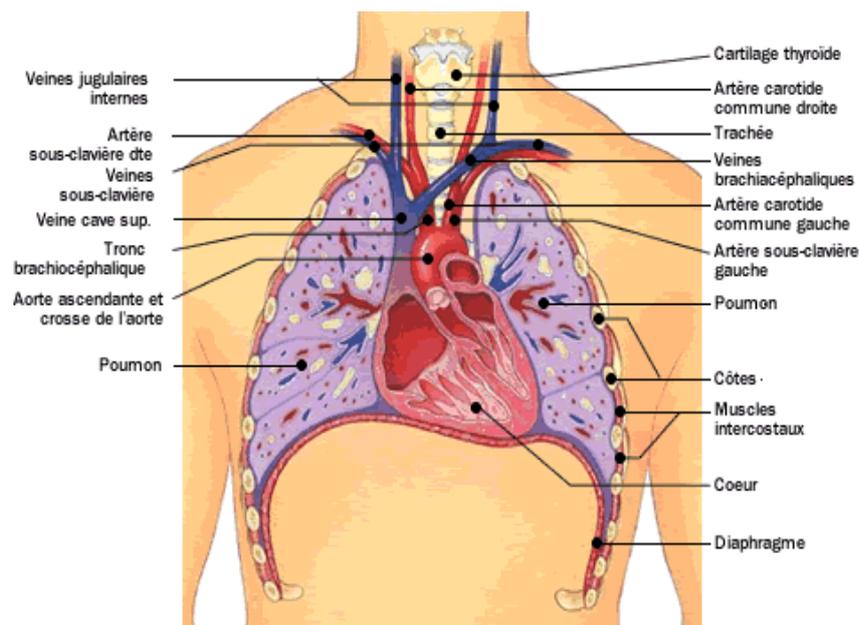


Figure 22 : Cage thoracique (Cardenas,2014)

- Les vaisseaux sanguins, organes de la circulation sanguine et du système cardiovasculaire (Figure 23), forment un circuit par lequel traverse le sang afin d'atteindre les autres organes du corps (Nicard,2016).

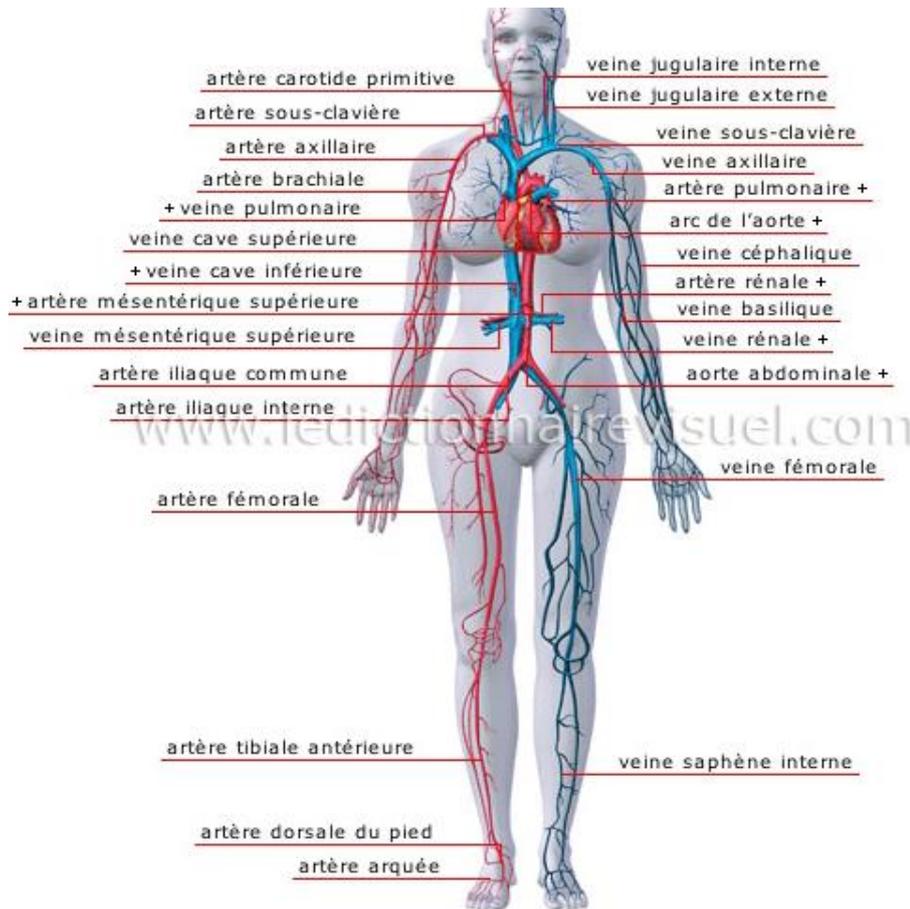


Figure23 : Principales veines et artères (Site : dictionnaire visuel, la référence visuelle)

2.1. Types de maladies cardiovasculaires

2.1.1. Cardiopathies coronariennes

C'est l'épaississement de la paroi des artères coronaire qui alimentent le muscle cardiaque en sang. Cet épaississement est appelé athérosclérose, et est causé par le développement des lésions dans la paroi artérielle. Cela peut restreindre l'apport de sang au muscle cardiaque (myocarde), et peut se manifester par une douleur thoracique à l'effort (angine de poitrine), ou un essoufflement à l'effort (Frayn,2005).

2.1.2. Maladies vasculaires cérébrales

Elles impliquent une interruption de l'irrigation sanguine d'une partie du cerveau et peuvent entraîner un AVC ou un accident ischémique transitoire. Cette perte d'irrigation en sang peut être une cause d'une lésion irréversible du tissu cérébral. L'obstruction résulte le plus souvent du processus de thromboembolie, où un caillot sanguin se forme ailleurs (notamment dans le cœur ou l'artère carotide), et par la suite se déloge et obstrue une artère du cerveau (Frayn,2005).

2.1.3. Artériopathies périphériques

La maladie vasculaire périphérique (MVP) implique des plaques d'athérome qui rétrécissent les artères alimentant d'autres régions que le myocarde et le cerveau. Une forme courante implique un rétrécissement des artères irriguant les jambes. Il peut en résulter des douleurs à l'effort. Dans les cas les plus graves, l'altération de l'apport sanguin entraîne la mort des tissus des jambes, ce qui nécessite une amputation (Frayn, 2005).

2.1.4. Cardiopathies rhumatismales

Les cardiopathies rhumatismales aiguë est une infection fréquente causée par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA). Les conditions socio-économiques conduisant à une exposition accrue au SGA comprennent la promiscuité, une mauvaise hygiène et un faible accès aux services médicaux (Watkins *et al.*, 2018)

2.1.5. Cardiopathies congénitales

La cardiopathie congénitale (CHD) est l'anomalie du développement la plus fréquente. Elle survient chez près de 3 % des nouveau-nés, y compris chez les patients porteurs d'une valve aortique bicuspidie. L'architecture génétique des coronaropathies est incomplètement comprise. On sait depuis longtemps que les anomalies chromosomiques et les troubles monogéniques peuvent provoquer une coronaropathie. Parmi les exemples courants d'aneuploïdie associée à une coronaropathie, on peut citer la trisomie 21. Néanmoins, on estime que les causes génétiques connues de la coronaropathie sont responsables de moins de 20% des coronaropathies (Gelb et Chung, 2014).

2.1.6. Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

La TVP est l'oblitération d'une veine profonde par thrombus qui le plus souvent localisé au niveau des membres inférieurs. Cependant, l'EP est définie comme l'oblitération partielle ou totale des artères pulmonaires ou de leurs branches. Le principal risque des TVP est la survenue d'une EP, cette dernière pouvant mettre en jeu le pronostic vital (Le Collen *et al.*, 2019).

2.2. Physiopathologie

Les maladies cardiovasculaires, qu'elles touchent les artères coronaires, cérébrales ou périphériques, ont une physiopathologie commune impliquant l'athérosclérose et la thrombose.

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente des MCV et de la mortalité qui y est associée. Le premier événement observable dans le processus d'athérosclérose, est l'accumulation de plaques

(cholestérol des lipoprotéines de faible densité [LDL], calcium et fibrine) dans les grosses artères et les artères moyennes (Figure 24).

Cette plaque peut croître et provoquer une ischémie, soit par un débit sanguin insuffisant en cas de forte demande en oxygène, soit en se rompant, en formant un thrombus et en obstruant la lumière (Rudd *et al.*, 2005). Seules les plaques à haut risque ou vulnérables forment des thrombus. Les caractéristiques de la plaque vulnérable sont des lésions avec une fine coiffe fibreuse, peu de cellules musculaires lisses, de nombreux macrophages (cellules inflammatoires) et un grand noyau lipidique (Rudd *et al.*, 2005). Le site de formation de la plaque ou athérogenèse est l'endothélium de la paroi artérielle. Normalement, l'endothélium favorise la dilatation du vaisseau sanguin, la diminution de la croissance des cellules musculaires lisses et la prévention d'une réponse anti-inflammatoire (Davignon et Ganz, 2004). Dans l'athérosclérose, l'endothélium devient dysfonctionnel avant qu'un athérome, une plaque, ou une lésion plus grave ne se développe. Ce dysfonctionnement endothélial entraîne une diminution de la production d'oxyde nitrique, un vasodilatateur clé, et le vaisseau sanguin devient plus étroit et devient plus perméable et permet au cholestérol LDL d'être absorbé par les macrophages, qui s'accumulent alors et forment des cellules spumeuses et, finalement, une lésion précoce connue sous le nom de strie graisseuse

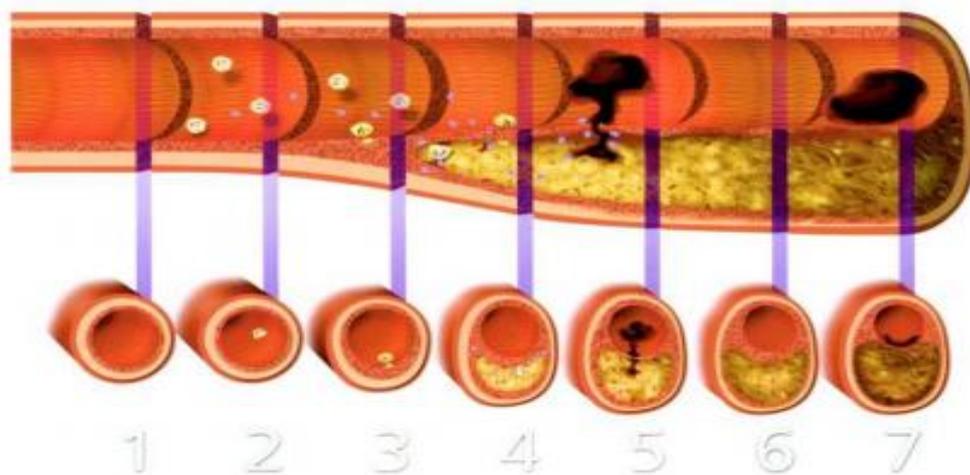


Figure24 : Progression naturelle de l'athérosclérose (Rudd *et al.*, 2005)

En ce qui concerne les cardiopathies congénitales, elles sont classées en :

- Cardiopathies cyanogènes : dues à une augmentation d'hémoglobines désoxygénée, ce qui provoquera une cyanose.
- Shunts gauche-droite : le passage anormal de sang oxygéné du cœur gauche (oreillette ou ventricule gauche) vers le cœur droit.
- Lésions obstructives : le flux sanguin est obstrué, provoquant l'augmentation de la pression en amont de l'obstruction entraînant une hypertrophie ventriculaire et une insuffisance cardiaque (Beerman, 2020).

Cependant, pour les cardiopathies rhumatismales, l'atteinte se fait suite à une infection par un streptocoque du groupe A. elle se manifeste par une cardite touchant tout le cœur de l'intérieur à l'extérieur (valve, endocarde, myocarde et péricarde) (Weinberg, 2020).

Enfin, pour la thrombose veineuse profonde (TVP), c'est un caillot de sang (thrombus) qui se forme à l'intérieur des veines profondes des jambes ou du bassin. Le caillot bloque la circulation sanguine et provoque une pression dans la veine. Une partie du caillot peut se détacher et se déplacer dans votre circulation sanguine jusqu'à vos poumons. Si le caillot bloque un ou plusieurs des vaisseaux sanguins de vos poumons, on parle d'embolie pulmonaire.

La thrombose veineuse profonde est un problème courant. La plupart de ces caillots se produisent lorsque le flux sanguin dans les veines des jambes est ralenti. Cela est généralement dû à l'inactivité (Harvard Health Publishing, 2021).

2.3. Symptômes et signes cliniques

Pour une athérosclérose, il se peut que vous n'avez pas de symptômes jusqu'à ce que votre artère soit presque fermée ou jusqu'à ce que vous ayez une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les signes peuvent également dépendre de l'artère qui est rétrécie ou bloquée (Beckerman, 2019).

- L'arythmie, un rythme cardiaque inhabituel
- Douleur ou pression dans la partie supérieure de votre corps, notamment dans la poitrine, les bras, le cou ou la mâchoire. C'est ce qu'on appelle l'angine de poitrine.
- Essoufflement
- Un engourdissement ou une faiblesse dans les bras ou les jambes
- Difficulté à parler ou à comprendre quelqu'un qui parle
- Chute des muscles du visage
- Paralysie
- Maux de tête sévères

- Difficulté à voir dans un ou deux yeux
- Douleur à la jambe lors de la marche
- Engourdissement
- L'hypertension artérielle
- Insuffisance rénale

Pour les anomalies congénitales, les symptômes sont très variables, mais les plus souvent rencontrés sont (Beerman, 2020) :

- Des souffles générés par les shunts gauche-droite
- Une cyanose
- Une insuffisance cardiaque
- Des implosions diminuées ou difficile à palper

Les cardiopathies rhumatismales sont caractérisées par (Weinberg, 2020) :

- Une cardite
- De la fièvre
- Des douleurs thoraciques
- Une tachycardie
- Un dysfonctionnement valvulaire
- Souffles
- Insuffisance cardiaque

Les personnes ayant une thrombose veineuses profonde sont souvent asymptomatique, mais certains peuvent présenter certains symptômes (Douketis,2019) :

- Mollet gonflé, chaud, sensible et douloureux
- Selon les veines touchées, on peut constater des gonflements au niveau de la jambe, la cheville, le pied, la cuisse et même le bras
- Des douleurs thoraciques et un essoufflement peuvent survenir si la thrombose passe à une embolie pulmonaire

2.4. Diagnostic

Après l'examen clinique ou le médecin vérifie votre pouls s'il est faible ou pas palpable, d'autres examens seront prescrits (Beckerman,2019) :

- Une angiographie (introduction d'un colorant dans les artères afin qu'elle soient visibles sur une radiographie)
- Indice brachial de la cheville

- Analyses sanguines comme l'hypercholestérolémie ou glycémie
- Radiographie du thorax
- ARM pour rechercher les artères durcies ou rétrécies
- ECG
- Epreuve d'effort et dépistage par oxymétrie pour les anomalies congénitales (Beerman,2020).
- Critères de Jones modifiés, test pour détecter la présence du streptocoque A, et analyse du VS et CRP, et une échodoppler pour une cardiopathie rhumatismale (Weinberg,2020).
- Échodoppler et analyse de mesure des D-dimères pour une thrombose (Douketis,2019).

3. Diabète sucré

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Le nombre de diabétique ne cesse d'augmenter à travers le monde. En effet, cette pathologie lourde touche toute la population qu'elle soit jeune ou adulte, femme ou homme, personne ne semble épargné par cette affection, mais avec des fréquences qui varient d'un pays à l'autre, d'une région ethnique à l'autre (Sahnine et Yahiaoui, 2018).

3.1. Définition

Le diabète sucré est une affection du métabolisme caractérisé par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) (Rodier, 2001).

Cette augmentation résulte d'un défaut de l'utilisation de l'insuline par l'organisme ou d'une carence de production de cette même hormone qui a un rôle de faire passer le glucose du sang vers les cellules des tissus de l'organisme (Carpentier, 2014), ou de ces deux anomalies associées (Wense *et al.*, 2007).

3.2. Différents types de diabète

3.2.1. Diabète de type 1 (DT1)

Anciennement appelé "diabète insulino-dépendant" (DID), c'est le type de diabète le plus répandu chez les enfants et les jeunes adultes (Vijan, 1999).

C'est une condition auto-immune caractérisée par la destruction des cellules productrices d'insuline du pancréas. Le DID, comme son nom l'indique, si l'on est atteint de cette maladie, on devient dépendant d'un apport en insuline car le corps n'est plus capable d'en fabriquer (certains produisent très peu d'insuline). On doit donc s'injecter plusieurs fois par jour une dose précise d'insuline pour compenser la carence de l'organisme, le régime n'étant absolument pas suffisant pour contrôler la maladie (Belmouloub et Hamdi, 2006).

3.2.2. Diabète de type 2 (DT2)

Autrefois appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) et parfois appelé « diabète gras » du fait de son lien étroit avec l'obésité. C'est le plus fréquent des diabètes puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde (Kendi, 2012). Il s'installe progressivement et est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercice physique. Il apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans (Hamiche, 2012)

La différence entre le diabète de type 1 et celui de type 2 est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2 (Khelif, 2012).

Type de diabète	Type 1 (DID)	Type 2 (DNID)
Fréquence	15%	85%
Age de début	<20 ans	> 35 ans
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Insulino-sécrétion	Nulle	Carence relative
Insulino-résistance	Non	Oui
Injection d'insuline	Obligatoire	Nécessaire qu'après échec Des mesures hygiéno-diététiques et des antidiabétiques oraux

3.2.3. Diabète gestationnel (DbG)

Il s'agit d'un diabète qui est découvert pendant les premiers mois de grossesse par une hyperglycémie qui est due à un trouble de la tolérance au glucose (Can, 2008). En général, la glycémie revient à la normale après l'accouchement.

Les femmes avec un antécédent de DbG auraient environ sept fois plus de risques de développer le DT2 comparativement aux femmes avec une glycémie normale lors de la grossesse (Baker *et al.*, 2008).

3.2.4. Autres types de diabète

- Diabètes de types MODY (MaturityOnsetDiabetes of the Young), sont des formes héréditaires de diabète sucré transmises sous le mode autosomique dominant, ces maladies monogéniques sont caractérisées par un diabète de gravité variable se développant chez l'enfant et chez l'adulte jeune (Hannen, 2001).
- Le diabète LADA (Diabète auto-immun latent chez l'adulte) apparait généralement chez les adultes de 30 à 50 ans., il comporte une composante auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sang. Ces anticorps engendrent une destruction lente et progressive de la cellule bêta du pancréas. Il ne requiert pas nécessairement

d'insuline dès le diagnostic et peut ainsi laisser croire à un diabète de type 2. Il peut s'écouler entre 6 mois et 6 ans avant que l'insuline devienne nécessaire au traitement (Leslie et Valerie, 2003).

- Le diabète mitochondrial (Maternally Inherited Diabetes and Deafness MIDD) est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial conduisant à un déficit en ATP provoquant une diminution de l'insulino-sécrétion (Wright *et al.*, 1980)
- Diabète médicamenteux : Certains nombres de médicaments sont capables de provoquer une intolérance au glucose, par exemple les corticoïdes.

3.3. Causes du diabète

De nombreux facteurs peuvent causer le diabète, notamment l'hérédité et l'obésité qui sont importants dans le développement du diabète (Abdelkebir, 2014).

- **Hérédité** : Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu, le diabète de type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminé par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant à une altération de la production et /ou de l'action de l'insuline (Slama, 2000).
- **Obésité** : 80% des personnes atteintes de diabète de type 2 sont en surpoids au moment du diagnostic. Symptômes du diabète disparaît dans un grand nombre de ces patients obèses quand ils perdent du poids (Abdelkebir, 2014).
- **Grossesse** : Un diabète gestationnel peut se révéler dès la 24^{ème} semaine de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes et disparaît en général après la grossesse (Mourauxet Dorchy, 2005).
- **Infection** : Certains virus peuvent détruire les cellules β productrice de l'insuline (Lamdjadani et Bouazza, 2017).
- **Médicaments** : Cortisone médicaments et certains médicaments contre l'hypertension peut causer le diabète (Lamdjadani et Bouazza, 2017).
- **Stresse** : Les hormones libérées pendant les périodes de stress peuvent bloquer l'effet de l'insuline (Atallah, 2007).

3.4. Symptômes

3.4.1. Symptômes de diabète de type 1

Besoin fréquent d'uriner, une soif accrue, une faim extrême, perte de poids inexplicée, fatigue extrême, troubles de la vision, de l'irritabilité, des nausées et des vomissements (Abdelkebir, 2014).

3.4.2. Symptômes de diabète de type 2

Tous les symptômes de type 1 en plus du gain de poids inexplicée, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans les pieds, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau, peau sèche, démangeaisons et des plaies avec guérison lente (Abdelkebir, 2014).

3.5. Diagnostic

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie. Ainsi, Une prise de sang en laboratoire permet de mesurer la glycémie dans le sang (Annabelle, 2019)

La glycémie, exprime la teneur en « sucre » du sang. Chez l'adulte normal et à jeun, la glycémie est comprise entre 0,80 et 1 g/l. ainsi l'hypoglycémie est définie par un taux inférieur à 0,70 g/l et l'hyperglycémie par une valeur supérieure à 1,20 g/l (Fédération française des diabétiques, 2013).

Les critères établis par l'OMS pour le diagnostic du diabète sont :

- Soit la présence de symptôme de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L).
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L).
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) à 2 heures sous HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) $\geq 2,00$ g/L(11,1mmol/L) (Camara, 2014).

Tableau7 : Mesure de la glycémie et diagnostic

	Mesure de la glycémie jeun (au moins 8 heures après le dernier repas)	Mesure de la glycémie dans la journée
Normale	Entre 0.80g/l et 1g/l.	Entre 0.80g/l et 1.40g/l.
Prédiabète	Entre 1g/l et 1.26g/l.	Entre 1.40g/l et 2g/l.
Diabète	1.26g/l et au-dessus.	2g/l et au-dessus.

La mesure de la glycémie n'est pas le seul facteur utilisé pour le diagnostic du diabète. D'autres dosages peuvent être réalisés, on cite : Glycémie post-prandiale (2 heures après un repas), glycosurie (présence de sucre dans les urines), hémoglobine glycosylée (HbA1c). Ces paramètres ne sont que rarement vérifiés pour le diagnostic de diabète, mais peuvent aider au suivi (Annabell, 2019)

L'examen médical complet sera la recherche de signes pouvant orienter vers l'origine du diabète et l'existence de complications : évaluation de la surcharge pondérale (poids, taille, répartition des graisses), prise de la tension artérielle, auscultation du cœur et des vaisseaux, examen des réflexes et de la sensibilité des jambes et des pieds en particulier (Annabelle, 2019). Une fois le diagnostic établi, des examens sont systématiques et à répéter régulièrement :

- Bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), recherche d'albumine ou de protéines dans les urines (micro albuminurie, protéinurie), fonction rénale par dosage de la créatininémie (Annabell, 2019).

3.6. Complication

En effet, le diabète n'est pas considéré comme principale cause de mortalité du fait de son caractère asymptomatique et le décès est attribué aux autres maladies qui sont plutôt des complications du diabète (Figure 25), telles que : les maladies cardiovasculaires, néphropathie, neuropathie, des troubles oculaires et buccaux, sensibilité aux infections et des complications des pieds et la main diabétique (Ferdjellah et Ghemari, 2013).

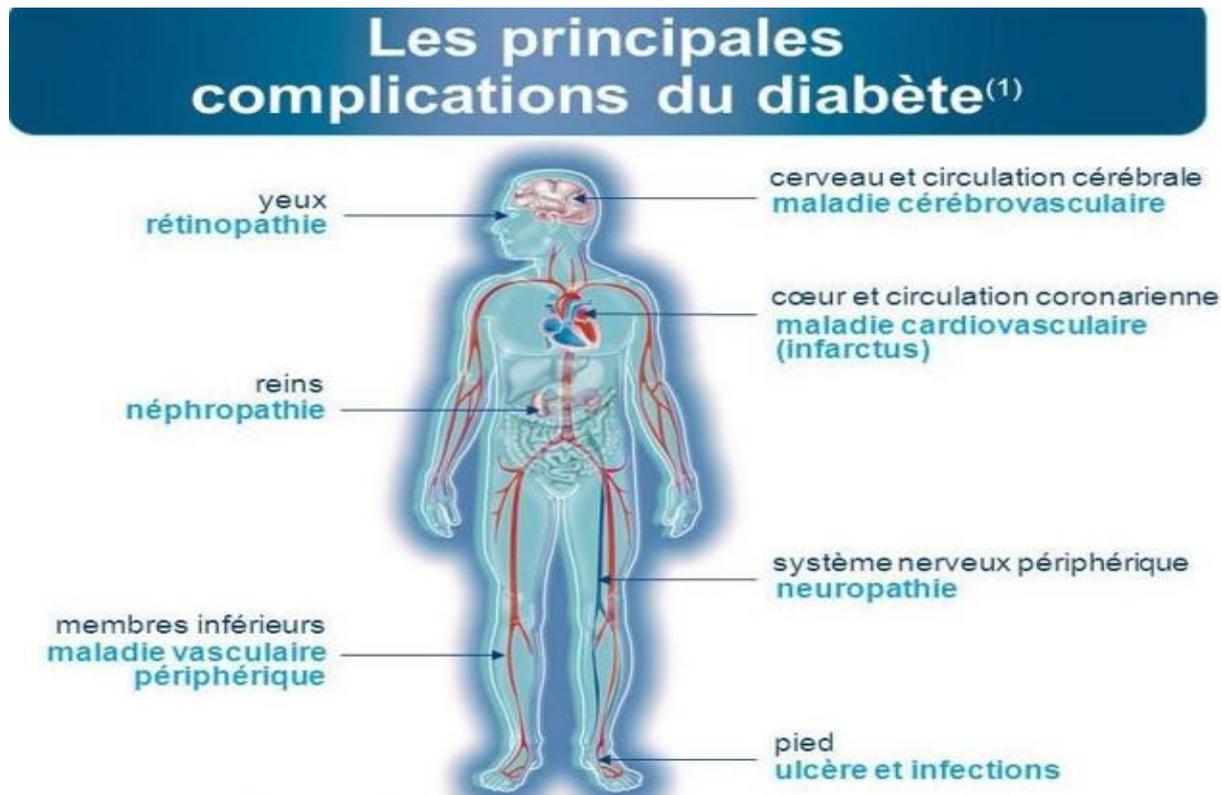


Figure 25 : Complications du diabète (Fédération internationale du diabète (FID), 2006).

3.7. Traitement

3.7.1. Antidiabétiques oraux (ADO)

Le traitement d'un diabétique joue un rôle majeur afin de maintenir l'équilibre glycémique. Il existe 5 classes essentielles de médicament antidiabétique, à savoir : les biguanides (métaforme, glucophage...etc.), les sulfamides hypoglycémiantes (carbutamide, glilencamide...etc.), les glinides (novonormes...etc.), les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glitazones.

Ces médicaments antidiabétiques se trouvent sous de multiples formes et se vendent sur le marché sous plusieurs noms commerciaux du fait qu'ils sont produits par différents laboratoires dans plusieurs pays du monde (Adosesantos *et al.*, 2017).

3.7.2. Insulinothérapie

L'insuline a été découverte en 1921, et utilisée pour la première fois en 1923. C'est une hormone hypoglycémiant produite par la cellule bêta du pancréas, dont la fonction est de réguler la concentration du sucre dans le sang. Le traitement par insuline repose sur plusieurs modalités en fonction du type de l'insuline, son origine, sa voie d'administration (OMS, 2017).

Selon l'origine : Deux types d'insuline peuvent servir au traitement du diabète : l'insuline d'origine animale et l'insuline humaine biosynthétique.

Selon la durée d'action : Insulines ultra-rapides (entre 2 et 4 heures), insulines rapides (entre 4 et 6 heures), insulines intermédiaires (entre 10 et 16 heures), insulines lentes (20 et 24 heures).

Selon la voie d'administration : Les seringue et aiguilles, le stylo et la pompe.

CHAPITRE III

IMPLICATION DE LA XOR DANS LES
PATHOLOGIES HUMAINES
(HEPATIQUES, CARDIOVASCULAIRES,
ET LE DIABETE)

1. Implication de la XOR dans les pathologies hépatiques

Article N°01: Serum Xanthine Oxidase in Human Liver Disease

Par: Maria Giulia Battelli, M.D., Silvia Musiani, Ph.D., Marco Valgimigli, M.D., Laura Gramantieri, M.D., Federica Tomassoni, Ph.D., Luigi Bolondi, M.D., and Fiorenzo Stirpe, M.D.

Department of Experimental Pathology, and Department of Medicine and Gastroenterology, S. Orsola Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

Une étude a été faite, en 2001 par Maria Battelli et al, sur la xanthine oxydase et sa relation avec les pathologies hépatiques. Cette recherche est une investigation sur le taux de XO dans le sérum, chez les personnes atteintes de différentes pathologies hépatiques (hépatites virales, cirrhose...etc), dans le but de vérifier et déterminer si la XO reflète un dysfonctionnement au niveau du foie.

1.1. Matériel

Le lait humain était utilisé pour la purification de la XO par chromatographie d'absorption sur colonne d'hydropatite, et par chromatographie échangeuse d'ions sur colonne DE52 et cela selon la méthode décrite par Maria Battelli et ses collaborateurs en 1999.

Des anticorps polyclonaux anti-XO ont été obtenus à partir de lapins immunisés avec la XO purifiée. L'antisérum obtenu est passé par une chromatographie d'affinité pour l'élimination des anticorps non spécifiques à la XO, sur une colonne de Sepharose 4B activée au CnBr, couplé à des protéines de sérum humain (Battelli *et al.*, 1999).

1.1.1. Patients

Les 64 patients qui ont participé à cette étude, sont atteints de maladies hépatiques chroniques, dont 34 hommes et 28 femmes, avec une moyenne d'âge de 48ans (intervalle de 23 à 62 ans).

Les prélèvements de sang étaient effectués après un jeûne de toute une nuit. Le même sérum était utilisé pour le dosage des paramètres suivants : phosphate alcaline, ALAT, ASAT, bilirubine, γ -glutamyl transpeptidase, PT.

Les patients étaient divisés en 3 groupes selon le type d'atteinte hépatique :

- Groupe 1 : 17 patients avec une cirrhose diagnostiquée par biopsie, à différents stades de sévérité causé par différentes hépatites, avec ou pas d'antécédent d'alcool,
- Groupe 2 : 30 patients avec une hépatite chronique à différentes phases déterminées par la technique de Knodell Score,
- Groupe 3 : 17 patients souffrants de cholestase dues à différentes causes,
- Un groupe additionnel du contrôle composé de 12 personnes avec une parfaite fonction hépatique.

1.2. Méthodes

1.2.1. Détermination de la XO

La concentration de la XO était déterminée par une ELISA compétitive à 2 étapes. Des plaques de microtitration ont été recouvertes de 0.5µg de XO issue du lait humain, suivi de 1% de caséine pour réduire les liaisons non spécifiques. La concentration de la XO du sérum humain est déterminée en mélangeant 50µl d'échantillon du sérum avec 8 à 25µg d'anticorps polyclonaux de lapin dans un volume final de 100µl.

La liaison primaire de l'anticorps à la XO a été révélée par un anticorps anti IgG conjugué avec la phosphatase alcaline du lapin, suivi d'une solution 4-nitrophenylphosphate.

Le développement de la couleur était mesuré à A₄₀₅ dans un lecteur de microplaque Bio-Rad, et la concentration de la XO dans le sérum était calculée par une analyse de régression linéaire d'une courbe de compétition standard basée sur quantités scalaires de XO de lait humain ajoutées aux anticorps anti-XO de lapin purifié en présence de sérum humain normal mélangé.

1.2.2. Analyse statistique

L'Analyse de la variance (ANOVA) et le test t de Student avec correction de Bonferroni ont permis l'analyse des différences entre les paramètres biochimiques des groupes du contrôle et des patients. La distribution de la concentration sérique de XO n'a pas pu être rapprochée d'une courbe de Gauss (p,0.001 par le test de Kolmogorov-Smirnov), ce qui a nécessité des tests non paramétriques. L'analyse de la variance des valeurs de XO dans les groupes de contrôle et de patients a été effectuée par le test de Kruskal-Wallis. Les différences de concentration de XO ont été comparées par le test de Mann-Whitney. La corrélation entre les paramètres biochimiques liés au foie et la XO sérique a été analysée par le test de rang de Spearman.

1.3. Résultats

Les résultats obtenus, représentent les concentrations de la XO sérique chez les différents groupes. Les concentrations de la XO chez les personnes saines étaient comprises entre 0 et 0.9µg/ml comparant à la valeur de contrôle proposée qui est de 1 µg/ml. Chez les 3 groupes de patients, les concentrations étaient plutôt élevées (tableau 8).

Tableau8 : Concentrations de la XO chez les différents groupes

Valeur de contrôle	Personnes saines	Groupe 1 Cirrhose	Groupe 2 Hépatite chronique	Groupe 3 Cholestase
< 1µg/ml	0-0.9µg/ml	0-12.6µg/ml (Moyenne de 2µg/ml)	0-105µg/ml (Moyenne de 7.6µg/ml)	0-125µg/ml (Moyenne de 43.6µg/ml)
Nbr de personnes ayant une [XO]> valeur de contrôle	/	5/17	16/30	14/17

Les résultats des paramètres biochimiques et les différences significatives (test de bonferroni) sont montrés dans le tableau 9.

Tableau 9: Données de laboratoire relatives au foie dans le sérum de témoins et de patients atteints de maladies du foie

Paramètres biochimiques	Unités	Valeur de contrôles	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Différence significative (p)
Phosphatase Alcaline	UI/L	<240	244±127	171±96	517±465	0.0027
ALAT	UI/L	<40	93±59	102±71	81±65	0.0359
ASAT	UI/L	<37	94±51	71±66	73±60	0.0843
Bilirubine	Mg/dl	<1	2.5±1.7	1±0.5	6.6±7.8	0.0001
γ-glutamyl transpeptidase	UI/L	<50	106±88	49±37	233±209	0.0001
PT	%	>80	65±12	93±10	82±24	0.001

(p) représente la différence significative. Lorsque (p) est inférieur à 0.05, cela signifie qu'il existe une différence statistiquement significative

La corrélation entre les marqueurs biochimiques et le taux de XO a été analysé par la méthode de Spearman, les résultats obtenus sont classés dans le tableau 10.

Tableau10 : Corrélation entre la XO sérique et les données de laboratoire relatives au foie chez les patients atteints de maladies hépatiques

Paramètres	Contrôle		Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3	
	r	ρ	r	ρ	r	ρ	r	ρ
Phosphatase alcaline	0.24	0.07	-0.3	0.43	0.07	0.70	0.58	0.02
ALAT	-0.08	0.50	-0.31	0.23	0.04	0.81	0.23	0.37
ASAT	-0.12	0.90	-0.37	0.20	-0.13	0.48	0.39	0.12
Bilirubine	0.13	0.40	-0.07	0.78	0.03	0.91	0.36	0.89
γ -glutamyl transpeptidase	0.37	0.02	-0.2	0.44	0.42	0.02	0.71	0.01
PT	-0.24	0.84	0.45	0.08	-0.04	0.78	-0.3	0.90

(r) représente le coefficient de corrélation, (ρ) représente la significativité statistique. Lorsque (ρ) est inférieur à 0.05, cela signifie que la corrélation est dite significative, et donc il existe une corrélation entre les variables.

1.4. Discussion

Ce travail est le premier à avoir démontré la relation entre une hépatopathie et l'élévation du taux de XO. Une élévation modérée du taux de la XO chez le premier groupe, une élévation modérée chez le deuxième groupe et une élévation plutôt importante par rapport au troisième groupe.

La production de la XO au niveau du foie, et probablement même sa sortie des hépatocytes endommagés, peuvent être le résultat d'une production d'interféron associé à une infection virale durant une hépatite chronique selon des études menées précédemment.

L'absence de corrélation entre la concentration sérique de XO et celle des transaminases ou le degré de nécrose lors de l'analyse des coupes histologiques doit être soulignée. Cette constatation pourrait être interprétée comme signifiante que la XO, contrairement aux transaminases, n'est pas libérée dans le plasma pendant la nécrose des hépatocytes. Néanmoins, de nombreuses preuves, à la fois *in vivo* et *in vitro*, ont montré le contraire. Ainsi, l'hypothèse est que la XO est libérée par les hépatocytes lésés surtout pendant la phase très précoce des dommages. Ceci est cohérent avec l'observation que l'élévation de cette enzyme dans le sérum a précédé celle des transaminases. Le niveau sérique plus bas de XO qui a été trouvé chez les patients atteints de cirrhose, comparé à ceux atteints d'hépatite virale chronique, est en accord avec cette interprétation.

L'augmentation du taux sérique de XO dans l'hépatite chronique n'était pas corrélée à l'importance de la fibrose, que ce soit dans le groupe des hépatites chroniques seules ou dans celui des hépatites chroniques associées à une cirrhose. Cette absence de corrélation signifie que le degré de formation de nouveau tissu fibreux n'affecte pas le niveau de XO.

En prenant en considération tous les patients, seule la γ -glutamyl transpeptidase était significativement corrélée avec le niveau sérique de XO. On croit que l'élévation de cette enzyme est due à la prolifération des cellules du canal biliaire, qui est souvent présente dans les pathologies hépatiques chroniques. L'augmentation de l' γ -glutamyl transpeptidase dans le groupe cirrhose était modérée et n'était pas corrélée avec le niveau sérique de XO, en revanche, les niveaux sériques de ces enzymes montraient une corrélation significative dans l'hépatite chronique, bien que le niveau de l' γ -glutamyl transpeptidase était plus bas que dans le groupe cirrhose. Il est possible qu'une activité synthétique hépatique normale soit une condition préalable nécessaire à l'élévation de la XO, étant donné que la réduction sévère de la fonction hépatocytaire dans la cirrhose peut limiter l'expression de l'enzyme dans le foie.

Une corrélation significative entre les niveaux sériques élevés de XO et de phosphatase alcaline et de γ -glutamyl transpeptidase a été observée dans les troubles cholestatiques uniquement.

1.5. Conclusion

Selon tous ces résultats, il existe une corrélation de la XO dans la sécrétion de la bile, comme présenté dans la corrélation entre l'élévation de la XO et les marqueurs enzymologiques de la cholestase. γ -glutamyl transpeptidase est le facteur le plus important de cette corrélation.

Néanmoins, puisque l'étude était faite sur un petit nombre de patients, ces résultats ne permettent pas de donner une interprétation définitive sur l'implication de la XO dans le sérum au niveau physiopathologique.

2. Implication de la XOR dans les maladies cardiovasculaires

Article N°02: Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease Outpatients.

Par : Masato Matsushita, MD, PhD; Akihiro Shirakabe, MD, PhD; Hirotake Okazaki, MD, PhD; Yusaku Shibata, MD; Hiroki Goda, MD; Shota Shigihara, MD; Kazuhiro Asano, MD; Kenichi Tani, MD; Kazutaka Kiuchi, MD; Takayo Murase, PhD; Takashi Nakamura; Tsutomu Takayasu; Miwako Asano; Fumitaka Okajima, MD, PhD; Nobuaki Kobayashi, MD, PhD; Noritake Hata, MD, PhD; Kuniya Asai, MD, PhD; Wataru Shimizu, MD, PhD

Department of Endocrinology (F.O.), Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba; Department of Radioisotope and Chemical Analysis Center (T.M.), Department of Pharmacological Study Group, Pharmaceutical Research Laboratories (T.N.), Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd, Mie; Department of Internal Medicine, Toho Kamagaya Hospital, Chiba (T.T.); Department of Internal Medicine, Hasegawa Hospital, Chiba (M.A.); and Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School, Tokyo (W.S.), Japan.

Le groupe de recherche dirigé par Matsushita a essayé en 2020 de démontrer l'activité de la xanthine oxydoréductase plasmatique (XOR) chez les patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires. Cette étude est effectuée selon le mode opératoire suivant :

2.1. Matériel

Selon l'article, l'étude a été réalisée sur un groupe de 372 patients ambulatoires dépistés au niveau de l'hôpital Chiba Hokusoh de la Nippon Medical School (Japon), entre décembre 2016 et novembre 2018, l'hôpital Hasegawa et l'hôpital Toho Kamagaya (Japon) ont été inscrites aussi à cette étude. Les patients ambulatoires comprenant 301 atteints des maladies cardiovasculaires, et soixante et onze des personnes donc sont exclus de cette étude. Enfin, 301 patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires ont été analysés de manière prospective.

2.1.1 Caractéristique des patients

Le groupe de patients ambulatoires était composé de 223 patients de sexe masculin (74,0 %) et de 78 patients de sexe féminin (26,0 % ; âge médian, 73 ans). Ainsi les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :

Tableaux 11 : Caractéristique des patients ambulatoire

Atteintes cardiovasculaires	Groupe de patients
Hypertension	207 (68,8 %)
Dyslipidémie	100 (33,2 %)
Diabétique	103 (34,2 %)
Insuffisance rénale chronique (IRC)	77 (25,6 %)
Insuffisance cardiaque (IC)	55 (18,3 %)
Cardiopathie ischémique	150 (49,8%)
Embolie pulmonaire (EP)	44 (14,6 %)
Cardiomyopathie	3 (1.0 %)

2.2.Méthodes

2.2.1. Mesure de la XOR et comparaisons avec les paramètres biologiques

2.2.1.1.Prélèvement et conservation

Après le prélèvement de sang, les échantillons ont été centrifugés à 4°C, ≤5 min et ont été immédiatement congelés à -80°C est conservé jusqu'à leur utilisation.

2.2.1.2.Purification

Une étape d'élimination des petites molécules, comme l'hypoxanthine, la xanthine et l'acide urique (AU), est nécessaire à réaliser la purification. 100 µL de chaque échantillon de plasma ont été purifiés par une colonne Sephadex G25. L'éluant a ensuite été mélangé avec 16 µmol/L de la xanthine comme substrat et 16 µmol/L NAD⁺ et 1 µmol/L d'acide urique comme standard interne dans le tampon Tris (pH 8,5). Les mélanges sont incubés pendant 90 min à 37°C, et mixés avec 500 µl de méthanol, ensuite ils sont centrifugés à 2000 g pendant 15 min à 4°C.

2.2.1.3.Filtration et séparation

Les surnageants transférés dans de nouveaux tubes ont été évaporés, reconstitués avec 150µl d'eau distillée et filtrés à travers une membrane d'ultrafiltration avant l'étape de chromatographie liquide-spectrométrie de masse triple quadripôle (LC/TQMS) à l'aide d'un système Nano Space SI-2 LC (Shiseido, Tokyo, Japon) et un spectromètre de masse triple

quadripôle TSQ-Quantum Discovery MAX (Thermo Fisher Scientific, Brême, Allemagne) équipé d'une interface d'ionisation électrospray.

2.2.1.4. Identification

L'activité de la XOR a été signalée avec l'ajout de NAD^+ ; ainsi, il était impossible de mesurer l'activité XO réelle, et les unités standard pour rapporter la XO et XOR sont U/ml plasma ($1\text{U}=1\ \mu\text{mole AU formée/min}$) et pmol/h/ml de plasma (600 pmol/h/ml plasma, ce qui équivaut à $10\ \mu\text{U/mL plasma}$), respectivement.

La quantité d'acide urique produite a été quantifiée à l'aide de la courbe d'étalonnage, avec l'activité XOR exprimée en pmol/h/ml dans le plasma. Les limites inférieure et supérieure pour la détection de l'activité XOR étaient de 6,67 pmol/h/ml et 6,670 pmol/h/ml, respectivement (Muras *et al.*, 2016).

Le seuil actuel (100 pmol/h/ml) a été défini en utilisant la moyenne déterminée chez des volontaires normaux par Murase *et al* en 2016. Ainsi, Les patients ambulatoires ont été divisés dans le groupe à XOR élevé ($\geq 100\ \text{pmol/h/ml}$, $n = 64$) et le groupe à faible XOR ($< 100\ \text{pmol/h/ml}$, $n = 237$), parce que l'intervalle normale de l'activité XOR n'a pas encore été établie.

2.2.1.5. Comparaison avec les paramètres biologiques

Le groupe de chercheurs a comparé les facteurs suivants dans une analyse de sous-groupe de patients atteints de diabète : indice de masse corporelle (IMC), données de laboratoire ; glycémie, HbA1c, cholestérol total, triglycérides, cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), et le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), et l'utilisation de médicaments (médicaments diabétiques et cardiovasculaires). Enfin, pour évaluer la production des ERO, nous avons en outre mesuré le peroxyde d'hydrogène chez les patients atteints de diabète.

2.2.2. Analyses statistiques

- Toutes les données ont été analysées statistiquement à l'aide de SPSS 22.0 J (SPSS Japan Institute, Tokyo, Japon).
- Toutes les données numériques sont exprimées en médiane (IQR), en fonction de la normalité, cette dernière a été évaluée à l'aide du test W de Shapiro-Wilk.
- Pour les comparaisons entre 2 groupes (groupe à XOR élevé vs groupe à faible XOR) ont été effectués par Le test U de Mann-Whitney.

- Utilisation du teste du chi carré pour comparer les proportions qui ont été effectuées. Ainsi la valeur $P < 0,05$ a été considéré comme indiquant une signification statistique.
- Tous les facteurs cliniquement pertinents affectant l'augmentation de l'activité XOR ont été sélectionnés pour être inclus dans l'analyse de régression logistique multivariée de l'ensemble de la population étudiée.
- Dans l'analyse de sous-groupe de patients atteints de diabète, l'IMC (par augmentation de 1,0 kg/m²), l'HbA1c (par augmentation de 1,0 %), les triglycérides (par augmentation de 10 mg/dl) et l'utilisation de biguanides ont été sélectionnés pour être inclus dans la régression logistique multivariée.
- Une analyse de régression logistique multivariée a été réalisée en utilisant une sélection pas à pas en arrière.

2.3.Résultats

La valeur $P < 0,05$ a été considéré comme indiquant une signification statistique.

2.3.1. Activité XOR plasmatique

Les résultats obtenus après le mode opératoire suivi par le groupe de recherche dirigé par Matsushita sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 12 : Facteurs associés à XOR ≥ 100 pmol/h/min

Facteurs	Univarié			Multivarié		
	OR	IC à 95%	Valeur -p	OR	IC à 95%	Valeur-p
Age (par augmentation de 1 an)	0.959	0.936-0.982	0.001	0.971	0.945-0.997	0.031
Diabète	2.485	1.412-4.373	0.002	2.683	1.441-4.996	0.002
Insuffisance rénale chronique (IRC)	0.348	0.158-0.680	0.009	0.360	0.158-0.831	0.017
Taux d'urée sanguine (BUN) (par augmentation de 0,1 mg/dl)	0.945	0.898-0.994	0.0029			
Hémoglobine (Hb) (par augmentation de 1,0 mg/dl)	1.203	1.030-1.404	0.020			
Peptide natriurétique B (BNP) (par augmentation de 1 mg/dl)	0.999	0.996-1.001	0.355			

Sur la modélisation de régression logistique multivariée, l'âge, diabète et l'insuffisance rénale chronique (IRC) étaient indépendamment associés entre eux mais dépendamment

associés à une activité XOR plasmatique élevée (≥ 100 pmol/h/ml) chez les patients ambulatoires avec une maladie cardiovasculaire.

Tableau 13 : Caractéristique des patients diabétiques atteints des maladies cardiovasculaires

États	Activité de la XOR plasmatique		Valeur-P
	<100 pmol/h/ml N=68	≥ 100 pmol/h/ml N=32	
Genre (male)	57 (83.8)	28 (87.5)	0.769
Age (ans)	73 (67–78)	67 (60–73)	0.002
Hypertension	52 (76.4)	23 (71.9)	0.628
Dyslipidémie	54 (79.4)	25 (79.1)	1.000
Hyperuricémie	27 (39.7)	10 (31.3)	0.507
IRC	27 (39.7)	5 (15.6)	0.021
Insuffisance cardiaque(IC)	18 (26.4)	4 (12.5)	0.130
BUN (mg/dL)	18.3 (15.7–22.7)	15.8 (14.0–18.5)	0.008
Créatinine (mg/dL)	1.00 (0.83–1.26)	0.87 (0.74–1.05)	0.005
Bilirubine totale (BT) (mg/dL)	0.7 (0.5–0.9)	0.7 (0.5–0.9)	0.865
Acide urique (UA) (mg/dL)	5.8 (4.8–6.5)	5.7 (4.9–6.3)	0.946
Hb (mg/dL)	14.0 (12.6–15.0)	14.6 (13.3–15.2)	0.137
BNP	66 (21–98)	23 (14–86)	0.043
Protéine réactif C (CRP) (mg/dL)	0.10 (0.05–0.20)	0.11 (0.05–0.39)	0.388
Activité de XOR pmol/h/ml	34.6 (15.0–57.8)	180.0 (155.0–292.5)	<0.001
Fuboxstate	16 (23.5)	5 (15.6)	
Allopurinol	3 (4.4)	1 (1.5)	
topiroxostat	1 (1.5)	1 (1.5)	

Dans le groupe XOR élevé, les patients étaient significativement plus jeunes et l'incidence de l'IRC était significativement plus faible par rapport au groupe à faible XOR. Par ailleurs, BUN sérique, créatinine et BNP étaient significativement inférieures par rapport au groupe à faible XO.

Tableau 14 : Facteurs associés à XOR ≥ 100 pmol/h/ml chez les patients diabétiques

Facteurs associés	Univarié			Multivarié		
	OR	IC à 95 %	Valeur-P	OR	IC à 95%	Valeur-P
IMC	1.328	1.152–1.531	<0.001	1.339	1.149–1.540	<0.001
hémoglobine glyquée (HbA1c)	0.974	1.152–1.531	0.638			
Triglycéride	1.008	0.978–1.040	0.593			
Biguanides	2.537	1.069–6.019	0.035	2.360	0.882–6.311	0.087

Selon un modèle de régression logistique multivariée, seul l'IMC était associé de manière indépendante à une activité plasmatique élevée de XOR (≥ 100 pmol/h/ml).

Tableau 15 : Caractéristique des patients associées au diabète

	Activité de la XOR		
	<100 pmol/h/ml N=68	≥ 100 pmol/h/ml N=32	Valeur-P
IMC (Kg/m ²)	23.6 (21.2–25.7)	28.0 (25.2–29.4)	<0.001
Glycémie (mg/dL)	142 (115–179)	138 (122–179)	0.535
HbA1c (%)	6.7 (6.4–7.1)	7.0 (6.7–7.3)	0.040
Cholestérol totale (mg/dL)	157 (143–179)	158 (149–181)	0.668
Triglycéride (mg/dL)	122 (89–177)	161 (122–217)	0.031
LDL (mg/dL)	83 (66–99)	86 (77–102)	0.231
HDL (mg/dL)	46 (37–59)	45 (38–54)	0.773
Médicament diabétique			
Insuline	10 (14.7)	3 (9.4)	0.541
Biguanide	21 (30.9)	17 (53.1)	0.046
Inhibiteurs			
Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	51 (75.0)	25 (78.1)	0.806
Cotransporteur sodium glucose 2 (SGLT-2)	6 (8.8)	3 (9.4)	1.000

Les caractéristiques associées aux patients diabétiques dans le groupe à forte teneur en XOR, l'indice de la masse corporelle (IMC), l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c) et les triglycérides étaient significativement plus élevées que dans le groupe XOR faible. De plus les biguanides ont été administrés significativement plus fréquemment ($P=0,046$) dans le groupe XOR élevé. Ainsi chez les patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète, le groupe de recherche a défini l'obésité comme un $IMC > 22 \text{ kg/m}^2$ (Tokunaga et al., 1991).

2.4. Discussions

Dans la présente étude, le diabète présentait l'association la plus forte avec une activité XOR extrêmement élevée chez les patients ambulatoires atteints de maladie cardiovasculaire. En d'autres termes, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire diabétique auraient une activité XOR extrêmement accrue.

Les ERO sont produits chez les patients diabétiques atteints de maladies cardiovasculaires, ainsi l'obésité a été identifiée comme un facteur associé à une activité XOR accrue chez les patients diabétiques atteints de maladies cardiovasculaires (Figure 27).

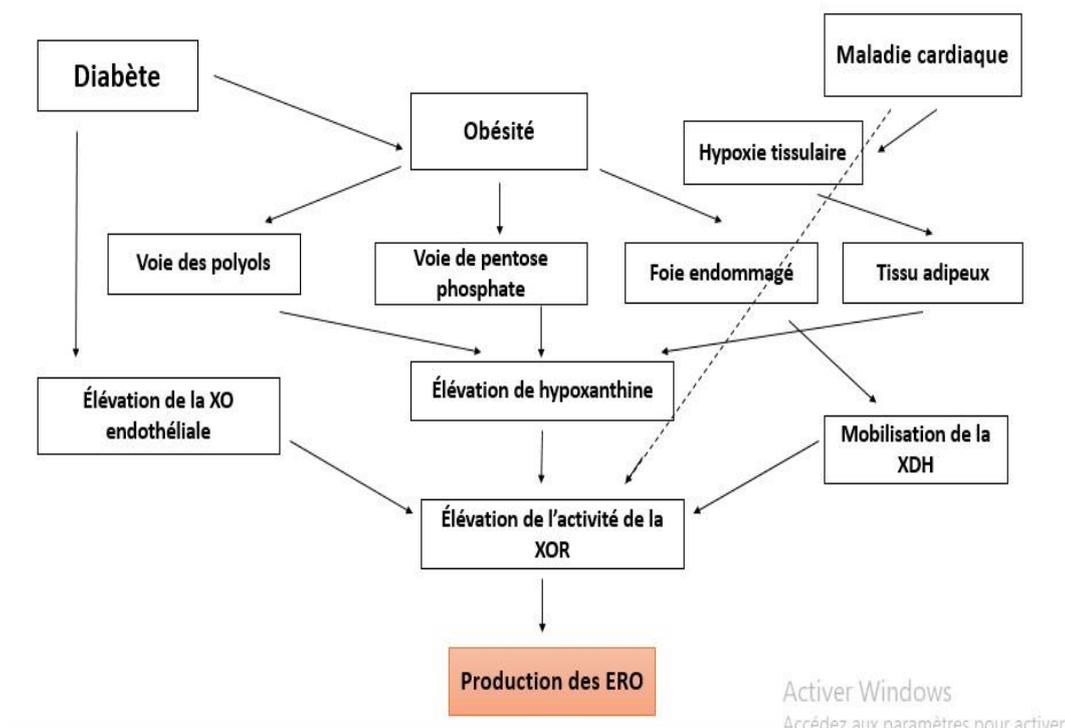


Figure 26 : Mécanismes de l'augmentation de l'activité de XOR et la production des ERO chez les patients diabétiques cardiovasculaires.

2.4.1. Mécanismes de l'augmentation de l'activité XOR chez les patients diabétiques

Une association entre le diabète du type 1 ou du type 2 (en particulier l'hyperglycémie) et l'activité XOR a été suggérée dans plusieurs rapports.

L'activité de la XOR a été également augmentée chez les patients asiatiques diabétiques, y compris les patients indiens, chinois et malais. Ainsi, l'activité de la XO sérique était plus élevée que chez les sujets témoins sains du même âge (Kuppusamy *et al.*, 2005).

Dans un modèle expérimental de diabète du type 1, le niveau de XO et le rapport XO/XDH étaient augmentés dans le plasma et le tissu hépatique (Descoet *et al.*, 2002). La résistance à l'insuline, l'HbA1c et la glycémie à jeun ont également été notés comme des facteurs qui étaient indépendamment associés à un XOR élevé dans la population générale (Furuhashi *et al.*, 2018).

L'activité XO plasmatique a été corrélée avec les indices de résistance à l'insuline et dysfonctionnement hépatique (Zhang *et al.*, 2014). Comme il est indiqué, il y a déjà beaucoup de connaissances et hypothèses concernant l'association de diabète avec l'activité de la XOR élevée chez les patients diabétiques atteints des maladies cardiovasculaires :

- Kuppusamy *et al.* en 2005 ont indiqué que l'hyperglycémie active la XO.
- Association avec des dommages hépatiques chez les patients diabétiques, et cela après avoir trouvé une corrélation de la XO avec ALAT et ASAT augmentés. Ces dommages hépatiques peuvent également exacerber la fuite de la XDH vers la circulation sanguine et sa conversion en XO (Sunagawa *et al.*, 2019)
- La voie de la glycolyse activée par hyperglycémie va accélérer la voie du métabolisme des purines et la voie de pentose phosphate afin de produire L'hypoxanthine et l'activation de la XOR, donc il est nécessaire d'étudier l'association entre activité de XOR et Diabète.

La maladie cardiovasculaire elle-même a également été indiquée comme un activateur de XOR. Ils ont déjà signalé des taux extrêmement élevés de l'activité de la XOR plasmatique chez les patients atteints d'IC (Okazaki *et al.*, 2019), donc il y a une association du lactate et le taux élevé de la XOR.

Certain rapport récent discute l'association entre la XOR élevée et les maladies cardiaques tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche, cardiopathie ventriculaire ...etc. (Otaki *et al.*, 2017 ; Fujimura *et al.*, 2017 ; Watanabe *et al.*, 2019 ; Ali *et al.*, 2014) donc il existe une

relation directe entre les maladies cardiaques et le taux élevé de la XOR. De plus, selon une étude récente, les tissus adipeux humains sont une source potentielle d'hypoxanthine dans des conditions hypoxiques (Nagao *et al.*, 2013).

De plus, la relation entre l'activité XOR et la fonction endothéliale chez les patients atteints de diabète a été étudiée récemment (Washio *et al.*, 2020). La dysfonction endothéliale est bien établie en réponse aux facteurs de risque cardiovasculaire et précède le développement de l'athérosclérose. Le rôle de l'activité XOR dans la modulation de la fonction endothéliale et vasculaire devrait être discuté comme un mécanisme d'augmentation de l'activité XOR chez les patients diabétiques ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires.

Ainsi, cette étude soutient la possibilité que le traitement par inhibiteur XOR (c'est-à-dire l'allopurinol, le febuxostat et le topiroxostat) pour réduire les ERO, comme cela a été récemment rapporté dans un modèle expérimental et une étude clinique (Descroix *et al.*, 2002 ; Yang *et al.*, 2018 ; Lee *et al.*, 2014) ce qui peut conduire à de meilleurs résultats chez les patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète. De plus, comme la perte de poids entraîne une réduction de l'activité XO (Tam *et al.*, 2018), elle pourrait induire une réduction des ERO chez ces patients et conduire à de meilleurs résultats en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires et le diabète.

2.5. Limite de l'étude

Cette étude avait plusieurs limites :

- IL s'agit d'une étude monocentrique, certains biais liés aux patients ont pu être inclus.
- Le groupe de patients ayant participé dans cette étude comprenait des patients qui ont été traités avec des inhibiteurs XOR au moment de l'échantillonnage. Sephadex G25 a été utilisé pour éliminer les petites molécules telles que la xanthine et l'hypoxanthine, qui sont des inhibiteurs compétitifs de la xanthine marquée par un isotope stable dans le test d'activité XOR, et pour éliminer les molécules médicamenteuses interférentes des échantillons de plasma.

Les sujets, cependant, comprenaient des patients qui avaient été traités avec des médicaments diminuant l'AU, y compris l'allopurinol (9 patients), le febuxostat (62 patients) et le topiroxostat (deux patients). Si l'un de ces médicaments est resté dans les échantillons, l'activité XOR peut avoir été sous-estimée. En outre, le temps après le traitement par inhibiteur XOR est une considération supplémentaire importante.

Le pourcentage de ces médicaments qui restent après l'exclusion avec Sephadex G25 n'a pas été rapporté. Donc D'autres études sont nécessaires pour étudier cette question.

- Les raisons de l'association entre l'activité XOR et le jeune âge, un faible BNP et un faible IRC ne sont pas claires, et certains des résultats sont controversés. Une étude plus approfondie avec une grande population est nécessaire pour expliquer ces résultats.
- Les patients inclus dans la présente étude étaient hétérogènes, et atteints de diverses maladies cardiovasculaires coexistant. Les patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires ont de multiples comorbidités et il est très difficile d'identifier une étiologie unique dans de tels cas. De plus, étant donné que les patients n'ont pas tous été recrutés consécutivement, la sélection des patients pourrait avoir été biaisée.

Enfin, la plupart des études citées ont été menées dans la population asiatique. Nous avons peu de rapports des pays occidentaux concernant l'activité XOR. Cela peut être dû à une différence de vision de l'hyperuricémie entre les pays occidentaux et asiatiques. Idéalement, des citations mondiales impliquant de nombreuses ethnies seraient requises. Ce problème pourrait être une des limites de la présente étude.

2.6. Conclusion

Le diabète sucré est positivement associé à un taux élevé de la XOR chez les patients ambulatoires atteints de maladie cardiovasculaire. L'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) était également associée à une activité XOR plasmatique élevée.

Chez les patients ambulatoires atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète, l'activation de XOR par l'obésité est une voie possible pour la production de ERO dans les maladies cardiovasculaires diabétiques.

CONCLUSION

CONCLUSION

En se basant sur les résultats des études analysées dans notre travail, on peut confirmer que la XOR est une enzyme clé du métabolisme des purines et représente une source majeure des radicaux libres dans le corps humain.

Vu le rôle physiologique de la XOR et son implication dans le processus métabolique de l'organisme on peut suggérer un rôle plus large à cette enzyme dans le diagnostic de plusieurs pathologies humaines notamment les pathologies hépatiques, cardiovasculaires, et le diabète.

Ces résultats cités, nous ont permis de conclure que cette enzyme pourrait être utilisée comme un paramètre plus ou moins fiable pour le diagnostic des pathologies hépatiques, cardiovasculaire et même le diabète, ou comme une cible thérapeutique, afin de diminuer la production des ERO. De plus, ces études ont révélé une corrélation entre la concentration de quelques paramètres biologiques et celle de la XOR. Cette corrélation était prouvée par le fait qu'il y avait une élévation des taux de paramètres biologiques et cliniques de ces pathologies, avec au même temps une élévation de la concentration de la XOR plasmatique.

En revanche, ces travaux de recherche ont dévoilé l'intérêt crucial qui pourrait être attribué à cette enzyme dans le secteur médical et pharmaceutique, soit comme une cible thérapeutique ou un paramètre de diagnostic. Mais cela reste, bien évidemment, à confirmer avec d'autres études *in vivo* et cliniques.

Références bibliographiques

- Anonyme 1 : Angier N (2017, june 12), Physiologie. Le foie, cet organe à tout faire, courrier international, disponible sur www.courrierinternational.com/article/physiologie-le-foie-cet-organe-tout-faire (consulté le 04 mai 2021)
- Anonyme 2 : Dictionnaire visuel, La référence visuelle. Principales veines et artères. Disponible sur www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/etre-humain/anatomie/circulation-sanguine/principales-veines-et-arteres.php (consulté le 21 juin 2021).
- Anonyme 3 : Doctissimo (19 novembre 2018). Pathologie hépatique, disponible sur www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/pathologie-hepatique (consulté le 03 juillet 2021)
- Anonyme 4 : Dr Soberskyet R, Mony C (10 novembre 2014). Alcool et foie. Centre hepato-biliaire. Paul Brousse, disponible sur www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html?fbclid=IwAR3uZdLsS7HKzcD31jM3XP-eZ2YIYZoJm10ByNHDGEg6Przn3GHCzup8U (consulté le 21 mai 2021).
- Anonyme 5 : Dreamstime (2016). Damage of alcohol abuse on liver. Disponible sur www.dreamstime.com/royaltyfree-stock-photography-liver-alcohol-image23090587 (consulté le 10 mai 2021)
- Anonyme 6 : Magnin E (juillet 2017). Cœur, passeport santé, disponible sur www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=coeur (consulté le 22 mai 2021).
- Anonyme 7 : Fédération des diabétiques. L'insuline : le traitement du diabète par l'insulinothérapie, disponible sur www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/linsuline?fbclid=IwAR0VUIrSI5ECBkCvq_3jQMZEjT3uvq3GPiM8fe9RV-zirmRZTC-yqejUo2E (consulté le 22 juin 2021).
- Anonyme 8 : Fédération Française Des Diabétiques (2013). L'hba1c ou Hémoglobine Glyquée. Has-SantFr. Disponible sur www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c (consulté le 22 juin 2021)
- Anonyme 9 : Geoffrey A. Weinberg (mars 2020), Rhumatisme articulaire aigu. Le manuel MSD, disponible sur www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-infections-bact%C3%A9riennes-chez-le-nourrisson-et-enfant/rhumatisme-articulaire-aigu?query=cardiopathies%20rhumatismal (consulté le 24 mai 2021)
- Anonyme 10 : Harvard Health Publishing (23 mars 2021), Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism). Disponible sur www.health.harvard.edu/a_to_z/thromboembolism-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-a-to-z (consulté le 24 mai 2021).

- Anonyme 11 : Iglesias A (2019). Doctissimo. Hémoglobine glyquée ou glycosylée (HbA1C). www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_proteines14.htm (consulté le 21 juin 2021).
- Anonyme 12 : James Beckerman, MD, FACC (15 octobre 2019), Atherosclerosis. WebMD, disponible sur : www.webmd.com/heart-disease/what-is-atherosclerosis. (Consulté le 25 mai 2021).
- Anonyme 13 : James D. Douketis (octobre 2019), thrombose veineuse profonde. Le Manuel MSD, disponible sur : www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-veineuses/thrombose-veineuse-profonde-tvp, consulté le 25 mai 2021
- Anonyme 14 : Cardenas J (19 juin 2017), le système cardiovasculaire. Doctissimo, disponible sur www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/fiches-corps-humain/systeme-cardiovasculaire.htm (consulté le 25 mai 2021).
- Anonyme 15 : Beerman LB (decembre 2020), Revue generale des anomalies cardiovasculaires congénitales. Le manuel MSD, disponible sur www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitales/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitales#v1095835_fr (Consulté le 24 mai 2021)
- Anonyme 16 : Nicard Q (juillet 2016). Vaisseau sanguin. Passeport santé, disponible sur www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=vaisseau-sanguin (consulté le 25 mai 2021).
- Anonyme 17 : Organisation mondiale de la santé (13 avril 2021). Diabete, diponible sur www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (consulté le 03 juillet 2021)
- Anonyme 18 : Organisation mondiale de la santé (2018). L'abus d'alcool tue chaque année plus de 3 millions de personnes, disponible sur www.who.int/fr/news/item/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men . (consulté le 21 mai 2021)
- Anonyme 19 : Organisation Mondiale de Santé (2017), maladies cardiovasculaires, disponible sur [www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (consulté le 22 mai 2021)
- Abadeh S, Killacky J, Benboubetra M, Harrison R (1992). Purification and partial characterization of xanthine oxidase from human milk. *Biochimica and Biophysica Acta*. 1117:25–32.
- Abdelkebir Kh., (2014). Les Marqueurs Biologiques Des Complications Du Diabète Sucré. Mémoire de Magistère en Physiologie Cellulaire & Moléculaire. Faculté des Sciences de la Nature Et de la Vie. Université de Constantine 1. 06-11p
- Adachi T, Fukushima T, Usami Y, Hirano K (1993). Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial cell surface. *Biochemical Journal*. 289:523–527
- Aggarwal R (2013). Diagnosis of hepatitis E. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 10(1):24-33.

- Ali OS, Abdelgawad HM, Mohammed MS, El-Awady RR (2014). Ischemic heart diseases in Egypt: Role of xanthine oxidase system and ischemia-modified albumin. *Heart and Vessels*. 29:629 – 637.
- AM Brind (2002). Drugs that Damage the Liver. *Medicine*, Volume 30, Issue 11, 1 November.
- Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, Nishino T (1990). Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type of the O₂ –dependent type. Amino acid sequences of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavage site of the enzyme during irreversible conversion by trypsin. *Journal of Biological Chemistry*, 265: 14170-14175.
- Atallah S (2007). Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat en Biologie. Université de Constantine. 9-11
- Atmani D, Baghiani A, Harrison R and Benboubetra M (2005). NADH oxidation and superoxide production by milk xanthine oxidoreductase. *International Dairy Journal*, 15: 1113-1121.
- Arousseau B (2002). "Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits." *Productions Animales*, 15(1), 67-82.
- Badeau M. (2006). Effets d'un antioxydant, le tempol, sur les actions métaboliques et vasculaires de l'insuline chez le rat insulino-résistant avec un surplus de poids. Effets de l'insuline sur le transport du glucose dans le muscle squelettique, la réactivité vasculaire, l'expression des protéines eNOS, le stress oxydatif et les effets hémodynamiques régionaux, Université Laval.
- Baghiani A, Arrar L and Benboubetra M (2002). Purification and comparative kinetic study of the milk molybdo flavo enzyme, xanthine oxidoreductase, from different species. In "Chapman S., Perham R. Scrutton N. and Weber R. (Eds.), *Flavins and flavoproteins 2002*". Agency for Scientific Publications, Berlin. pp: 837-844.
- Baghiani A, Harrison R and Benboubetra M. (2003). Purification and partial characterization of camel milk xanthine oxidoreductase. *Archives of Physiology and Biochemistry* 111, 407-414.
- Baker JL, Gamborg M, Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TI, Rasmussen KM. (2008). Breastfeeding reduces postpartum weight retention. *American Journal of Clinical Nutrition*. 88 :1543- 51.
- Basit H, Tyagi I, Koirala J (2021). Hepatitis C. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Battelli MG, Abbondanza A, Musiani S, et al (1999). Determination of xanthine oxidase in human serum by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical Chimica Acta* ;281:147–58.
- Battelli MG, Musiani S, Valgimigli M, Gramantieri L, Tomassoni F, Bolondi L, Stirpe F (1995). Serum xanthine oxidase in human liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2001
- Bedossa P, Callard P. Alcoholic liver disease. *Annales de Pathologie* (15):324-331.

- Belmouhoub M, et Hamdi A (2006) : Etude des complications du diabète dans la ville de Bejaia, mémoire de DES en biologie et physiologie Animale, université de Bejaia.
- Berglund L, Rasmussen JT, Andersen MD, Rasmussen MS, Petersen TE (1996). Purification of bovin xanthine oxidoreductase from milk fat globule membrane and cloning of complementary deoxyribonucleic. *Dairy of Science J.*79 :196-204
- Berry C.E. and Hare J.M. (2004). Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* 555, 589-606.
- Berry MN, Edwards AM. (éds.) (2000). *The Hepatocyte Review*, p. 391-410. Pays-Bas: Kluwer Academic Publishers.
- Bray RC. (1975). Molybdenum-sulferflavin hydroxylases and related enzymes. In "Boyer P.D (Eds.), *The enzymes*" 3rd Ed. Academic Press, New York. pp: 299-419.
- Bruder G, Jarasch ED, Heid HW (1984). High concentrations of antibodies to xanthine oxidase in human and animal sera: molecular characterization. *Journal of Clinical Investigation.*74:783–794.
- Burdon RH and Gill V (1993). Cellular generated active oxygen species and Hella Cell proliferation. *Free Radical Research. Comm.* 19, 203-213.
- Camara BD (2014) - Les accidents vasculaires cérébraux au cours du diabète de type 2 dans le service de médecine interne CHU-PG. Thèse de Doctorat. Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie. Université des Sciences, des Techniques et DES Technologies de Bamako. 10p
- Camille Migdal, Mireille Serres (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences ; 27* : 405-12.
- Can J (2008). Diabetes. *Canadian Diabetes Association Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.*;32(suppl. 1): S168-S180.
- Carpentier J (2014). Déterminants De La Pratiques D'Activité Physique Chez Les Adultes Québécois Atteints Du Diabète De Type 2. Mémoire de recherche en sciences infirmières. Université du QUEBEC À TROIS-RIVIÈRES. 08-09p
- Choi G, Runyon BA (2012). Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. *Clinical Liver Disease.* May;16(2):371-85.
- Chris A et Pritsos (2000). Cellular distribution, metabolism and regulation of the xanthine oxidoreductase enzyme system. *Chemical-Biological Interaction.*129(1-2):195-208
- Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Van-Poel B, Pieters L, Vlietinck AJ and Vanden Berghe D (1998). Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *Journal Natural Products* 61,71-76.
- Cotellet N (2001). Role of flavonoids in oxidative stress. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 1, 569-590.
- Coughlan MP, Rajagopalan KV, Handler P (1969). The role of molybdenum in xanthine oxidase and related enzymes. Reactivity with cyanide, arsenite, and methanol. *Journal of Biological Chemistry.* 25;244(10):2658-63.

- Davignon J, Ganz P (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*,109(23 suppl):III27.
- De Jong JW, van der Meer P, Nieukoop S, Huizer T, Stroeve RJ, Bos E (1990). Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circulation Research*. 67:770–773.
- Della Corte E, Gozzetti G, Novello F, Stirpe F (1969). Properties of the xanthine oxidase from human liver. *Biochimica Biophysica Acta*.191:164–166.
- Della Corte E and Stirpe F (1968). The regulation of rat liver xanthine oxidase: activation by proteolytic enzymes. *European Journal of Biochemistry Letters*. 2, 83-84.
- Desco MC, Asensi M, Marquez R, Martinez-Valls J, Vento M, Pallardo FV, et al (2002). Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: Protection by allopurinol. *Diabetes*.51: 1118 – 1124.
- Dr Le Collen L, Pr Quéré I, Dr Galanaud JP (2019), Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, *Les Items de la Revue du praticien*, 69(10);e327-336
- Dubuisson J, Cosset FL (2014). Virology and cellbiology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *Journal ofHepatology*. 61(1 Suppl):S3-S13.
- Enomoto A., Kimura H. and Chairoungdua A. (2002). Molecular identification of a renal urate anion exchangerthatregulatesblood urate levels. *Nature*. 417, 447-452.
- Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino. T, Pai. EF (2000). Crystal Structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion, *Proceedings of National Academy of Sciences USA*.97: 10723-10728.
- Farci P, Niro GA (2012). Clinical features of hepatitis D. *Seminer in LiverDisease*. 32(3):228-36.
- Ferdjellah A, Ghemari R. (2013). Essai d'évaluation du dispositif de prise en charge des diabétiques de la ville de Bejaia ; cas de la clinique Beau Séjour. Mémoire de Master en sciences économiques. Faculté des Sciences Economiques, des Sciences Commerciales et des Sciences de Gestion. Université A-Mira de BEJAÏA. 13-17
- FID (Fédération Internationale du Diabète).,2006. ATLAS du DIABÈTE de la FID 3^e édition.
- Frayn K (2005). Cardiovascular disease diet, nutrition and emerging risk factors. Black well Publishing. Oxford,UK.
- Frederiks WM, Vreeling-Sindelarova H (2002). Ultrastructural localization of xanthine oxidoreductase activity in isolated rat liver cells. *Acta Histochemica*. 104 :29–37.
- Fridovich I, Handler P (1958). Xanthine oxidase. II. Studies of the active site. *Journal of Biological Chemistry*. 231(2):899-911.
- Friedl HP, Till GO, Ryan US and Ward PA. (1989). Mediator-induced activation of xanthine oxidase in endothelial cells. *FASEB J: Officinal Publication of the Federation of American Societies for ExperimentalBiology*. 3, 2512-2518.
- Fujimura Y, Yamauchi Y, Murase T, Nakamura T, Fujita SI, Fujisaka T, et al (2017). Relationship between plasma xanthine oxidoreductase activity and left ventricular ejection fraction and hypertrophy among cardiac patients. *PLoS One* 12: e0182699.

- Furuhashi M, Matsumoto M, Tanaka M, Moniwa N, Murase T, Nakamura T, et al (2018). Plasma xanthine oxidoreductase activity as a novel biomarker of metabolic disorders in a general population. *Circulation Journal*.82: 1892 – 1899.
- Galbusera C, Orth P, Fedida D, Spector T (2006), Superoxide radical production by allopurinol and xanthine oxidase, *Biochemical Pharmacology*. 71: 1747-1752.
- Galvani S, Coatrieux C, Elbaz M, Grazide MH, Thiers JC, Parini V, Uchida N, Kamar L, Rostaing M, Baltas R, Salvayre A, Nègre-Salvayre (2008). *Free Radical Biological and Medicine*45: 1457-1467.
- Gelb BD, Chung WK (2014). Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1;4(7):a013953.
- Granger DN, Rutili G and McCord JM (1981). Role of superoxide radical in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 81, 22-29.
- Gupta E, Bajpai M, Choudhary A (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*. 8(1):19-25.
- Gutman AB, Yu TF(1951). Benemid (p-di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid) as uricosuric agent in chronic gouty arthritis. *Transaction of the Association of American Physicians*.64:279-88.
- Hammich A (2012.): Essai d'évaluation des coûts de prise en charge du diabète sucré En Algérie, mémoire de magister en Sciences Économiques, université de Bejaia,
- Hanasaki Y, Ogawa S and Fukui S (1994). The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine* 16, 845-850.
- Harman D (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956 ; 11 : 298-300.
- Harris MD, Siegel LB and Alloway J.A. (1999). Gout and hyperuricemia. *American Family Physician* 59, 925-934.
- Harrison R (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radical Biology and Medicine*. 33, 774-797.
- Hennen G (2001). La Glande Thyroïde. In : Hennen G. *Endocrinologie*, De Boeck Université, Paris. 229-276p.
- Hille R and Massey V (1981a). Studies on the oxidative half-reaction of xanthine oxidase. *Journal of Biological Chemistry* 256, 9090-9095.
- Hille R and Massey V (1981b). Studies on the oxidative half-reaction of xanthine oxidase. *Journal of Biological Chemistry* 256, 9090-9095.
- Hille R, Massey V (1981). Studies on the oxidative half-reaction of xanthine oxidase. *Journal of Biological Chemistry* 256: 9090–9095.
- Huang YT, Ghio AJ, Nozik-Grayck E and Piantadosi CA. (2001). Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *American Journal of Physiology*. 280, 474-481.
- Ichida K, Amaya Y, Noda K, Minoshima S, Hosoya T, Sakai O, Shimizu N and Nishino T (1993). Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase

- (oxidase) : structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene* 133, 279-284.
- Ichikawa M, Nishino T, Nishino T, Ichikawa A (1992). Subcellular localization of xanthine oxidase in rat hepatocytes : high-resolution immuno electronmicroscopic study combined with biochemical analysis. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 40:1097–1103.
 - Jaillais A, Herber-Mayne A, D'Alteroche L, Landau A, Merrouche Y, Vignot S (2018). Hépatite B : dépistage et traitement en oncologie [HBV infection: Screening and treatment for oncology patients]. *Bull Cancer*. 105(2):162-170.
 - Janairo JIB, Janairo GC (2012), Homology modelling and comparative docking analysis of two naturally occurring pancreatic glucokinase mutants, *Philippine Science Letters*, 5(1) : 1-6.
 - Jarasch ED, Bruder G, Heid HW (1986). Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiologica Scand*. 548:39–46.
 - Jarasch ED, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW (1981). Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium. *Cell*. 25:67–82.
 - Kalra N, Shukla Y, Einarson, A., Karaskov, T. (2007). Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. *Cancer letters*, 247(2) : 167-181.
 - Keith T.P, Reily M.A, Kreitman M, Lewontin R.C, Curtis D, Chambers G. (1987) sequence of structural gene for xanthine dehydrogenase (rosy) in *Drosophila melanogaster*. *Genetic Journal*. 116 :67-73
 - Kendi N (2012) : Essai d'analyse de la politique de lutte contre le tabagisme en Algérie, mémoire de magister en Sciences Économiques, université de Bejaia.
 - Khelif H (2012). La prévention et l'éducation des complications du diabète sucré. Mémoire professionnel en infirmier de santé publique .Ecole paramédical de M'Sila. 22-23
 - Koff RS (1992). Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine*. 10 Suppl1:S15-7.
 - Kooij A, Bosch KS, Frederiks W.M. and Van Noorden C.J.F. (1992). High levels of xanthine oxidoreductase in endothelial, epithelial and connective tissue cells in rat tissues. A relation between localization and function. *Virchows Archiv [B] Cell Pathology* 62,143-150.
 - Krenitsky TA., Spector T and Hall WW (1986). Xanthine oxidase from human liver: purification and characterization. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 247, 108-119.
 - Kuntz D, Lioté. F (2003), Goutte, *Encyclopedie Médico Chirurgicale, Appareil locomoteur*, 14 : 270-A- 10: 23.
 - Kuppusamy UR, Indran M, Rokiah P (2005). Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian Type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 22(10):1343-6.
 - Kuwabara Y, Nishino T, Okamoto K, Matsumara T, Eger BT, Pai EF, Nishino T (2003). Unique aminoacids cluster for switching from the dehydrogenase to

- oxidase form of xanthine oxidoreductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100:8170–8175.
- Lamdjadani A-Kh., Bouazza A (2017). Étude épidémiologique sur les facteurs de risque associés au diabète de type 2. Mémoire de Master en Analyses Biologiques et Biochimiques. faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université Abdelhamid Ibn Badis MOSTAGANEM. 26-39p
 - Larrey D, Pessayre D, Duhamel G, et al (1986). Prolonged cholestasis after ajmaline-induced acute hepatitis. *Journal of Hepatology*; 2 : 81-7.
 - Lee HJ, Jeong KH, Kim YG, Moon JY, Lee SH, Ihm CG, et al (2014). Febuxostat ameliorates diabetic renal injury in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Journal of the American Society of Nephrology*; 40: 56 – 63.
 - Lefkowitz JH (2005). Morphology of alcoholic liver disease. *Clinical Liver Disease*, 9, 37-53.
 - Leslie D. et Valeri C. (2003) Le LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). *Diabetes voice*, Fédération Internationale du Diabète, Vol 48 p.14-16,
 - Lewis. AS, Murphy L, McCalla C, Fleary. M, Purcell. S (1984), Inhibition of Mammalian Xanthine oxidase by Folate Compounds and Amethopterin, *Journal of Biological Chemistry*; 259 : 2-15.
 - Lin CM, Chen CS, Chen CT, Liang YC, and Lin J.K. (2002). Molecular modeling of flavonoid that inhibits xanthine oxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 294, 167-172.
 - Lochiot and M.Grima (2004). introduction à la pharmacocinétique-passage transmembranaire, strasbourg, 30-40.
 - Manaman Mc JL, Shellman, V. (1996). Purification of rat liver xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase by affinity chromatography on benzamidine-sepharose. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 332 (1): 135-141
 - Martelin, E. (2004). Regulation of the human xanthine oxidoreductase gene. *Helsinki University Biomedical Dissertation*, Finland, 42.
 - Massey V and Edmondson D. (1970). On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by cyanide. *Journal of Biological Chemistry*. 245, 6595-6598.
 - Massey V, Schopfer LM, Nishino T, and Nishino, T. (1989) Differences in protein structure of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase revealed by reconstitution with active site probe study. *Journal of Biological Chemistry*. 264, 10567-10573
 - Matheny SC, Kingery JE (2012). Hepatitis A. *American Family Physician*. 01;86(11):1027-34; quiz 1010-2.
 - Mathews CK and Van Hold KE (1996). Nucléotide metabolism. In *Biochemistry*, 2nd ed, pp. 793-793. Benjamin/Cummings Publishing Co, Inc, Menlo Park, CA, USA.
 - Mathurin P, Louvet A, Dharancy S (2012). Prise en charge de l'hépatite alcoolique sévère. *Post'U*. Pp:185-190.
 - Matsushita M, Okazaki H, Shirakabe A, Shibata Y, Sawatani T, Uchiyama S, et al (2019). Plasma xanthine oxidoreductase activity in patients with decompensated acute heart failure requiring intensive care. *ESC Heart Failure*; 6: 336 – 343
 - Matsushita M, Shirakabe A, Okazaki H, Shibata Y, Goda H, Shigihara S, Asano K, Tani K, Kiuchi K, Murase T, Nakamura T, Takayasu T, Asano M, Okajima F,

- Kobayashi N, Hata N, Asai K, Shimizu W (2020). Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease Outpatients. *Circulation Reports*. 8;2(2):104-112.
- McCord. JM, Granger DN, Rutili G (1981). Superoxide radicals in feline intestinal ischemia, *Gastroenterology*; 81:22–29.
 - Meeks R. G, Harrison SD, Bull RJ (1991). *Hepatotoxicology*. Boca Raton (Florida): CRC Press, 700 p.
 - Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis. (2020 Jan 16). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
 - Meneshian, A, Bulkley, G.B. (2002). The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation*, 9: 161–175.
 - Mérat FJ, De Lens AJ, *Dictionnaire Universel de matière Médicale et de thérapeutique générale*, Tome second : Société Belge de Librairie ; 1837.
 - Mokrini R (2006), *Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composées phénoliques en chimie sous rayonnement : Radiolyse Gamma des chalcones et de l'acide férulique en solutions alcooliques*, thèse de doctorat de l'université de Limoges.
 - Mouraux T., Dorchy H (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ?. *Archives de Pédiatrie*. V12. V(12) : 1779-1784p
 - Murase T, Nampei M, Oka M, Miyachi A, Nakamura T (2016). A highly sensitive assay of human plasma xanthine oxidoreductase activity using stable isotope-labeled xanthine and LC/TQMS. *Journal of Chromatography B : Analytical Technologies in Biomedical Life Sciences*; 1039: 51 –58.
 - Muxfeldt M, Schaper W (1987). The activity of xanthine oxidase in heart of pigs, guinea pigs, rabbits, rats, and humans. *Basic Research in Cardiology*. 82:486–492.
 - Nagao H, Nishizawa H, Tanaka Y, Fukata T, Mizushima T, Furuno M (2018). Hypoxanthine secretion from human adipose tissue and its increase in hypoxia. *Obesity (Silver Spring)*; 26: 1168 – 1178.
 - Nakamoto Y, Kaneko S (2003). Mechanisms of viral hepatitis induced liver injury. *Current Molecular Medicine*. 3(6):537-44
 - Nishino T (1994). The Conversion of Xanthine Dehydrogenase to Xanthine Oxidase and the Role of the Enzyme in Reperfusion Injury. *Journal of Biochemistry*. 116, 1-6
 - Nishino T, Nishino T (1997). The conversion from the dehydrogenase type to the oxidase type of rat liver xanthine dehydrogenase by modification of cysteine residues with fluorodinitrobenzene. *Journal Biological Chemistry*. 272:29859–29864.
 - Nuki G. (2006). Gout. *Metabolic and Genetic Arthropathies*. 34, 417-423.
 - O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ (2010). Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Alcoholic liver disease. *Hepatology* 51: 307–328

- Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H, Takahashi K, Kondo S, Hasegawa M And Komoriya K (1993). Hypouricemic Effect Of The Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, Tei-6720, In Rodents. *European Journal Of Pharmacology*, 241 (1993) 183-188.
- Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T, et al (2017). Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical out come in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*; 228: 151 – 157.
- Owen PL and Johns T (1999). Xanthine oxidase inhibitory activity of north eastern North American plant remedies used for gout. *Journal of Ethnopharmacology* 64, 149-160.
- Pacher P, Nivorozhkin A and Szabó C. (2006). Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews*. 58, 87-114.
- Parks DA, Granger DN (1986). Xanthine oxidase: biochemistry, distribution, and physiology. *Acta Physiologica Scandinavica*. 548:87–99.
- Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML (2015). Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 28;3(2):117-26.
- Radi R, Rubbo H, Bush K, Freeman BA (1997). Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 339:125–135.
- Rastelli G, Costantino L and Albasini A (1997). A model of the interaction of substrates and inhibitors with xanthine oxidase. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 3007-3016.
- Ratna G, Mandrekar H (2017). Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolécules*, 7(3): 61-69
- Rehermann B (2013). Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nature Medicine*. 19(7):859-68.
- Rodier M, (2001). Définition et classification du diabète. *Endocrinologie - CHU – Nîmes. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*. V25. N(2) : 91-93p
- Rouquette M, Page S, Bryant R, Benboubetra M, Stevens CR, Blake DR, Whish WD, Harrison R, Tosh D (1998). Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localised on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture. *FEBS Letters*. 426:397–401.
- Rudd JH, Davies JR, Weissberg PL (2005). Imaging of atherosclerosis -- can we predict plaque rupture? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 17-24.
- Rundles RW, Wyngaarden, JB., Hitchings, GH. And Elion, GB (1969). Drugs And Uric Acid. *Annual Reviews of Pharmacology and toxicology*. 9: 345-362.
- Safaie P, Razeghi S, Rouster SD, Privitera I, Sherman KE (2018). Hepatitis D diagnostics: Utilization and testing in the United States. *Virus Research*. 02;250:114-117.
- Sahnine N, Yahiaoui Y (2018). Analyse des moyens à mettre en oeuvre pour lutter contre le diabète : Cas CHU l'hôpital belloua Tizi- Ouzou. *Mémoire de Master en*

- Science Economique. Faculté des sciences économiques, commerciales et des sciences de gestion. Université mouloud mammeri de tizi-ouzou. 13-18p
- Schardinger F (1902). Überdas Verhalten der Kuhmilch gegen Methylenblau und seine Verwendung zur Unterscheidung von ungekochter und gekochter Milch. *Untersuch Nahrungsgenussmittel*. 5:1113–1121
 - Schreck R. and Baeuerle P.A. (1991). A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends in Cellular Biology*. 1, 39-42.
 - Sha L, Hor-Yue T, Ning W, Zhang-Jin Z, Lixing L, Chi-Woon W and Yibin F (2015). The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International Journal Molecular Sciences*., 16(11): 26087-26124.
 - Shin EC, Jeong SH (2018). Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 4;8(9):a031708.
 - Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al (2018). ACG clinical guideline : alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 113, 175-194.
 - Slama G (2000). *Prise en charge du diabète de type 2 non insulinodépendant*. Montrouge, France. Edition John Libbey Eurotext. 104p
 - Song JE, Kim DY (2016). Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 4(18):338.
 - Squadrito GL. (2000). Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 376, 333-337.
 - Stewart RC, Hille R. and Massey V (1984). Characterization of arsenite-complexed xanthine oxidase at room temperature. Spectral properties and pH-dependent redox behaviour of the molybdenum-arsenite center. *Journal of Biology Chemistry*. 259, 14426-14436.
 - Stirpe F, Della Corte E (1969). The regulation of rat liver xanthine oxidase – conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O). *Journal of Biology Chemistry*. 244:3855–3863.
 - Sunagawa S, Shirakura T, Hokama N, Kozuka C, Yonamine M, Namba T, et al (2019). Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *Journal of Diabetes Investigation*; 10: 94 – 103.
 - Suriyajothi MA, Sangeetha R, Venkateswari R (2011). Activity of xanthine oxidase in Diabetics: Its correlation with aging, *Pharmacology online*; 2: 128-133.
 - Taibi G, Paganini A, Gueli MC, Ampola F. and Nicotra CM. (2001). Xanthine oxidase catalyzes the synthesis of retinoic acid. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*. 16, 275-285.
 - Takano T, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, Becker MA, (2004) . Selectivity Of Febuxostat, A Novel Non-Purine Inhibitor Of Xanthine Oxidase/Xanthine Dehydrogenase ; *Life Sciences* 76 (2005) 1835–1847.
 - Tam HK, Kelly AS, Fox CK, Nathan BM, Johnson LA (2016). Weight loss mediated reduction in xanthine oxidase activity and uric acid clearance in adolescents with severe obesity. *Childhood Obesity*; 12:286 – 291.

- Terada LS, Leff JA, Guidot DM, Willingham DM and Repine J.E. (1991). Inactivation of xanthine oxidase by hydrogen peroxide involves site-directed hydroxyl radical formation. *Free Radicals Biology and Medicine*. 10, 61-68.
- Todd D, Engerson T, Greg Mckelvey, Darryl B, Rhyne, Elizabeth B. Boggio, Stephanie J. Snyder, And Harold P. Jones, (1987), Conversion Of Xanthine Dehydrogenase To Oxidase In Ischemic Rat Tissues, *Journal of Clinical Investigation* Volume 79, June 1987, 1564-1570.
- Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Fujioka S, et al (1991). Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. *International Journal of Obesity*; 15: 1 – 5.
- Topham RW, Walker MC and Calish MP. (1982). Liver xanthine dehydrogenase and iron mobilization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 109, 1240-1246.
- Truglio JJ, Theis K, Leimkühler S, Rappa R, Rajagopalan KV and Kisker C. (2002). Crystal structures of the active and alloxanthine-inhibited forms of xanthine dehydrogenase from *Rhodobacter capsulatus*. *Structure*. 10, 115-125.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*; 383(9930):1749-1761.
- Unno T, Sugimoto A and Kakuda T (2004). Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. *Journal of Ethnopharmacology* 93, 391-395.
- Viala A, Botta A (2005). *Toxicologie*. Paris: éditions Tec & Doc; xxiii+1094.
- Vijan., S, (1999), Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, OMS, *Annals of Internal Medicine*. American college of physicians
- Washio K, Kusunoki Y, Tsunoda T, Osugi K, Ohigashi M, Murase T, Nakamura T, Matsuo T, Konishi K, Katsuno T, Namba M, Koyama H (2020). Xanthine oxidoreductase activity correlates with vascular endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*; 57(1):31-39.
- Watanabe K, Shishido T, Otaki Y, Watanabe T, Sugai T, Toshima T, et al (2019). Increased plasma xanthine oxidoreductase activity deteriorates coronary artery spasm. *Heart Vessels*; 34: 1 – 8.
- Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ (2018). Rheumatic Heart Disease Worldwide : JACC Scientific Expert Panel. *Journal American College Cardiology*. 18;72(12):1397-1416.
- Waud WR, Rajagopalan KV (1976a). Purification and properties of the NAD+-dependent (Type D) and O₂-dependent (Type O) forms of rat liver xanthine dehydrogenase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 172:354–364.
- Wens J, Sunaert P, Feyen L (2007). Crombruggen PV Diabète sucré de type 2 recommandations de bonne pratique. société scientifique de médecine générale (ssmg)
- Wilder J, Patel K (2014). The clinical utility of FibroScan® as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Medical Devices (Auckl)*. 7:107-14.
- Wright S, Keele CA, Neil E. (1980) *Physiologie appliquée à la médecine*. 2ème Edition Flammarion-Sciences, Paris.

- Xu P, Huecksteadt T, Harrison R, Hoidal JR (1995). Molecularcloning, tissue expression of human xanthine dehydrogenase. Biochemicaland Biophysical Research Communication. 215:429.
- Xu P, Huecksteadt T, Hoidal JR (1996). Molecularcloning and characterization of the human xanthine dehydrogenase gene (XDH) Genomics. 34:173–180.
- Xu P., Huecksteadt T. Harrison R. and Hoidal J.R. (1994). Molecularcloning, tissue expression of human xanthine dehydrogenase. Biochemical BiophysicsResearch Communication 199, 998-1004.
- Yang Y, Zhao J, Qiu J, Li J, Liang X, Zhang Z, et al (2018). Xanthine oxidase inhibitor allopurinol prevents oxidative stress-mediated atrial remodeling in alloxan-induceddiabetemellitusrabbits. Journal of AmericanHeartAssociation; 7: e008807.
- Yasuhiro T., Kumiko H.A., Hideki H., Lin Z., Yoshinori K., Shiro K. and Michael A.B. (2005). Life Sciences. 76, 1835-1847.
- Yu TF,Cutman AB. (1964) Effect Of Allopurinol (4 Hydroxyl~Yrazolo[3,4-D] Pyrimidine) On Serum And UrinaryUric Acid In Primary And Secondary Gout. American Journal ofMedecine. 37: 885-898.
- Zhang J, Xu C, Zhao Y, Chen Y (2014). The significance of serum xanthine oxidoreductase in patients with non alcoholic fatty liver disease. Clinical Laboratory; 60: 1301 – 1307.

**Présenté et soutenu par : BELALOUI Nesrine
DRAOUI Meroua**

Le :15 /07/2021

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Spécialité : Biochimie Appliquée**

**Thème : Xanthine oxydoréductase (XOR)
Une cible thérapeutique potentielle de nombreuses pathologies humaines**

Résumé

La XOR est une enzyme issue de plusieurs origines, elle se trouve chez quasiment toutes les espèces vivantes. Cette enzyme est considérée comme une source majeure de la production d'ERO chez l'homme.

D'après le premier travail de recherche cité dans notre mémoire, Serum Xanthine Oxidase in Human Liver Disease par Batteli et al, en 2001, les chercheurs ont prouvé l'implication de la XOR dans les pathologies hépatiques, suivant un test ELISA compétitif pour déterminer la concentration plasmatique de la XOR et la comparer avec les paramètres biologiques spécifiques des pathologies. Les résultats ont montré une nette élévation du taux de la XO plasmatique chez la plupart des patients avec la présence d'une certaine corrélation entre l'enzyme et quelques paramètres biochimiques, et plus spécifiquement la γ -glutamyl transpeptidase.

Le deuxième article Plasma Xanthine Oxidoreductase (XOR) Activity in Cardiovascular Disease par Matsushita et al, en 2020, a démontré également l'implication de la XOR dans les pathologies cardiovasculaires et le diabète après une détermination de la concentration de la XOR par chromatographie et spectrométrie, et puis la comparer avec les paramètres biologiques de ces pathologies, mais aussi avec les paramètres cliniques notamment l'obésité. Les résultats ont montré une corrélation entre la XO et l'indice de masse corporel, ce qui mène à proposer que l'obésité pourrait activer la XO chez les patients souffrant de diabète et de maladie cardiovasculaires. Une association entre le diabète sucré et la XO a aussi été démontrée.

Après l'analyse scientifique de ces deux articles, cette enzyme pourrait donc servir comme une cible thérapeutique ou comme un paramètre du diagnostic pour toutes ces pathologies, et cela en trouvant une corrélation entre les paramètres biochimiques et cliniques caractérisant ces pathologies et la XOR plasmatique.

Mots-clés : XOR, XO, XDH, enzyme, diabète, cardiovasculaires, hépatiques.

Président du jury : Dr. MAAMERI Zineb MCA UMC, Constantine 1.

Encadreur : Dr. MOSBAH Asma MCA UMC, Constantine 1.

Examineur : Dr. MADI Aicha MCB UMC, Constantine 1.

Année universitaire : 2020/2021