

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Science biologique
Spécialité : *toxicologie*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Rôle du sélénium dans l'atténuation du stress oxydant.

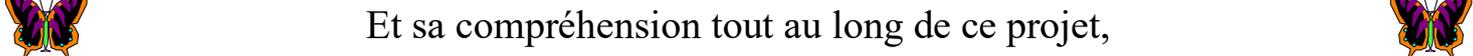
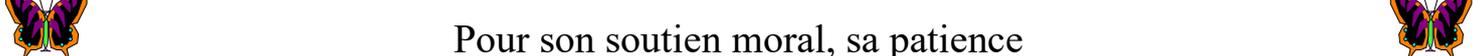
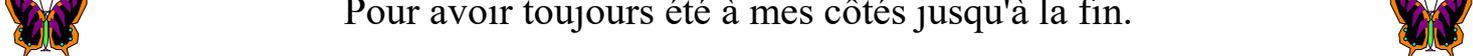
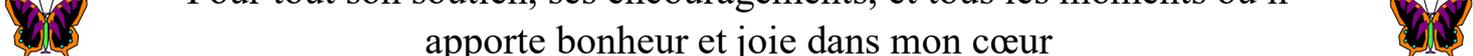
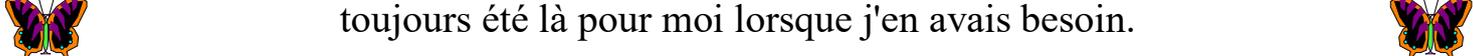
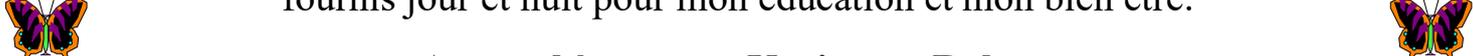
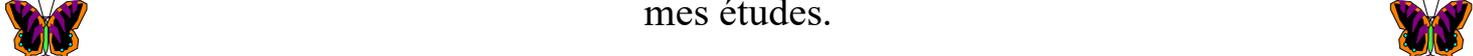
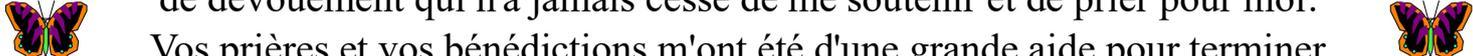
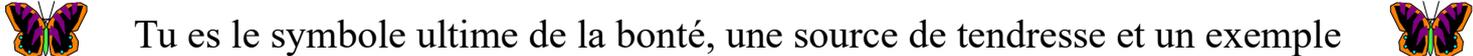
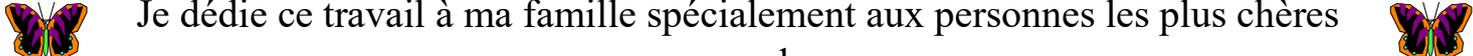
Présenté par : REDJIMI Rayane
GUERARI Abdelhak
DELIMI Rachad Dirar

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : BENREBAI Mouad (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 : MENAD Ahmed (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : BAHRI Laïd (M A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**



Dédicace

Je dédie ce travail à ma famille spécialement aux personnes les plus chères au monde :

A ma chère mère Khadra

Tu es le symbole ultime de la bonté, une source de tendresse et un exemple de dévouement qui n'a jamais cessé de me soutenir et de prier pour moi. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'une grande aide pour terminer mes études.

A mon cher père Larbi

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mes chères sœurs Karima et Rahma

Pour leur amour et leur soutien inconditionnels ; je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi lorsque j'en avais besoin.

A mon cher frère Abdeljalil

Pour tout son soutien, ses encouragements, et tous les moments où il apporte bonheur et joie dans mon cœur

A mes chers cousins Abdessalam et Amine

Pour avoir toujours été à mes côtés jusqu'à la fin.

A mes chers amis Abdelhakim, Rafik et Zack

Merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passés ensemble

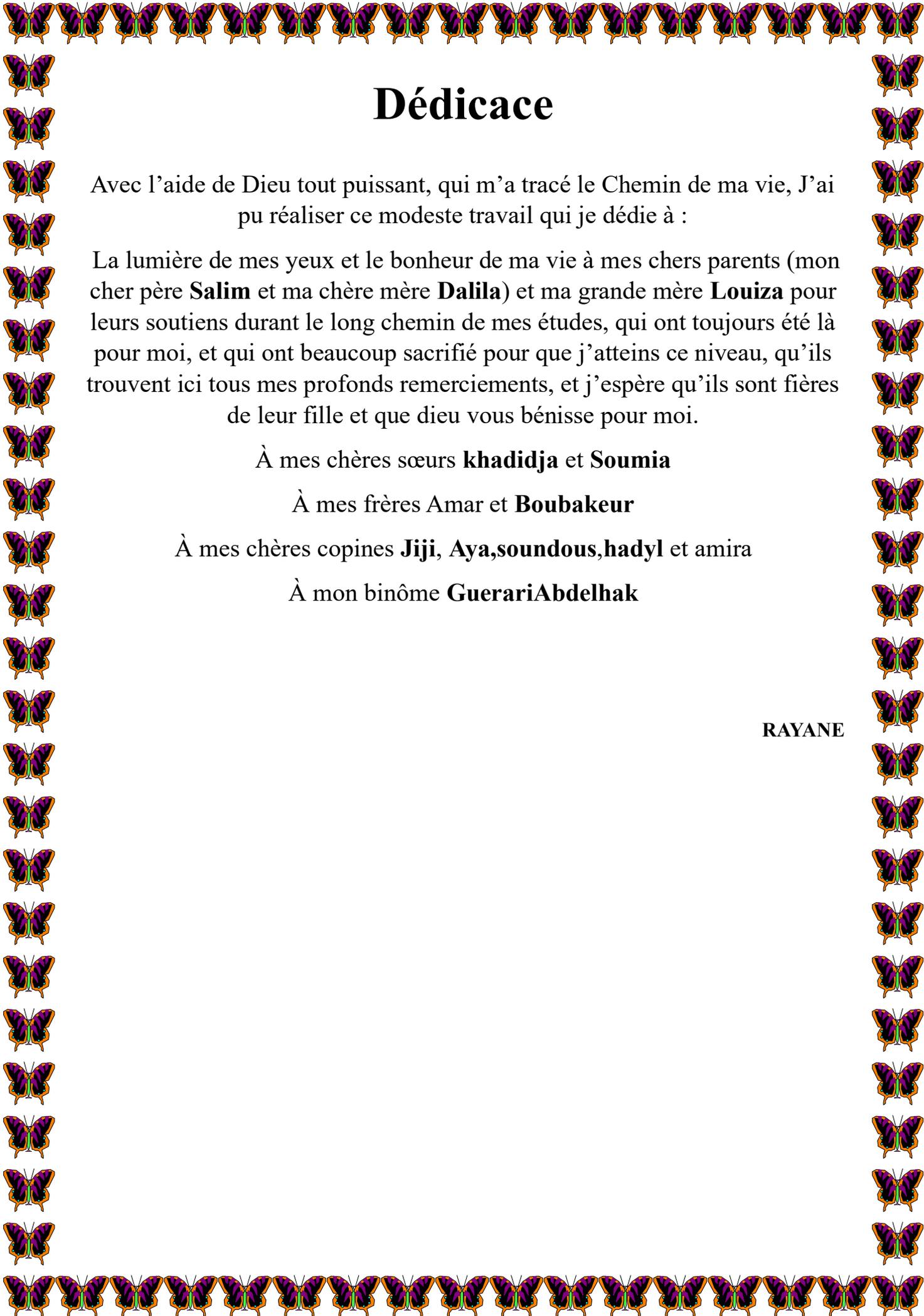
Sans oublier mon binôme Rayane

Pour son soutien moral, sa patience

Et sa compréhension tout au long de ce projet,

ABDELHAK





Dédicace

Avec l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le Chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce modeste travail qui je dédie à :

La lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie à mes chers parents (mon cher père **Salim** et ma chère mère **Dalila**) et ma grande mère **Louiza** pour leurs soutiens durant le long chemin de mes études, qui ont toujours été là pour moi, et qui ont beaucoup sacrifié pour que j'atteins ce niveau, qu'ils trouvent ici tous mes profonds remerciements, et j'espère qu'ils sont fières de leur fille et que dieu vous bénisse pour moi.

À mes chères sœurs **khadidja** et **Soumia**

À mes frères Amar et **Boubakeur**

À mes chères copines **Jiji, Aya, soundous, hadyl** et amira

À mon binôme **Guerari Abdelhak**

RAYANE



DEDICACE

Je te c'est avec plaisir que je dédie ce modeste travail :

A l'être le plus cher de ma vie ma mère **Farida**

Celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, a la source d'amour incessible, a la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières

A mon cher père **Said**

Tu as toujours été a mes coté pour me soutenir et m'encourager, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection

A mon petit Frère **Lokmane** et ma sœur **Maissoune**

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et réussite.

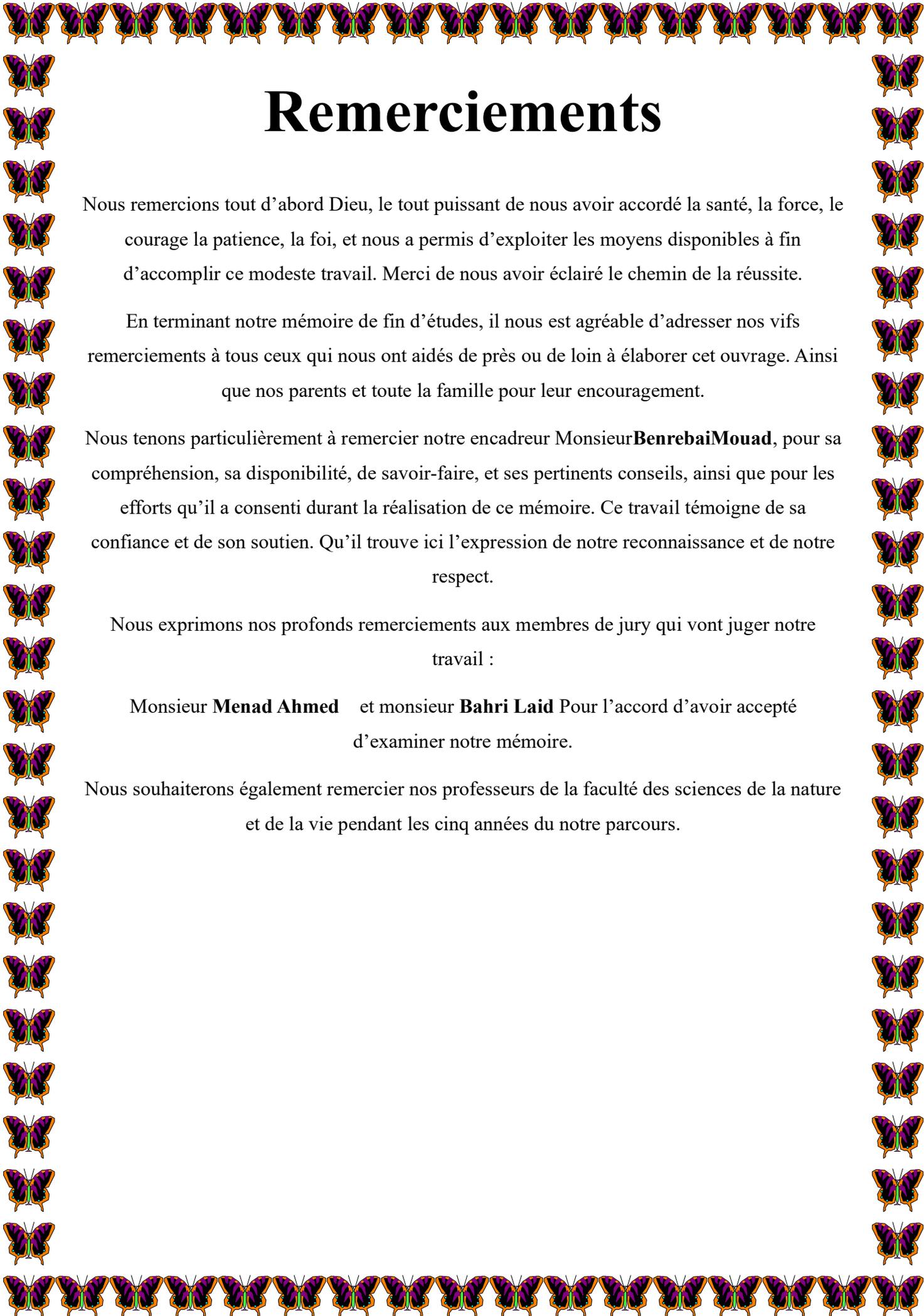
A mes chers amis **Chouaib** et **Raouf**

Pour avoir toujours été là pour moi et m'avoir encouragé et soutenu

A mon Trinôme **Abdelhak** et **Rayane**

Merci pour tous les moments que nous avons passé ensemble

DIRAR



Remerciements

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant de nous avoir accordé la santé, la force, le courage la patience, la foi, et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

En terminant notre mémoire de fin d'études, il nous est agréable d'adresser nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à élaborer cet ouvrage. Ainsi que nos parents et toute la famille pour leur encouragement.

Nous tenons particulièrement à remercier notre encadreur Monsieur **BenrebaiMouad**, pour sa compréhension, sa disponibilité, de savoir-faire, et ses pertinents conseils, ainsi que pour les efforts qu'il a consenti durant la réalisation de ce mémoire. Ce travail témoigne de sa confiance et de son soutien. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre travail :

Monsieur **Menad Ahmed** et monsieur **Bahri Laid** Pour l'accord d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années du notre parcours.

Table des matières :

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

***Introduction générale* 1**

CHAPITRE I : LE SELENIUM DANS LA BIOLOGIE ET LA SANTE HUMAINE

***1. Introduction* 3**

***2. Rôle biologique, métabolisme et besoin* 3**

2.1 Sources nutritionnelles et besoins en sélénium 4

2.2 Métabolisme du sélénium 4

2.2.1 Absorption 4

2.2.2 Métabolisme du sélénium 5

2.2.3 Distribution du sélénium 5

2.2.4 Elimination 6

2.2.5 Les marqueurs biologiques 7

***3. Le sélénium en pathologie humaine* 7**

***4. Mécanisme d'action antioxydant du sélénium* 7**

4.1 Glutathion peroxydase 7

4.2 Thiorédoxine réductase 9

***5. Carence et toxicité du sélénium* 10**

5.1 Carence du sélénium 10

5.2 Toxicité du sélénium 10

***6. Biomolécules contenant du sélénium* 10**

6.1 Glutathion peroxydase 10

6.2 Les diodinasés 11

6.3 Formate déhydrogénase 11

6.4 Thioredoxine réductase 11

CHAPITRE 2 : LES ANTIOXYDANTS

1. Introduction.....	13
2. Défense	
antioxydant.....	14
2.1. Les antioxydants endogènes.....	14
2.1.1 Les antioxydant endogène enzymatiques.....	16
2.1.1.1 Le superoxyde dismutase.....	14
2.1.1.2 La catalase	14
2.1.1.3 le glutathion peroxydase	15
2.1.2 Les antioxydant endogène non-enzymatiques.....	16
2.1.2.1 le glutathion	16
2.1.2.2 l'acide urique.....	17
2.1.2.3 la bilirubine.....	18
2.1.2.4 le coenzyme Q10.....	18
2.2 Les systèmes antioxydant exogène.....	19
2.2.1 Les vitamines.....	19
2.2.1.1 Vitamine C (acide ascorbique).....	19
2.2.1.2 Vitamine E (α-tocophérol).....	19
2.2.1.3 les caroténoïdes.....	20
2.2.1.4 la vitamine A.....	20
3. Autres antioxydants.....	20
3.1 Les oligo-élément.....	20
3.1.1 Le zinc.....	21
3.1.2 Le manganèse.....	21
3.1.3 Le sélénium.....	21
4. Localisation des	
antioxydants.....	21
4.1 Localisation alimentaire des antioxydants.....	21
4.2 Localisation cellulaire des antioxydants.....	22
CHAPITRE 3 : LE STRESS OXYDANT	
1. Introduction.....	23
2. Les radicaux	
libres.....	24

2.1 Définition des radicaux libres.....	24
2.2 La nature des radicaux libres.....	24
3. Mécanismes de production des principales ERO.....	25
3.1 L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$	25
3.2 Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2	26
3.3 Le radical hydroxyle HO^{\bullet}	26
3.4 L'oxygène singulet 1O_2	26
4. Origines et sources d'espaces réactives de l'oxygène (ERO).....	27
4.1 Sources endogènes	28
4.1.1 L'auto oxydation des petites molécules.....	28
4.1.2 Le peroxydosome.....	28
4.1.3 Le réticulum endoplasmique et le cycle catalytique du cytochrome P450.....	29
4.1.4 La xanthine oxydase.....	29
4.1.5 NADPH oxydase.....	30
4.1.6 Mitochondrie.....	31
4.2 Sources exogènes.....	31
5. Effets et conséquences des radicaux libres sur les molécules biologiques.....	32
5.1 Peroxydation lipidiques.....	32
5.2 Oxydation de l'ADN.....	34
5.3 Oxydation des protéines.....	35
CHAPITRE 4 : STRESS OXYDANT ET PATHOLOGIES	
1. Stress oxydant et pathologie.....	36
1.1 L'inflammation.....	36
1.2 Diabète de type 2.....	37
1.3 L'athérosclérose.....	40
2. Le statu antioxydant chez l'humaine et la prévention des maladies	43
2.1 L'alimentation et la prévention des maladies.....	43
2.2 Bénéfices attribués aux antioxydants.....	44
Conclusion.....	45

<i>Références</i>	4
6	
<i>Résumé</i>	58

Liste Des figures

<i>N° de figure</i>	<i>Titre des figures</i>	<i>N° de page</i>
<i>Figure 1</i>	<i>Mécanisme d'action du sélénium.</i>	<i>04</i>
<i>Figure 2</i>	<i>Schéma du métabolisme du sélénium chez l'homme.</i>	<i>05</i>
<i>Figure 3</i>	<i>Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium.</i>	<i>06</i>
<i>Figure 4</i>	<i>Mécanisme d'action de GPx.</i>	<i>08</i>
<i>Figure 5</i>	<i>Rôle de la glutathion peroxydase dans la réduction des peroxydes.</i>	<i>08</i>
<i>Figure 6</i>	<i>Rôle des sélénoenzymes dans l'élimination de dérivés réactifs de l'oxygène.</i>	<i>09</i>
<i>Figure 7</i>	<i>Régulation de la production des ROS par les systèmes antioxydants de défense.</i>	<i>13</i>
<i>Figure 8</i>	<i>La structure chimique du glutathion (GSH).</i>	<i>16</i>
<i>Figure 9</i>	<i>Réduction du peroxyde d'hydrogène en eau par le GSH.</i>	<i>17</i>
<i>Figure 10</i>	<i>Répartition des principales défenses antioxydants dans la cellule.</i>	<i>22</i>
<i>Figure 11</i>	<i>Représente le déséquilibre de la balance entre pro-oxydants / antioxydants.</i>	<i>23</i>
<i>Figure 12</i>	<i>La production d'anion superoxyde dans la chaîne respiratoire mitochondriale.</i>	<i>25</i>
<i>Figure 13</i>	<i>Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.</i>	<i>27</i>
<i>Figure 14</i>	<i>La production d'anion superoxyde par la dégradation de l'hypoxanthine en acide urique.</i>	<i>30</i>
<i>Figure 15</i>	<i>Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène.</i>	<i>32</i>
<i>Figure 16</i>	<i>La peroxydation lipidique induite par le radical OH·</i>	<i>34</i>
<i>Figure 17</i>	<i>Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.</i>	<i>35</i>

<i>Figure 18</i>	<i>Les étapes de déroulement du processus inflammatoire.</i>	<i>37</i>
<i>Figure 19</i>	<i>La Relations entre hyperglycémie et stress oxydant.</i>	<i>38</i>
<i>Figure 20</i>	<i>Voie des polyols et stress oxydant.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 21</i>	<i>L'interaction du stress oxydant avec le diabète.</i>	<i>40</i>
<i>Figure 22</i>	<i>L'athérosclérose : évolution et conséquence.</i>	<i>40</i>
<i>Figure 23</i>	<i>L'interaction du stress oxydant avec l'atherosclérose</i>	<i>43</i>

Liste des tableaux

<i>N° de tableau</i>	<i>Titre des tableaux</i>	<i>N° de page</i>
<i>Tableau 1</i>	<i>Principales ERO radicalaires et non radicalaires.</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 2</i>	<i>Les sources des radicaux libres.</i>	<i>28</i>

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

ADP : adénosine diphosphate

CAT : Catalase

CU : Cuivre

EOA : Espèces oxygénées activées

ERO : Espèces réactives oxygénées

FADH₂ : Flavine adénosine dinucléotide

Fe²⁺ : Ion ferreux

Fe³⁺ : Ion ferrique

Gpx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé

H₂O : Eau

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HO° : Radical hydroxyle

HO₂• : Hydroperoxyde

LDL : Lipoprotéine de basse densité

Mn : Manganèse

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduite

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotides Phosphate

NO• : Monoxyde d'azote

O₂ : l'oxygène ou dioxygène

O₂⁻ : Anion superoxyde

O₃ : Ozone

ONOO•⁻ : Peroxynitrite

ONOOH : Nitroperoxyde

RL : Radical libre.

ROS : :ReactiveOxygenSpecies

Se : Sélénium.

SO : Stress oxydant ou stress oxydatif

SOD : Superoxydedismutase

SOD1 : Superoxydedismutasecytosolique

SOD2 : Superoxydedismutase mitochondriale

SOD3 : Superoxydedismutase extracellulaire

UV : Ultra-Violet.

VTC : Vitamine C

VTE : Vitamine E

Zn : Zinc

ROO• : Radical peroxyde

ROOH : Hydroperoxyde lipidique

FRO : Forme réactivé de l'oxygène

CYP 450 : cytochrome P450

XO : xanthine oxydase

XOR : xanthine oxydoréductase

XDH : xanthine déshydrogénase

NOX : NADPH oxydase

SH : groupe sulfhydrile

AGPI : acide gras poly-insaturé

8-OXO-dg : 8-oxo-7,8 déhydro-desoxyguanosine

8-OXO-Da : 8-oxo-7,8 déhydro-desoxyadénosine

MPO : myéloperoxydase

PHGPX : phospholipide hédroxyperoxide glutathion peroxydase

URH : urate

Asch : anion ascorbate ou vitamine C

HO : hème oxygénase

Coq10 : Co-enzyme Q10

MM-LDL : Lipoprotéine de base densité minimalement oxygéné

MCP-1 : protéine chimiotactique monocytaire -1

M-CSF : facteur stimulant les colonies monocytaires

LDL OX : Lipoprotéine de basse densité oxydée

HDL : lipoprotéine de haute densité

APO-A1 : apolipoprotéine HDL

AGE : produit de glycation avancée

R.AGE : récepteur AGE

DRO : dérivés oxygénés des radicaux libres

LOX : lipo-oxygénase

CRM : chaine respiratoire mitochondriale

Introduction générale

Introduction

Introduction :

Avec l'évolution de la connaissance scientifique, le concept de stress oxydatif est devenu un terme clé dans les sciences biologiques et médicales. Le terme "stress oxydatif" désigne un état physiologique cellulaire caractérisé par un déséquilibre entre la production d'ions radicaux et les capacités de défense antioxydante de l'organisme(140).

Afin de maintenir la concentration de ces espèces radicalaires à celle de l'état physiologique normal et neutraliser leurs actions nocives, la cellule utilise un système antioxydant constitué d'un ensemble d'enzymes d'origine endogène (SOD, CAT, GPx,) et d'un autre ensemble de substances non enzymatiques d'origine endogène et exogène (03).

Les antioxydants exogènes sont des composés synthétiques ou naturels, présents dans l'alimentation et les végétaux, tels les vitamines (Vit A, C ou E), les oligoéléments (zinc, manganèse, cuivre, sélénium...) et les polyphénols. Les antioxydants agissent comme un moyen de défense majeur contre la toxicité induite par les ROS ou RNS, en protégeant les biomembranes et les composés cytosoliques(03)

Les éléments traces (ET), aussi appelés oligo-éléments, sont des micronutriments sans valeur énergétique propre, mais dont la présence est essentielle au métabolisme. Ce sont généralement des métaux ou des métalloïdes constituant moins de 0,01% du poids corporel (141). Parmi les dix-sept éléments traces qui ont des fonctions biologiques identifiées chez les êtres vivants(142), douze sont considérés comme essentiels chez l'être humain dont les plus importants sont le sélénium et le zinc.

Les micronutriments, qui recouvrent les oligo-éléments (sélénium et zinc) et les vitamines (E, C, bêta- carotène), sont vitaux pour chaque être vivant et ont une activité antioxydante et sont donc susceptibles d'intervenir dans les mécanismes de protection contre la production de métabolites de l'oxygène actif. En excès, ces derniers entraînent un vieillissement précoce et contribueraient à l'apparition de certains types de cancers, de maladies cardiovasculaires et inflammatoires ainsi qu'à la formation des cataractes.

Introduction

Le sélénium est un micronutriment d'une grande importance en nutrition humaine. Connu d'abord comme un puissant antioxydant, le sélénium exerce beaucoup d'autres fonctions biologiques, ceci grâce à un éventail de protéines auxquelles il est associé (sélénoprotéines). Il intervient, en particulier, dans la protection antioxydante contre les radicaux libres (stress oxydant) impliqués dans certaines maladies chroniques, dans la lutte contre certains cancers ou dans la fonction immunitaire. Élément essentiel de la glutathion peroxydase (GSH-Px), une enzyme antioxydante, son taux cellulaire influence directement l'activité de l'enzyme. Ainsi, la dose recommandée pour couvrir les besoins nutritionnels en sélénium, est actuellement estimée à 55-70 μ g/jour, une valeur qui permet d'optimiser l'activité plasmatique de la GSH-Px.

C'est un oligo-élément dont la carence est responsable de nombreux troubles pathologiques. A l'opposé, son excès peut entraîner une toxicité parfois mortelle, liée à sa capacité à bloquer les processus d'oxydoréduction cellulaire. Dans le domaine cardiovasculaire, le taux de sélénium sanguin est considéré comme un facteur essentiel pouvant affecter l'évolution des cardiomyopathies, de l'athérosclérose, diabète de type 2, l'inflammation et l'insuffisance cardiaque...

Dans la première partie et en premier chapitre de ce manuscrit, nous avons commencé par une étude bibliographique du sélénium, sa biosynthèse et quelques activités biologiques en tant qu'un antioxydant.

Le deuxième chapitre traite le système antioxydant cellulaire adopté par la cellule vivante pour contrecarrer les effets néfastes issues du stress oxydant.

Le troisième chapitre est consacré à connaître les différentes espèces réactives de l'oxygène, l'origine de leur production, ainsi que leurs effets physiopathologiques sur les substrats biologiques.

Le dernier chapitre Détermine l'impact des espèces réactives de l'oxygène dans les pathologies humaines et le rôle des antioxydants dans la prévention des maladies.

CHAPITRE I : LE
SELENIUM DANS LA
BIOLOGIE ET LA SANTE
HUMAINE

1. Introduction :

Parmi les oligo-éléments essentiels, le sélénium semble être un micronutriment vital dans le maintien des défenses antioxydantes(1). Le Se joue un rôle essentiel dans la protection des cellules et de leurs constituants contre les attaques radicalaires. Cette fonction est attribuée à sa présence dans le site actif de la gpxséléno-dépendante et à l'activité biologique antiradicalaires des sélénoprotéines. La préservation de l'intégrité de la membrane réduit la probabilité de propagation des lésions oxydatives aux biomolécules tels que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. L'activité anti-radicalaire est complétée par des propriétés immunomodulatrices. Elle permet le maintien d'un pool intra lymphocytaire de GSH, qui protège la membrane (notamment les groupements thiols) et permet aux cellules immunocompétentes de maintenir leur réponse (2).

Ce rôle protecteur est complété par d'autre fonctions critiques comme la détoxification des métaux lourds (cadmium,mercure,plomb) et l'activation du métabolisme des xénobiotiques organiques (3).

2. Rôle biologique, métabolisme et besoin :

Le sélénium joue un rôle fondamental comme cofacteur biologique de la glutathion peroxydase dans la lutte contre les radicaux libres (4). Le sélénium, le glutathion (GSH) et la vitamine E sont capables de piéger et de neutraliser la plupart des radicaux libres et par conséquent atténuer leurs effets toxiques.

Le sélénium, sous forme de sélénocystéine, constitue le site actif de la glutathion peroxydase chez l'homme. Toutefois, seuls 33 à 40 % du sélénium se trouvent sous cette forme. En outre, le sélénium est un immunomodulateur(5).

Le sélénium alimentaire se trouve sous la forme de sélénocystéine (Se-cyst) parmi les 25 sélénoprotéines identifiées à ce jour dans le sélénoprotéome humain (6). Les 20 sélénoprotéines jouent un rôle essentiel dans la protection des cellules et de leurs constituants contre les attaques radicalaires (7).

Les sélénoprotéines, en association avec d'autres molécules naturelles enzymatiques ou non, assurent l'équilibre intra et extracellulaire des pro- et antioxydants (Figure1). Le sélénium est nécessaire pour le fonctionnement du système nerveux central et est clef dans la détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb).

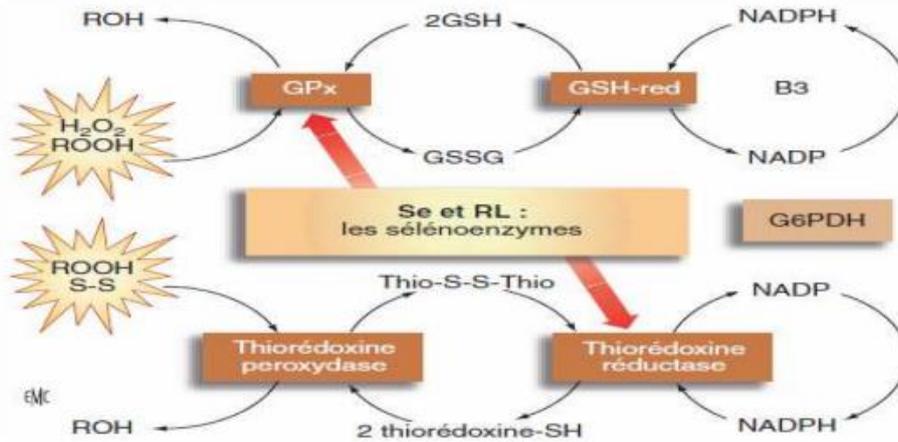


Figure 01 : mécanisme d'action du sélénium

(gpx:glutathion peroxydase ; GSH:glutathion réduit ; Se : sélénium ; NADP nicotinamide adénine-dinucléotide-phosphate ; NADPH : nicotinamide-adénine dinucléotide-phosphate réduit).

2.1 Sources nutritionnelles et besoins en sélénium :

L'organisme ne produit pas de sélénium. Il faut donc le chercher dans les aliments que nous consommons ou, si nécessaire, prendre des compléments **(8)**. Les aliments protéiques (viandes, poissons, crustacés, abats, œufs, céréales) sont les plus riches en sélénium, bien que leur biodisponibilité varie de 20 à 50% pour les produits marins et dépasse 80% pour les céréales. La sélénométhionine semble être le composant le plus abondant dans les aliments solides, bien que le sélénium inorganique (sélénite et sélénate) soit présent dans l'eau potable. La L- (+)-Sélénométhionine est le type de supplémentation en sélénium préféré des hommes.

2.2 Métabolisme du sélénium :

2.2.1 Absorption :

L'efficacité de l'absorption intestinale du sélénium est élevée (50 à 95 %). Elle dépend du type d'administration du sélénium, du statut approprié du sélénium et de la présence ou de l'absence d'autres aliments. Certaines formes sont préférentiellement incorporées aux sélénoprotéines (protéines qui ont besoin de Se pour leur activité catalytique), tandis que d'autres ne sont pas spécifiquement incorporées aux protéines, et d'autres encore sont exclues **(9)**. La séléno-méthionine est mieux absorbée que la sélénite car elle est absorbée principalement au niveau du duodénum par un système de transport actif, alors que la sélénite est absorbée par simple diffusion. Le sélénate est absorbé par un mécanisme de transport actif.

L'organisme peut utiliser toutes les formes de sélénium, tant organiques qu'inorganiques, bien que leur métabolisme soit différent(10).

2.2.2. Métabolisme du sélénium :

Le sélénium est un élément essentiel au métabolisme humain comme un constituant nécessaire de deux douzaines d'enzymes. La figure (2) présente les voies métaboliques proposées du sélénium chez l'homme.

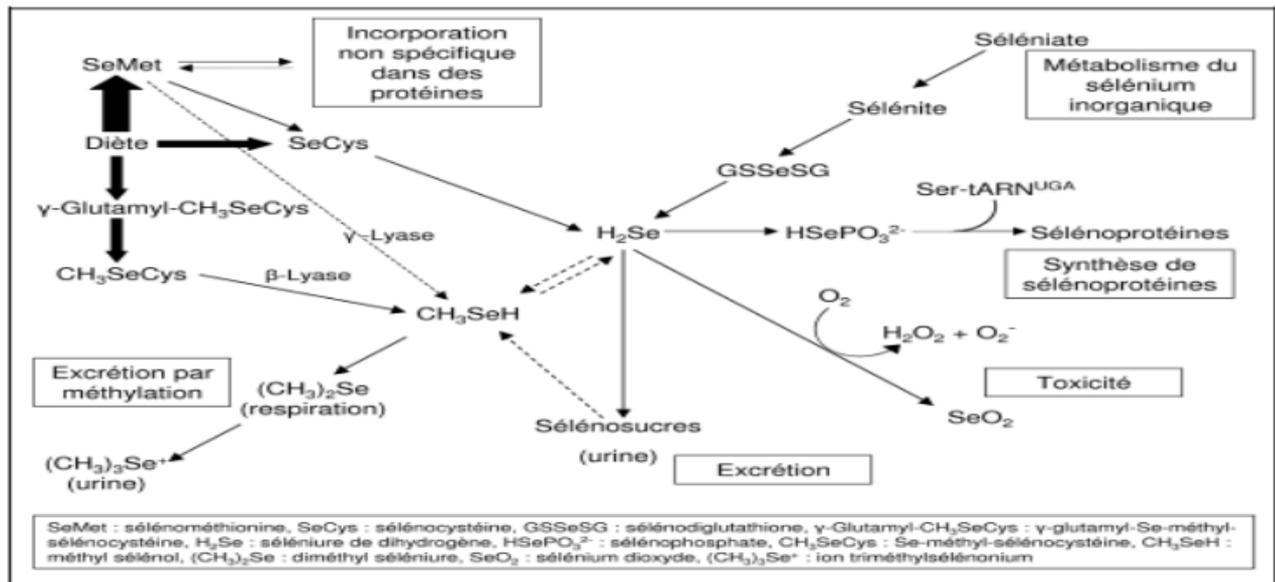


Figure 02 : Schéma du métabolisme du sélénium chez l'homme (144) .

2.2.3 Distribution du sélénium dans l'organisme :

La teneur en sélénium de l'organisme d'un adulte varie entre 3 et 15 mg (11). Les séléno-protéines non spécifiques, la scléroprotéine P (plus de 50%) [Beaulieu 2005], et la glutathion peroxydase (12-15%) (11). Sont les trois entités qui transportent le sélénium par voie plasmatique.

Le sélénium est présent dans tous les organes du corps, bien qu'il s'accumule le plus dans le foie, puis dans les reins, le sang, le cerveau, les muscles cardiaques, la peau et les testicules. Cette accumulation est également influencée par la forme chimique, le dosage et la durée du traitement. En cas d'intoxication, le sélénium s'accumule beaucoup plus dans les reins que dans l'estomac. (11), (12),(13). A l'exception de la lentille de l'œil (14), les concentrations trouvées dans le foie sont les plus élevées de l'organisme (15). Le GSH est quatre fois plus abondant dans les globules rouges que dans le plasma (14).

2.2.4 Elimination :

Le sélénium absorbé est excrété sous forme de dérivés méthylés, bien que l'importance relative des voies d'élimination ou d'excrétion soit déterminée par le type de séléniés intégrés, la qualité de l'absorption et le temps d'exposition.

- **L'élimination pulmonaire** : constitue une voie d'élimination mineure sous forme de diméthylsélénium qui n'intervient qu'en cas de forte absorption.
- **L'élimination urinaire** : la méthode d'excrétion la plus courante. Selon Lebreton et al. 1998, elle contribue à 60% de l'excrétion après un apport satisfaisant en sélénium. Le taux d'excrétion urinaire est régulé par les apports : en cas de faibles apports, le sélénium est conservé et dirigé vers les organes prioritaires (cerveau, glandes endocrines, etc.) (16).

Remarque : l'apport satisfaisant est l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant.

- **L'élimination fécale** : causée par les transformations du sélénium sous forme insoluble, tandis que la quantité de sélénium excrétée est corrélée à la quantité de sélénium ingérée (17).

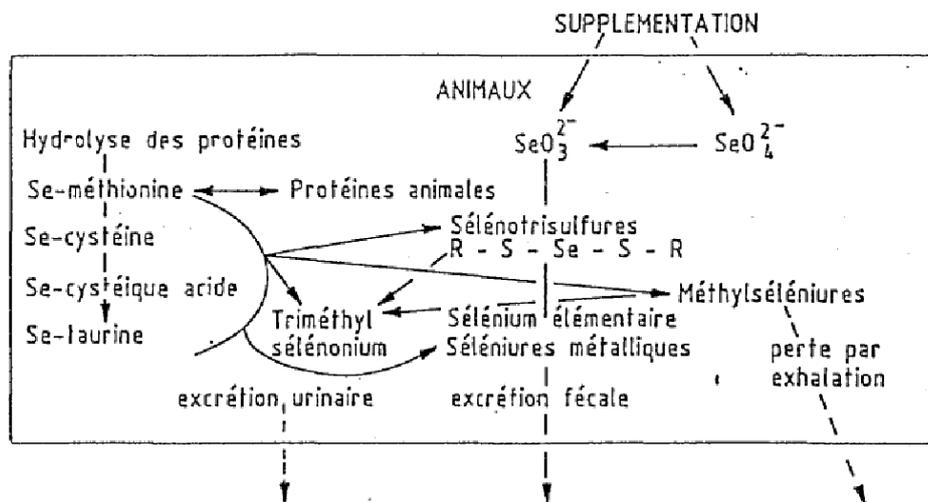


Figure 03 : Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium.

2.2.5 Les marqueurs biologiques :

Le sélénium a été mesuré dans une grande variété de milieux biologiques, comme le sang total, le sérum, le plasma, l'urine, des tissus humains, les ongles et les cheveux (133). Il est également mesuré dans d'autres milieux biologiques (exemple les protéines) en fonction de l'objet de l'enquête. Des biomarqueurs fonctionnels, comme la sélénoprotéine P et les glutathions peroxydases, sont couramment mesurés lors des études visant à évaluer le statut nutritionnel. Une fois les besoins nutritionnels satisfaits, les niveaux seront maximisés et il n'y aura plus d'augmentation des concentrations de la sélénoprotéine-P et des glutathions peroxydases (134) (135).

3. Le sélénium en pathologie humaine :

Il existe peu d'intoxications au sélénium en pathologie humaine, alors que les empoisonnements par le sélénium sont fréquents. Un excès de sélénium peut entraîner une intoxication. Le sélénium n'est pas toxique en quantité inférieure à 1.000g/j. Les propriétés antiprolifératives des composés sélénites sont liées à leur toxicité (18). Selon certains auteurs, la toxicité du sélénium est déterminée par sa nature. Selon l'OMS, le sélénium inorganique est plus toxique que le sélénium organique. In vitro et in vivo, le sélénite minéral est plus toxique que la séléniate (19).

Après métabolisation, le sélénium est soit éliminé, soit utilisé pour la synthèse des sélénoprotéines. Il entre dans la formation de plusieurs enzymes, dont la glutathion peroxydase, qui détoxifie la cellule des peroxydes organiques et inorganiques. Ces peroxydes sont le produit de l'attaque des radicaux libres. Par conséquent, ils sont à l'origine de dommages cellulaires, qui peuvent conduire à diverses maladies. En raison de son rôle de composant de la glutathion peroxydase, le sélénium est impliqué dans diverses maladies humaines, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires et la mucoviscidose (20).

4. Mécanisme d'action antioxydante du sélénium :

Le sélénium est essentiel pour le fonctionnement d'enzymes antioxydantes tel que :

4.1. La glutathion peroxydase (GPx) :

La Glutathion peroxydase (GPx) est une métalloenzyme de 84000 Daltons, constituée de 4 sous-unités identiques de 21000 Daltons. Chaque sous-unité possède un atome de sélénium sous forme de sélélocystéine. Cette dernière est un analogue de la cystéine dans laquelle

5. Carence et toxicité du sélénium :

5.1 Carence en sélénium :

Les apports nutritionnels journaliers en sélénium nécessaires dans l'espèce humaine sont estimés de 50 à 70 µg/jour **(25)**. Chez l'homme, les cas de carence sévère en sélénium n'apparaissent qu'en réponse à des apports vraiment très faibles (<20 µg/jour). Une carence totale provoque une cardiomyopathie mortelle (maladie de Keshan) ou augmenter les risques cardiovasculaires ou de cancer. Un apport suffisant journalier en sélénium permet de traiter mais également de prévenir le développement de ces deux pathologies **(5)**.

(11), (26). Une carence en sélénium réduit le nombre de cellules de Langerhans de l'épiderme, un effet qui pourrait compromettre l'immunité cutanée **(27)**.

5.2 Toxicité du sélénium :

Les cas de sélénose (excès en sélénium) sont moins répandus que ceux liés à une déficience en sélénium. La valeur précise de la dose nocive en sélénium pour les humains est encore certaine mais cependant, l'organisation mondiale de la santé (OMS) préconise un apport maximum de 400 µg/j par adulte **(28)**. Il a été proposé en France que la dose limite de sécurité soit réduite à 150 µg/j **(29)**. La toxicité du sélénium chez l'homme dépend de sa forme chimique. Mais il n'existe pas à ce jour de consensus sur le degré de toxicité des différentes formes de sélénium. Cependant, d'après l'OMS, les formes inorganiques seraient plus toxiques que les formes organiques. De plus, au sein des formes inorganiques, le sélénite serait plus néfaste que le séléniate **(30)**. Lors d'une intoxication aiguë, la dose létale 50 (entraînant la létalité de 50 % de la population) est estimée entre 0,5 et 1 g sous forme de sélénite ou séléniate de sodium **(31)**.

6. Les Biomolécules contenant du sélénium :

6.1 Glutathion peroxydase :

Les glutathion peroxydases sont des sélénoenzymes particulièrement étudiées car elles luttent, en association avec le glutathion, d'une part, contre la formation du peroxyde d'hydrogène et, d'autre part, contre la lipidoperoxydation**(21)**.

Selon la réaction suivante :



6.2 Les déiodinase :

On a récemment montré que le site catalytique de l'iodothyronine 5" déiodinase de type I (5'-dil1), qui intervient dans le métabolisme intra thyroïdien et périphérique des hormones thyroïdiennes, comprend un résidu sélénocystéine (32). En raison de l'identification du codon UGA comme emplacement pour l'incorporation de la sélénocystéine plutôt que comme signal de terminaison dans les organismes eucaryotes, il a été découvert qu'une certaine structure en tige-boucle dans la région 3 "non traduite de l'ARNm produisant des protéines contenant de la sélénocystéine (2). Trois sélénoprotéines contiennent de telles boucles dans leur ARNm : 5'-DI, la glutathion peroxydase (GPX), et la sélénoprotéine P.

6.3 Formate déhydrogénase :

En effet, Pinsent a découvert que la formation de gaz par les cellules anaérobies d'E. Coli dépendait de la présence de sélénium dans le milieu (33). Par la suite, des études enzymatiques ont révélé que c'est la formate déhydrogénase, un composant du complexe formate-hydrogène-lyase, qui a besoin de sélénium pour fonctionner (34), (33).

Ensuite, en utilisant le sélénite [⁷⁵Se], il a été démontré que l'isotope n'était présent que dans deux protéines chez E. Coli. La première est un polypeptide de 80 Kda qui est un composant de la structure de la déshydrogénase H (FDHH) et qui est impliqué dans la production de gaz. L'autre est un polypeptide de 110 kda qui fait partie du format de la déshydrogénase N et délivre les électrons du format à la nitrate réductase (35).

6.4 Thioredoxine réductase :

Depuis de nombreuses années, on sait que la thiorédoxine réductase des mammifères a des propriétés qui sont étonnamment différentes de celles de l'enzyme d'Escherichia coli(36). La présence du Se dans les thiorédoxine réductases des mammifères a suscité beaucoup d'intérêt sur la façon dont la sélénocystéine peut participer au mécanisme d'action de l'enzyme.

L'enzyme mammalienne est plus grande et possède un centre redox supplémentaire à l'extrémité C-terminale, ainsi que deux cystéines redox-actives à l'extrémité N-terminale. Ce second centre est formé par la Cys495 et la Secys496, cette dernière étant codifiée par un codon de terminaison qui dirige l'incorporation de la Se-cystéine si le Se est disponible. Le centre cystéine-sélénocystéine semble impliquer une liaison sélénylsulfure (Se-S) (36). Qui reçoit des équivalents NADPH via le centre dithiol cystéine-cystéine conservé (37).

Une variété de techniques expérimentales démontrent que le noyau sélénocystéine est important dans les activités uniques et diverses de la thiorédoxine réductase des mammifères (38)- (36)- (38)- (39). La sélénoprotéine de la thiorédoxine réductase est réputée pour sa sensibilité aux conditions d'oxydation, qui se traduit par un changement de conformation (40). Un changement de conformation influençant l'interaction de la thiorédoxine réductase avec d'autres molécules peut être important pour activer la signalisation cellulaire en réponse au stress oxydatif. Récemment, il a été proposé que la sélénocystéine fonctionne dans la thiorédoxine réductase comme un capteur d'oxydant dirigeant les voies de signalisation cellulaire (41).

CHAPITRE II

LES ANTYOXYDANTS

1. Introduction :

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction des ROS et des RNS qui empêchent ou ralentissent l'oxydation en neutralisant des radicaux libres.

Un antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration, peut inhiber directement la production ou limiter la propagation des ERO (42).

La nature des antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'ils se trouvent dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire (3). Il existe 3 types d'antioxydants :

- Les enzymes qui sont d'origine endogène : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx).
- Les molécules antioxydantes ou « piègeurs » de radicaux libres comme la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, l'acide urique, le glutathion et les groupements thiols.
- Les protéines chélatrices du fer, comme la transferrine et l'hémosidérine, ou du cuivre comme la céruléoplasmine et l'albumine. Ce système chélate les ions métalliques impliqués dans la réaction de Fenton.

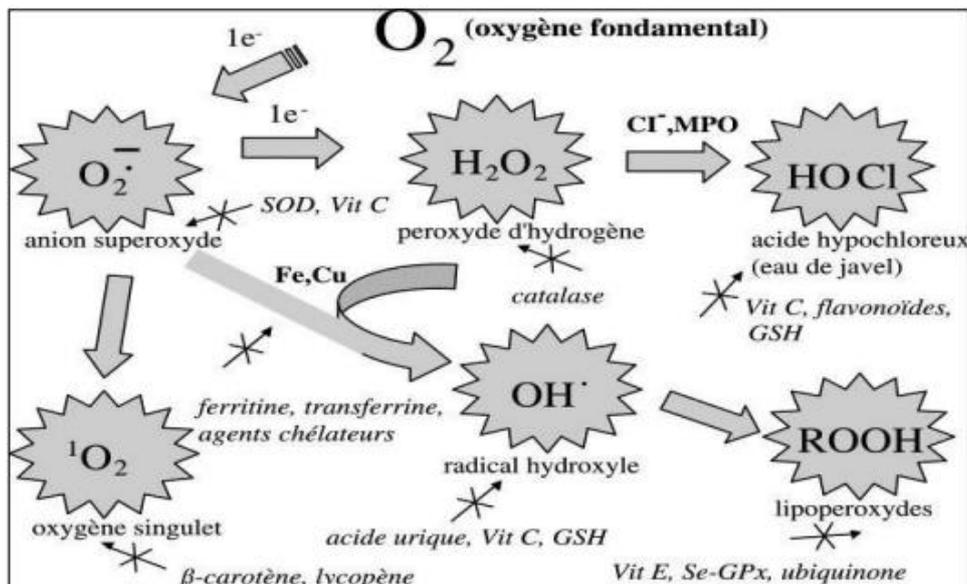


Figure 07 : Régulation de la production des ROS par les systèmes antioxydants de défense.

2. Défense antioxydante :

Pour contrôler la production permanente des ERO, les organismes vivants possèdent des systèmes de défense qui les protègent contre les dommages des ERO. Ces défenses permettent de maintenir la concentration en espèces radicalaires à un taux basal (homéostasie physiologique). En effet, elles possèdent une grande affinité pour les ERO, avec lesquelles elles réagissent très rapidement pour les neutraliser.

2.1. Les antioxydants endogènes :

Les antioxydants endogènes c'est un système de défense endogène réduisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) issues des réactions redox en molécules stables et moins réactives.

2.1.1 Les antioxydants endogènes enzymatiques :

La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau de l'O₂ et du H₂O₂ conduisant à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire (43).

2.1.1.1 Le superoxydedismutase (SOD) :

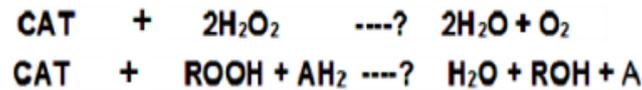
Ces métalloenzymes ont été décrites pour la première fois en 1969 par Mc Cord et Fridovich. La superoxyde dismutase est une enzyme cytoplasmique et mitochondriale qui accélère considérablement la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Le rôle de cette dismutation accélérée de l'anion superoxyde est d'empêcher la coexistence de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène, supprimant ainsi la formation de radicaux hydroxyles ainsi que d'empêcher la réduction par l'anion superoxyde du Fe³⁺ en Fe²⁺ nécessaire à l'initiation et l'entretien des réactions de peroxydation lipidique. Chez l'homme, deux superoxydes dismutases ont été décrites. L'une est cytosolique ; son site actif contient du cuivre et du zinc (Cu-ZnSOD), alors que l'autre est mitochondriale et renferme du manganèse (Mn-SOD). (44), (45), (46).

2.1.1.2 La catalase (CAT) :

L'élimination de l'anion superoxyde par la superoxyde dismutase s'accompagne d'une production de peroxyde d'hydrogène, qui, en présence de métaux de transition (Fe, Cu), se décompose en radicaux hydroxyles. Cette décomposition est évitée par l'action de la catalase, localisée dans les peroxysomes, dont le rôle est de catalyser la dismutation du peroxyde

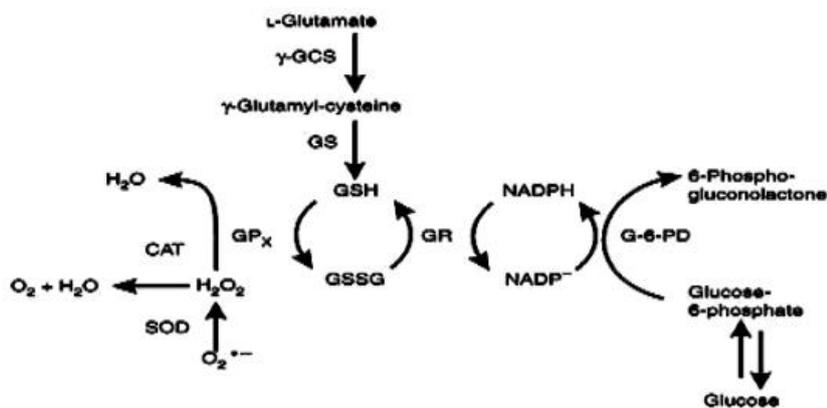
d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Son action est limitée par sa localisation exclusive dans les peroxysomes (47).

La CAT réagit très efficacement avec le H_2O_2 , pour former de l'eau et de l'oxygène moléculaire, et avec les donneurs d'hydrogène (méthanol, éthanol, acide formique ou phénol).



2.1.1.3 La glutathionne peroxydase (GPx) :

La GPx agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2^- . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction (48). Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries.



2.1.2 Les antioxydants endogènes non-enzymatiques :

Il existe de nombreux réducteurs endogènes participant à la protection de l'organisme contre les ROS, les plus importants étant le glutathion, la bilirubine, l'acide urique, le coenzyme Q, les œstrogènes, la mélanine, la mélatonine et l'acide lipoïque.

2.1.2.1 Le glutathion :

Le glutathion (GSH) est un tripeptide composé de trois acides aminés : l'acide L-Glutamique, la Cystéine et la L-Glycine.

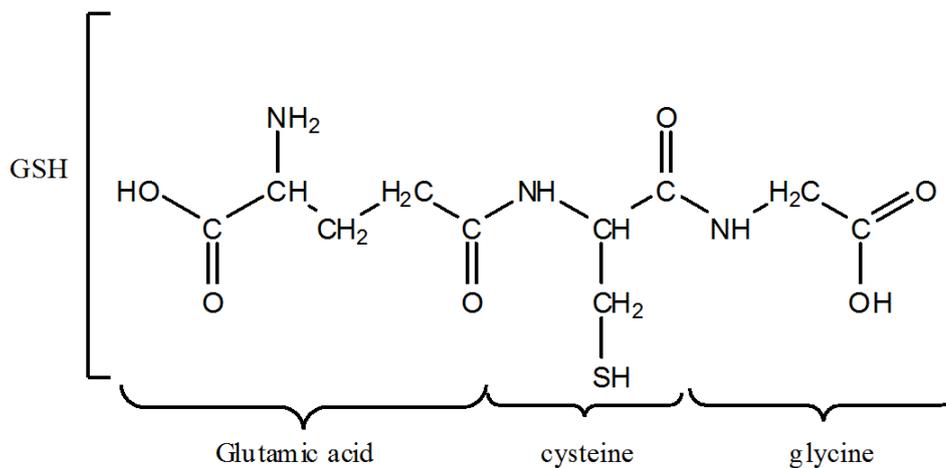


Figure 08 : la structure chimique du glutathion (GSH).

Il est présent principalement sous deux formes redox distinctes, une forme réduite monomérique (GSH) et une forme oxydée dimérique (GSSG), toutes deux solubles en milieu aqueux. Il fait aussi l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydant tels que la vitamine C ou la vitamine E baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (49). Enfin, le GSH permet la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau selon une réaction catalysée par le glutathion peroxydase. Le potentiel antioxydant du glutathion est dû à son habilité à donner l'hydrogène ce qui lui permet de réduire les radicaux libres, et certaines espèces réactives telles que HOCl et ONOO⁻. GSH est aussi capable de chélater les ions cuivreux et ferreux, ce qui inhibe la réaction de Fenton.

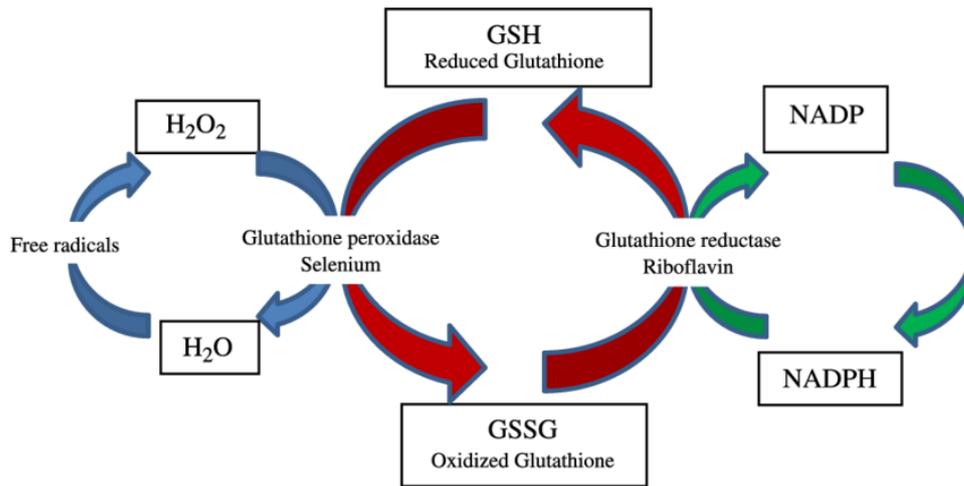
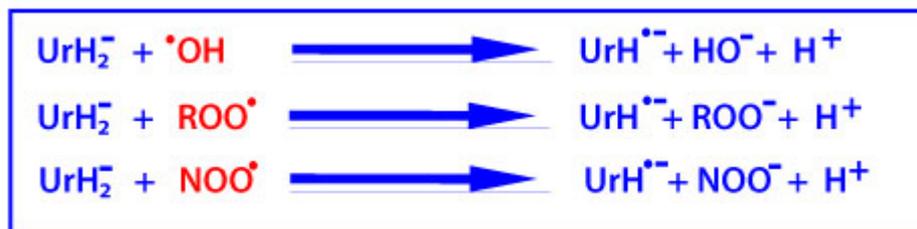


Figure 09 :réduction du peroxyde d’hydrogène en eau par le GSH.

2.1.2.2 L’acide urique :

L’acide urique est le produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d’efforts physiques intenses. C’est un puissant piègeur de radicaux •OH, ROO• et NOO• en produisant le radical UrH, qui est relativement stable en raison de la délocalisation des électrons dans le noyau purine (50).



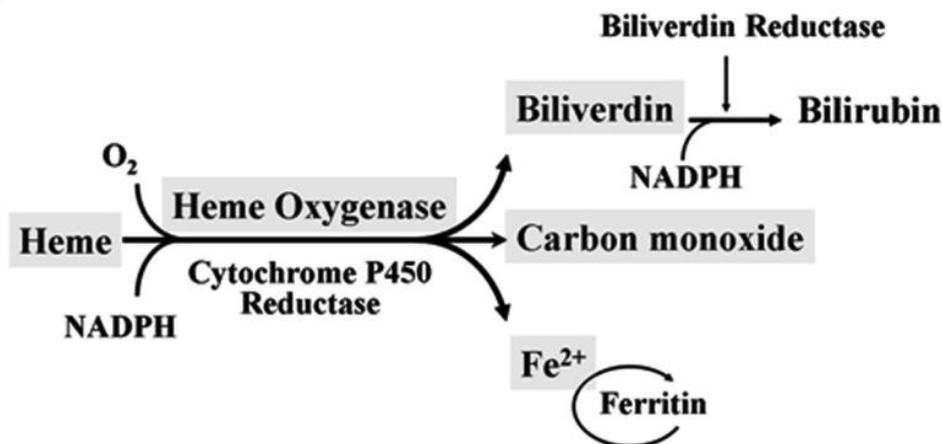
L’ion urate peut être ensuite régénéré suite à la réduction du radical UrH^{•-}—ce qui limite ainsi l’action du radical urate avec d’autres cibles.



Il subsiste certains doutes quant à une réelle fonctionnalité antioxydante de l’acide urique, dont l’augmentation peut aussi bien avoir des effets peroxydant qu’antioxydants(51).

2.1.2.3 La bilirubine :

La bilirubine est le produit final de la dégradation de l'hème de plusieurs protéines hémiques d'intérêt biologique comme l'hémoglobine des hématies et la myoglobine des muscles. Transportée dans le sang, la bilirubine est conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile, 40 sur 122 quitte l'organisme. L'hème oxydase (HO) est une enzyme retrouvée dans le réticulum endoplasmique, catalysant la dégradation de l'hème en biliverdine et libérant du fer à l'état ionique Fe^{2+} et du monoxyde de carbone. La biliverdine est ensuite transformée en bilirubine grâce à la biliverdine réductase présente dans le cytosol. Faiblement hydrosoluble, la bilirubine est fortement liée aux protéines et lipoprotéines plasmatiques et potentialise la défense antioxydante sanguine (notamment avec l'albumine). *In vitro*, on a montré que la bilirubine avait de puissantes propriétés antioxydantes envers plusieurs espèces réactives comme le peroxyde d'hydrogène, les radicaux peroxydes et alkoxyles, ainsi que l'oxygène singulet(52).



2.1.2.4 Le coenzyme Q10 :

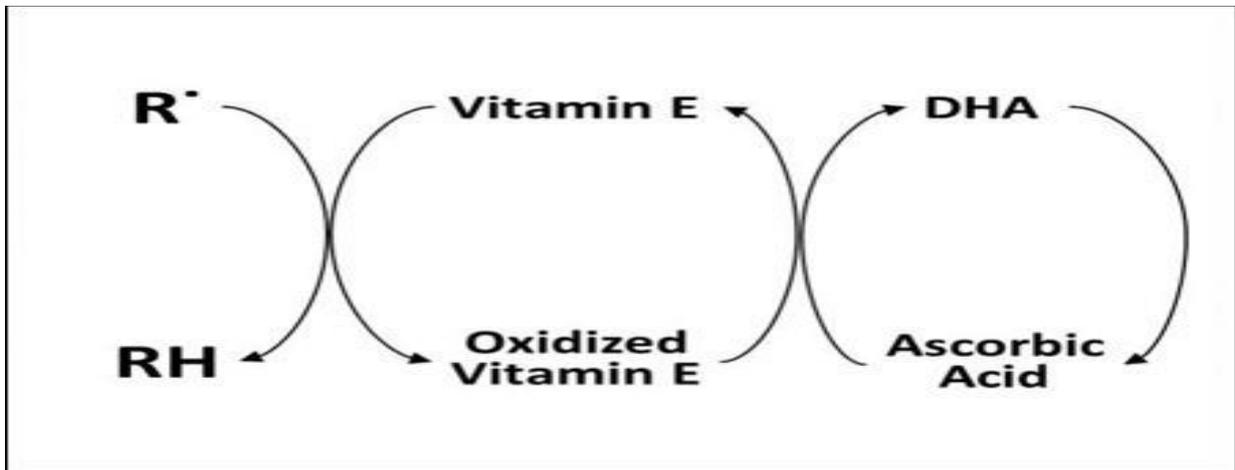
Le coenzyme Q10 (CoQ10) est essentiel au transport d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale en tant que transporteur d'électrons des complexes I et II au complexe III. Le Q10 est situé dans la membrane mitochondriale interne. Il se forme dans le cytosol ainsi que dans la mitochondrie. Le coenzyme Q existe sous forme réduite (Ubi hydroquinone) et oxydée (ubiquinone) dans les tissus biologiques, la forme réduite étant l'un des antioxydants lipophiles synthétisés par le corps (endogènes) les plus puissants. Le statut redox est un marqueur important du stress oxydatif associé à plusieurs autres pathologies.

2.2 Les systèmes antioxydants exogènes :

2.2.1 Les vitamines :

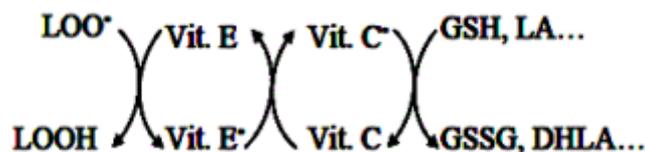
2.2.1.1 vitamine C (acide ascorbique) :

La vitamine C ou acide ascorbique agit principalement comme un agent réducteur et représente un excellent piègeur des espèces réactives de l'oxygène ($\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$, $\text{RO}\cdot$), en réagissant avec ces dernières, l'acide ascorbique est alors oxydé en acide déshydroascorbique. En outre, il agit en synergie avec la vitamine E en permettant sa régénération ; il contribue aussi au bon fonctionnement du système immunitaire, du métabolisme du fer ainsi que dans la synthèse du collagène et des globules rouges (53), (54).



2.2.1.2 vitamine E (α -tocophérol) :

Elle est considérée comme le principal antioxydant attaché à la membrane, utilisé par la cellule pour inhiber la peroxydation lipidique (55) ;(56). Durant la réaction antioxydante, l' α -tocophérol est converti en radical α -tocophérol beaucoup plus stable en perdant un hydrogène arraché par une espèce radicalaire (radical peroxy).



Les α -tocophérols (ArOH) réagissent avec des radicaux peroxyde lipidiques formant un radical d'hydroperoxyde lipidique et un tocophéroxyde (ArO•), et empêchant la propagation de la peroxydation lipidique (57).



2.2.1.3 Les caroténoïdes :

Les β -carotène sont surtout effectives à faibles pressions partielles d'oxygène, d'ailleurs réalisées en milieu cellulaire. Grâce à son système de doubles liaisons conjuguées, le bêtacarotène fixe les radicaux peroxydes ROO° et le radical formé est stabilisé par mésomérie ; la propagation des oxydations en chaîne s'en trouve inhibée. Cette rupture est constatée pour les acides gras (protection contre les lipo-péroxydations(58).

Le bêta-carotène neutralise l'oxygène singulet. Cette atténuation excite le carotène qui relâche alors son énergie sous forme thermique et sans dommage pour la cellule. Dans ce domaine, d'autres caroténoïdes sont plus actifs que le bêta-carotène, le lycopène, la anthoxanthine. De ce fait, les caroténoïdes font partie du système de défense cellulaire contre les formes agressives de l'oxygène et les radicaux libres (59).

2.2.1.4 La vitamine A :

La vitamine A n'est pas capable par elle-même d'absorber les radicaux libres. Son action se fait par l'augmentation de la biodisponibilité des autres antioxydants. Par exemple, l'ajout d'esters de rétinyl augmente la disponibilité du sélénium, composant essentiel dans le cycle des antioxydants (60). Le sélénium permet de réduire les formes de la vitamine C oxydée et fait partie de la glutathion peroxydase (GPx). On note aussi des coopérations entre la vitamine A et la vitamine E (61) dans le système antioxydant.

3. Autres antioxydants :

3.1 Les oligo-éléments :

Ces oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les radicaux libres. Parmi ces oligo-éléments, le zinc, le sélénium et le manganèse ont une action définie.

3.1.1 Le zinc :

Le zinc est un antioxydant vital au niveau de trois mécanismes :

- Il est cofacteur avec le cuivre du superoxydedismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur la formation du radical hydroxyle. Il peut aussi s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il maintient une concentration élevée en métallothionéines, riches en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres (145).

3.1.1 Le manganèse :

Le manganèse appartient au superoxydedismutase (SOD) mitochondriale. Cette enzyme fait partie du système de défense antioxydant endogène de l'organisme. Elle permet la conversion de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (146).

3.1.3 Le sélénium :

Sélénium est un élément minéral essentiel contenu à l'état de traces dans l'organisme. Il se présente sous diverses formes chimiques dans l'alimentation. Le sélénium agit comme un cofacteur enzymatique de la glutathion peroxydase. Dans l'alimentation, le sélénium organique se trouve essentiellement lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx. Les aliments riches en sélénium sont notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail...etc(50).

4. Localisation des antioxydants :

4.1 La localisation alimentaire des Antioxydants :

L'alimentation est une source inattendue d'antioxydants, qui existent sous la forme de milliers de composés différents. On sait que les fruits et légumes colorés sont riches en caroténoïdes, dont certains, comme la lutéine et la zéaxanthine, ont tendance à s'accumuler au niveau de la macula. Mais il existe bien d'autres aliments qui fournissent l'arsenal antiradicalaire, comme le montre les résultats d'analyses menées depuis plusieurs années. Les

légumineuses et les céréales complètes ont un potentiel antioxydant très élevé. D'autres éléments, du thé au... chocolat, contribuent à fournir des antioxydants par l'alimentation.

4.2 La localisation cellulaire des antioxydants :

Les antioxydants sont situés selon leurs différentes caractéristiques physico-chimiques, on trouve les antioxydants liposolubles dans les membranes cellulaires et les antioxydants hydrosolubles dans le cytosol et/ou le milieu extracellulaire.

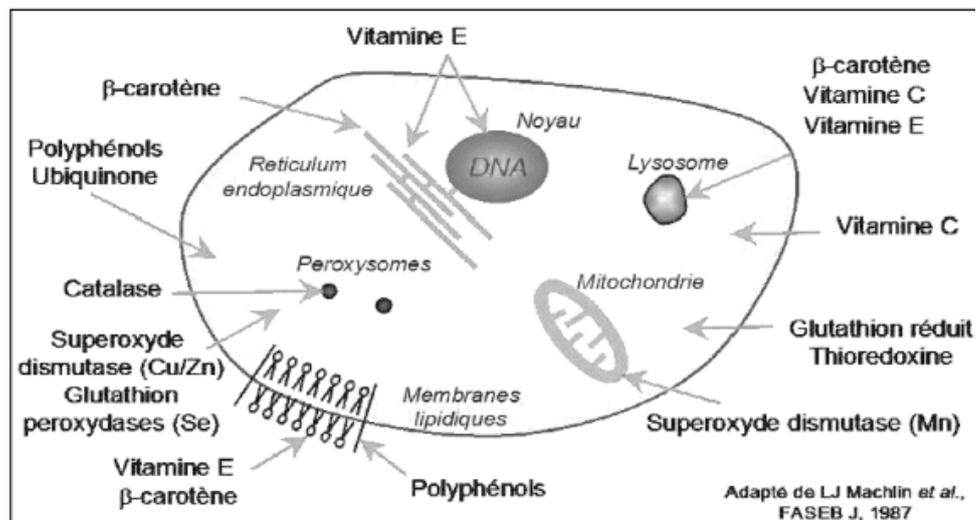


Figure 10 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (147).

CHAPITRE III
LE STRESS OXYDANT

Introduction :

Le stress oxydant résulte du déséquilibre de la balance « pro-oxydants – antioxydants », ce déséquilibre est dû à une surproduction des espèces pro-oxydantes ou un déficit en antioxydants ou les deux à la fois, avec une biodisponibilité accrue des espèces réactives oxygénées (ERO) (62), conduisant à une perturbation de la signalisation redox et du contrôle et ou des dommages moléculaires (63).

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme de se défendre contre l'agression des radicaux libres oxygénés. Il a été dit que « une perturbation des systèmes pro-oxydants/antioxydants en faveur du premier peut être considérée comme un stress oxydatif (64). Il résulte soit d'une diminution des antioxydants ou d'une augmentation de production des radicaux libres (RL) (65).

Plusieurs facteurs influencent le stress oxydant, certains augmentant la production des ERO comme la consommation élevée d'O₂ au cours d'une activité sportive intense consommatrice d'énergie, tabagisme, alcoolisme, obésité. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement comme les cancers ou les maladies cardiovasculaires (66).

Les RL vont altèrent les macromolécules, favorisant ainsi la fragmentation de l'ADN, la peroxydation lipidique ou la carbonylations des protéines (67).

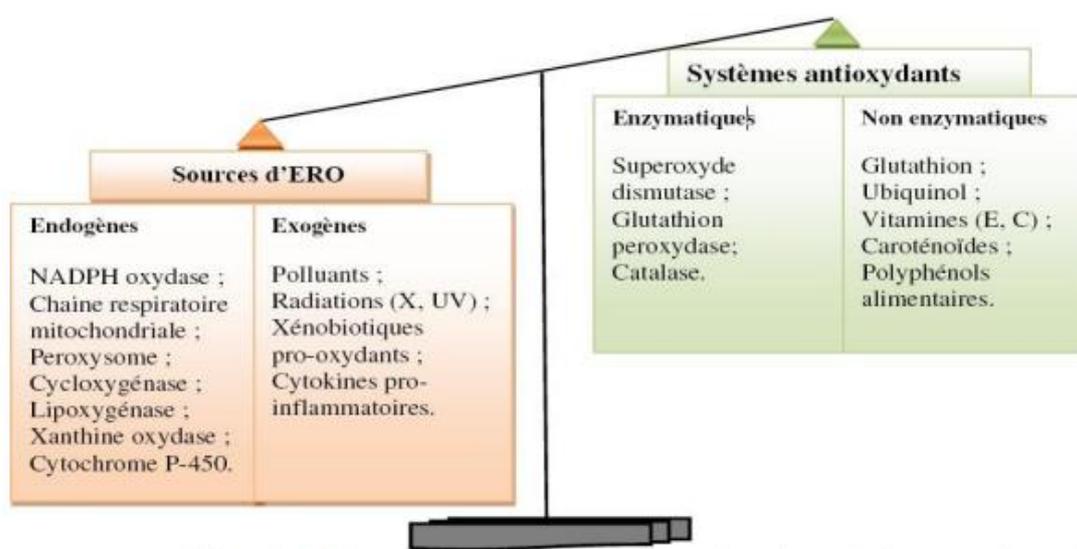


Figure 11 : Représente le déséquilibre de la balance entre pro-oxydants/antioxydants.

2. Les Radicaux libres

2.1 Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques qui manquent d'un électron au niveau de la couche électronique la plus externe ce qui les rend instables et deviennent très réactives afin de s'associer à d'autres molécules et d'obtenir un état de stabilité (68).

Les radicaux libres peuvent être considérés comme un sous-ensemble d'espèces réactives de l'oxygène (O) ou de l'azote (N). Ces radicaux libres sont produits continuellement dans le corps humain.

2.2 La nature des radicaux libre

- **Des radicaux primaires** : dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tel Anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$; et le radical hydroxyle OH^{\cdot} ; ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\cdot}
- **Des radicaux secondaires** : se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule.
- **D'autres espèces dérivées de l'oxygène** : dites espèces actives de l'oxygène comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres (71).

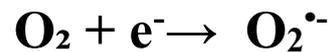
Tableau1 : Principales ERO radicalaires et non-radicalaires.

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxyde: $O_2^{\cdot-}$	Peroxyde d'hydrogène: H_2O_2
Radical hydroxyle: OH^{\cdot}	Ion hypochlorite: $ClO^{\cdot-}$
Peroxyde: RO_2^{\cdot}	Ozone: O_3
Alkoxyde: RO^{\cdot}	Oxygène singulet: 1O_2
Hydroperoxyde: HO_2^{\cdot}	Peroxynitrite: $ONOO^{\cdot-}$

3. Mécanismes de production des principales ERO :

3.1 L'anion superoxyde :

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est un radical libre chargé négativement issu de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire :



L'anion superoxyde est produit dans la chaîne respiratoire mitochondriale qui est responsable de 80% de la production dans les cellules non phagocytaires (72), (73). Lors de l'oxydation des glucides et lipides par le cycle de Krebs, la glycation non enzymatique des protéines et leur dégradation subséquente, tout ceci moyennant un apport d'énergie, ou en présence d'enzymes (oxydases). Il peut constituer un radical à la fois oxydant et réducteur car sa présence en faible quantité est nécessaire pour maintenir un statut redox cellulaire normal, pour des fonctions cellulaires stables et des processus de signalisation intracellulaires corrects (74).

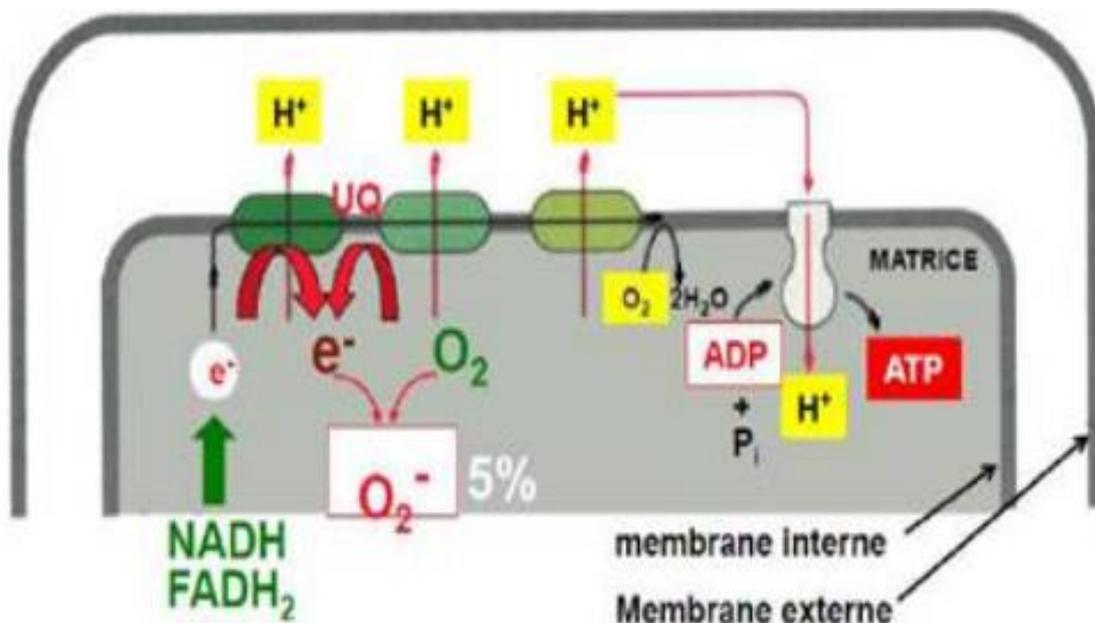


Figure 12 : La Production d'anion superoxyde dans la chaîne respiratoire Mitochondriale.

3.2 Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Il est aussi appelé dioxyde de dihydrogène ou eau oxygénée. Le peroxyde d'hydrogène résulte de la réduction à deux électrons de l'oxygène. Il peut être généré soit par :

- Dismutation de l'anion superoxyde : $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$
- réduction univalente de l'anion superoxyde : $O_2^- + e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$ ou - réduction bi-électronique de l'oxygène : $O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$,

Réaction catalysée par des enzymes comme la glucose oxydase.

- Relativement peu réactif en l'absence de métaux de transition.
- Diffuse rapidement à travers les membranes cellulaires (136).

3.3 Le radical hydroxyle HO•

Il est généré dans les cellules soit par :

- clivage réducteur du peroxyde d'hydrogène : $H_2O_2 + H^+ + e^- \longrightarrow H_2O + OH\cdot$
- coupure homolytique du peroxyde d'hydrogène, sous l'influence de rayons ionisants par exemple : $H_2O_2 \longrightarrow OH\cdot + OH\cdot$
- décomposition du peroxyde d'hydrogène, catalysée par des métaux, en particulier le fer ou le cuivre (réaction de Fenton) :



- interaction de l'eau oxygénée avec l'ion superoxyde (réaction d'Haber-Weiss) :



- oxydant très puissant attaque les molécules biologiques : (ADN, protéines, lipides) (76).

3.4 L'oxygène singulet 1O₂ :

L'oxygène singulet est constitué d'un seul atome d'oxygène. Cette forme de l'oxygène se caractérise par la présence d'électrons périphériques à spin antiparallèle. Il est très instable et extrêmement réactif.

Elle se désactive au contact des molécules de son environnement, notamment l'eau en libérant de l'énergie. Sa durée de vie est très limitée.

Il est formé à partir de l'ion superoxyde selon la réaction suivante (76) :

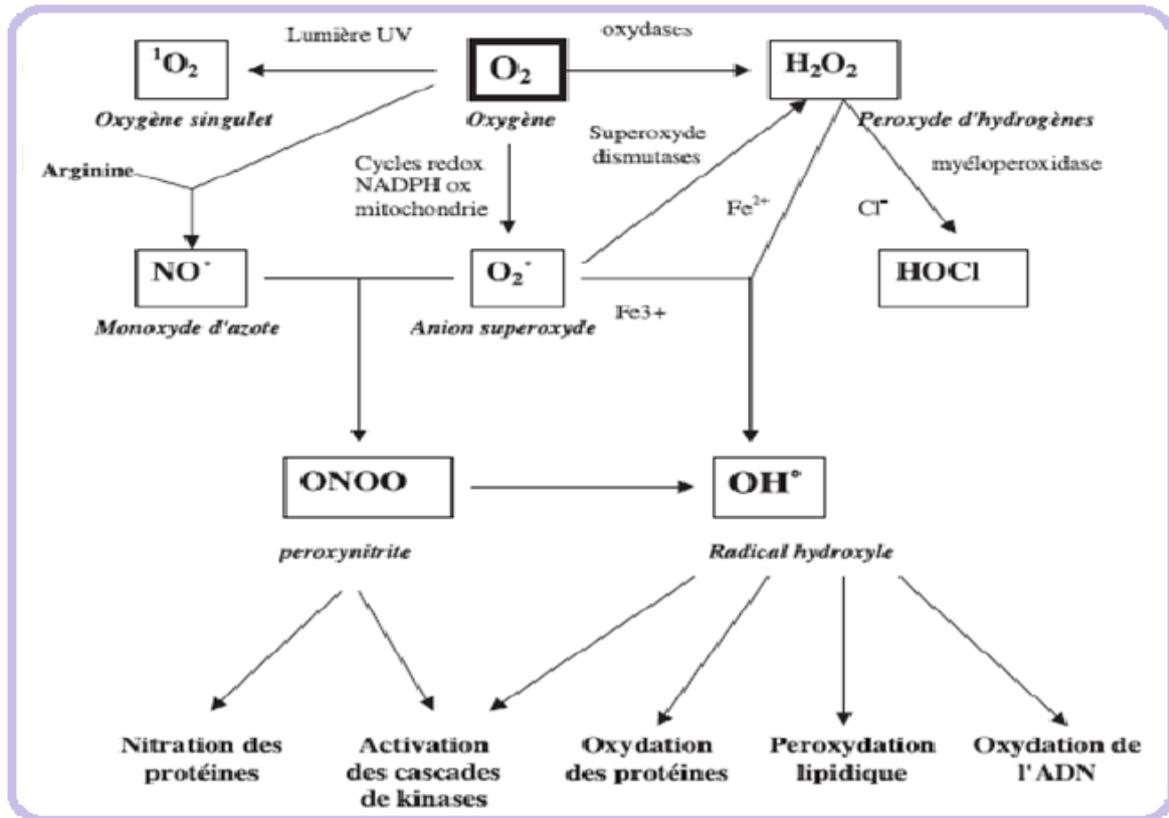
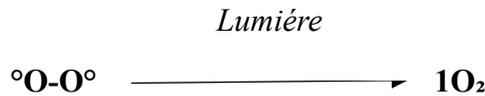


Figure 13 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives

De l'oxygène impliqué en biologie.

4. Origines et sources d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

La présence d'espèces activées de l'oxygène a des conséquences potentiellement graves sur la cellule. Les organismes vivants possèdent des systèmes de défense ; ainsi à l'état physiologique il existe un équilibre entre la production des radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants (77).

Cependant, lorsqu'un déséquilibre provoqué soit par une production excessive de radicaux libres soit par une diminution des défenses antioxydantes sous l'effet de certains stimuli pathologiques endogènes (hyper- LDLémie, hypertension, diabète...) ou exogène.

Dans les cellules, la production des ERO est essentiellement d'origine enzymatique ; la NADPH oxydase membranaire et le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire en sont les principales sources (78).

Les radicaux libres peuvent aussi être formés par des sources exogènes, Elles sont surtout d'origine physique et chimique (ex. radiations X ou gamma, UV (315-400 nm), radiolyse de

Endogène	Exogène
Mitochondries	Cigarette
Phagocytoses	Radiations ionisantes
Xanthine oxydase	Pollutions diverses
Métaux de transition	Rayonnement UV
Peroxisomes	Produits chimiques et médicament
Inflammation	Ozone

l'eau, réactions photochimiques ...) (79), ou par d'autres sources externes telles que la fumée de cigarette, les polluants environnementaux, certains médicaments, les pesticides...

Tableau 2 : Les sources des radicaux libres :

4.1 Sources endogènes

Dans l'organisme, il existe de nombreuses sources de formes réactives de l'oxygène dont l'importance varie selon les tissus. On distingue deux groupes de FRO selon leur origine enzymatique ou non enzymatique.

4.1.1 L'auto oxydation des petites molécules :

L'auto-oxydation des molécules telles que la dopamine, l'adrénaline, les flavines et les hydroquinones est une importante source de ROS (80). Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l'O₂•-. Ainsi, l'auto-oxydation de la dopamine est en partie impliquée dans le processus apoptotique lors de pathologies neurodégénératives notamment lors de la maladie de Parkinson (81).

4.1.2 Le peroxysome :

Un peroxysome est un organite cellulaire entouré par une membrane simple et ne contenant pas de matériel génétique. Un peroxysome contient de nombreuses enzymes générant une grande quantité d' H_2O_2 . Toutefois le H_2O_2 généré est rapidement détoxifié par la catalase peroxysomale. Cette utilisation par la catalase joue un rôle particulier dans l'homéostasie (82). Cette réaction est particulièrement rénale et hépatique puisqu'un dysfonctionnement de la catalase peroxysomale accélère l'atteinte rénale chez les patients diabétiques (83).

4.1.3 Le réticulum endoplasmique et le cycle catalytique du cytochrome P450 :

Le réticulum endoplasmique est un sous compartiment de la cellule, il est séparé en réticulum endoplasmique rugueux et lisse. Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent des réactions de détoxification des drogues liposolubles et d'autres métabolites toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques tout en produisant des ERO. Les cytochromes P450 (CYP450) sont des complexes enzymatiques qui utilisent le dioxygène pour oxyder un substrat. Le fonctionnement des CYP450 requière un agent réducteur, généralement le NADPH (84).

4.1.4 La xanthine oxydase :

La xanthine oxydase est une enzyme soluble qui produit ainsi des ERO. Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales des capillaires, et dans le foie et l'intestin grêle.

La xanthine oxydase (XO) est l'une des deux formes de la xanthine oxydoréductase (XOR), l'autre étant la xanthine déshydrogénase (XDH) chez l'homme. La XOR est chez l'homme la principale enzyme responsable de la dégradation des bases puriques (85). Elle catalyse les deux dernières étapes, c'est à dire l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et catalyse la xanthine en acide urique (86). Dans les conditions normales, le métabolisme des bases puriques entraîne donc une source négligeable d'anions superoxydes. La conversion de la XDH en XO peut cependant survenir au cours du syndrome d'ischémie - reperfusion. Une forte production d'anion superoxyde est alors être observée au cours de ce phénomène.

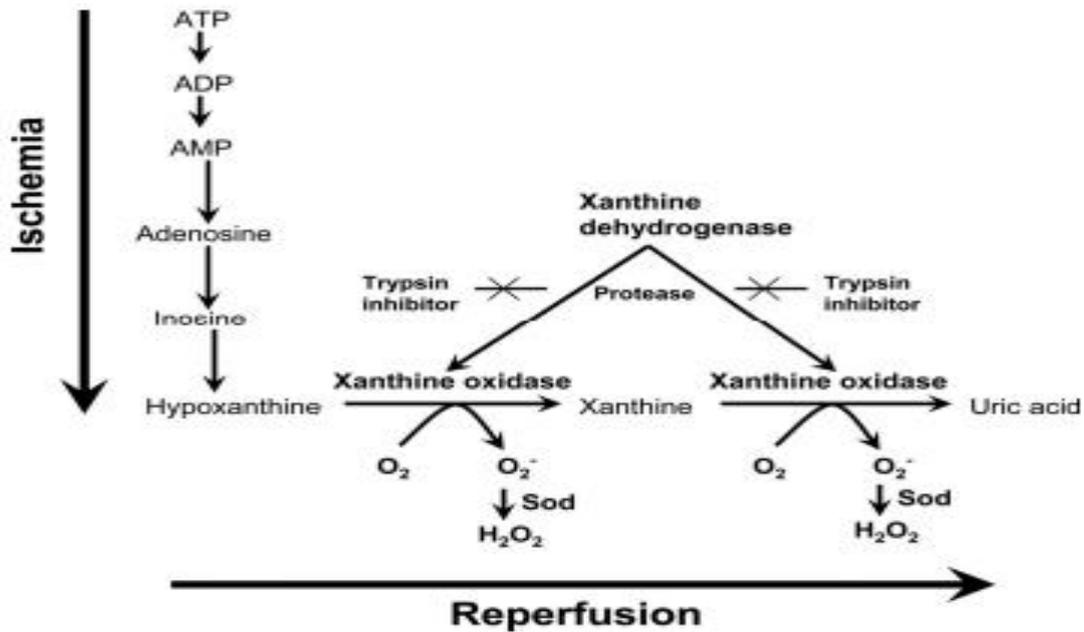


Figure 14 : La production d'anion superoxyde par la dégradation de L'hypoxanthine en acide urique.

4.1.5 La NADPH Oxydase :

La NADPH oxydase (NOX) est un complexe enzymatique membranaire qui catalyse la réaction d'oxydation de la NADPH par le dioxygène (O_2), et produit ainsi du $NADP^+$, du H^+ et de l' $O_2^{\bullet-}$.



Les NOX sont des protéines multimériques transmembranaires. Elles siègent au sein de la membrane plasmique, membrane nucléaire et de certaines membranes intracellulaires, vacuoles phagocytaires ou phagosomes et vésicules sécrétoires.

La NOX a été initialement étudiée dans les cellules phagocytaires où elle joue un rôle primordial dans la défense contre les éléments pathogènes, mais elle existe également dans toutes les autres cellules non phagocytaires où elle participe à la signalisation cellulaire (87). Selon le type cellulaire, la NOX peut libérer $O_2^{\bullet-}$ de la cellule de manière préférentielle vers l'extérieur (cellules phagocytaires) ou vers l'intérieur (cellules non phagocytaires) (88).

4.1.6 Mitochondrie :

La mitochondrie est considérée comme une des principales sources de ROS dans la cellule par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Elle produirait, en effet, 90% des ROS cellulaires **(89)**. Cette production centralisée de ROS est due au fait que la mitochondrie est le lieu central de consommation de l'oxygène au cours de la phosphorylation oxydative **(90)**.

La chaîne respiratoire mitochondriale est la résultante de l'association d'une cinquantaine de polypeptides et permet la production d'énergie sous forme d'ATP en utilisant le dioxygène. Elle est composée de cinq complexes protéiques situés dans la membrane interne des mitochondries **(90)**.

Cette chaîne respiratoire utilise deux transporteurs d'électrons, la nicotinamide adénosine dinucléotide (NADH) et le flavine adénosine dinucléotide (FADH₂), pour faire subir à l'oxygène une réduction tétravalente par addition de 4 électrons (e⁻) et de 4 protons (H⁺) conduisant à la production d'eau **(91)**. Des réductions à un seul électron, produisant des anions superoxyde O^{2•} **(92)**.

4.2 Sources exogènes :

La production extracellulaire Des facteurs exogènes liés à l'environnement ou au mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans l'organisme par l'accumulation des radicaux libres dans l'organisme. Les facteurs exogènes peuvent être représentés par :

- L'alimentation (alcool, aliments riches en protéines et/ou en lipides et/ou à indice glycémique élevé, faible consommation d'antioxydants) ;
- Le CO₂ atmosphérique :
- Les polluants (fumée de cigarette, pollution atmosphérique (SO₂, NO₂, O₃, hydrocarbures), métaux occupationnels (métaux de transition tels le mercure, le fer, le cadmium et le nickel, arsenic, amiante) ;
- Les métaux lourds ayant une grande affinité avec les groupements sulfhydriles (-SH), ils inactivent facilement les antioxydants contenant du soufre ;
- Les médicaments (traitements contre le cancer, psoralène) ; Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes) ;

- L'absorption dermique (insecticides, médicaments).

5. Effets et conséquences des radicaux libres sur les molécules biologiques :

Les radicaux libres entraînent des dommages de toutes les macromolécules cellulaires, y compris les protéines, les hydrates de carbone, les lipides et les acides nucléiques (l'ADN et l'ARN), ce qui est à l'origine des maladies chroniques et dégénératives.

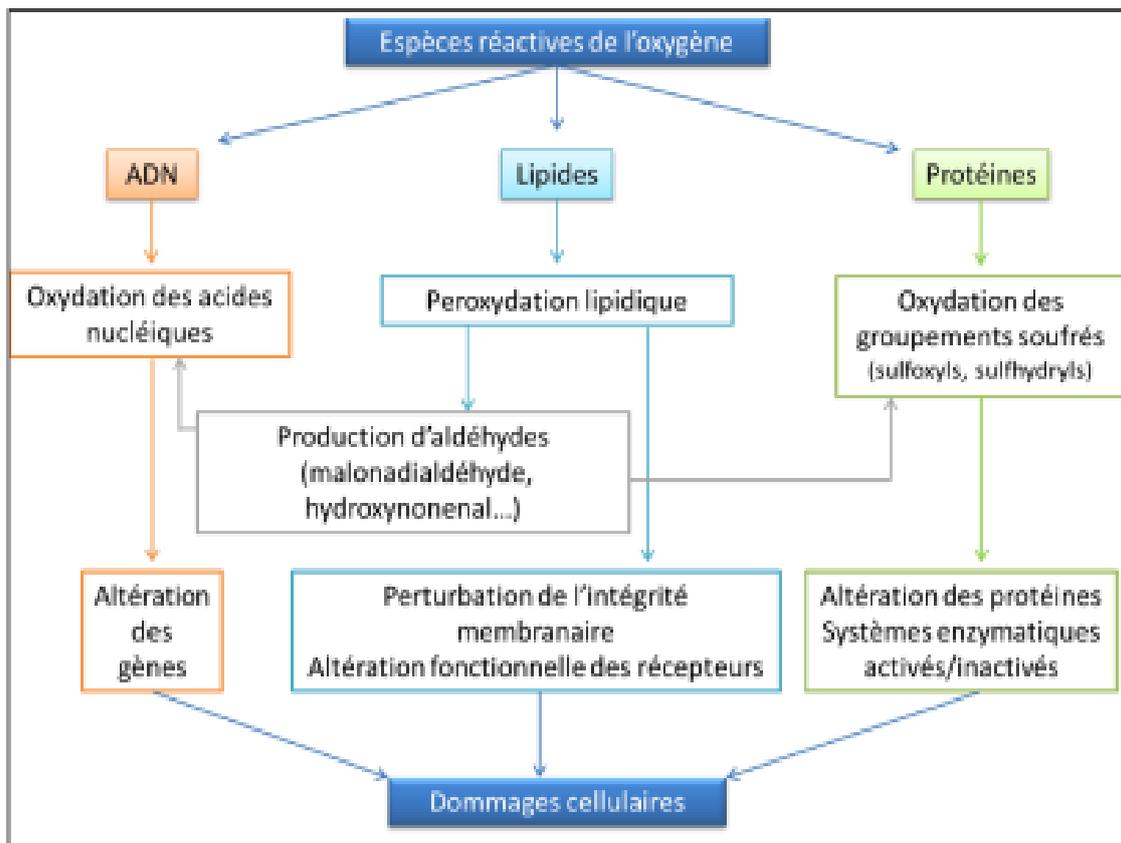


Figure 15 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène.

5.1 Peroxydation lipidique :

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) qui sont caractérisés par un ou plusieurs doubles liaisons ($-CH=CH-CH_2-CH=CH-$) sont très abondants dans la nature. La position d'un ou plusieurs groupements méthylène entre deux doubles liaisons les rend particulièrement sensibles à l'oxydation par les métaux, les radicaux libres oxygénés. Cette oxydation, appelée

« peroxydation lipidique », est à l'origine de la formation de très nombreux produits primaires (hydroperoxyde) ou secondaires (aldéhydes) dont les activités biologiques sont multiples. Les acides gras polyinsaturés, estérifiés (phospholipides, esters de cholestérol, triglycérides) ou non (acides gras non estérifiés), sont des cibles majeures d'une attaque radicalaire **(93)**.

Parmi les espèces réactives de l'oxygène, les radicaux hydroxyles et hydroperoxydes sont les plus réactifs vis-à-vis des acides gras polyinsaturés. L'oxydation des lipides comportent trois phases : l'initiation, la propagation et la terminaison :

L'initiation : Les ERO arrachent un atome d'hydrogène provenant d'un groupement méthylène (-CH₂-) porté par un AGPI, et aboutit à la formation d'un radical alkyle (L●) ce dernier va induire des remaniements électroniques conduisant à la formation d'un radical diényl caractérisé par la présence de deux doubles liaisons conjuguées.

La propagation : Le radical diényl se combine avec l'oxygène pour former un radical peroxyde (LOO●). Ce dernier est capable de réagir avec une molécule lipidique voisine entraînant la formation d'un hydroperoxyde (LOOH) et d'un nouveau radical alkyle (L●) qui assure la propagation de la réaction. La présence des métaux de transition permet au LOOH de se décomposer spontanément, aboutissant à la formation de radicaux alkoxydes (LO●), peroxydes (LOO●) et aussi les aldéhydes **(94)**.

La terminaison : Après avoir atteint une vitesse maximale d'oxydation, le radical (L●) réagit avec un autre radical libre (LOO●) ou (L●) permettant la neutralisation des radicaux libres, aboutissant ainsi à la terminaison de la chaîne de lipoperoxydation**(95)**.

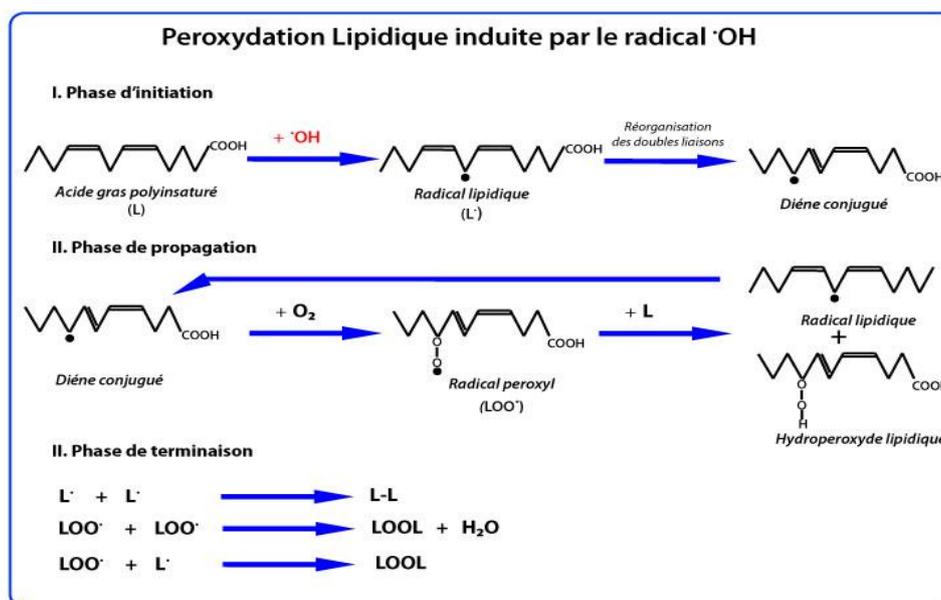


Figure 16 : La peroxydation lipidique induite par le radical $\text{OH}\cdot$

5.2 Oxydation de L'ADN :

Le radical hydroxyle est une espèce radicalaire de l'oxygène la plus délétère du stress oxydant en raison de son potentiel d'oxydoréduction très élevé et de ses constantes de vitesse très importantes. Il peut provoquer des altérations de base, des pontages entre l'ADN et des protéines ou des ruptures de brins. Cela conduit à l'altération du message génétique de la cellule.

Il peut aussi s'ajouter sur les doubles liaisons des bases de l'ADN ou arracher un atome d'hydrogène des groupements méthyles ou des résidus désoxyribose (96).

Le radical hydroxyle réagit avec les purines en s'additionnant sur la double liaison en 7,8 et en formant le 8-oxo-7,8-dihydrodésoxyguanosine (8-oxo-dG) qui est plus abondant que 8-oxo-7,8-dihydrodésoxyadénosine (8-oxo-dA).

Il peut aussi s'ajouter sur la double liaison en 5,6 des pyrimidines pour former des pyrimidines glycols.

L'arrachement d'un atome d'hydrogène au groupement méthyle de la thymine peut produire un carbone centré qui réagit secondairement avec l'oxygène pour former un hydroperoxyde. Cethydroperoxyde est ensuite réduit en 5-hydroxyméthyl-désoxyuracile.

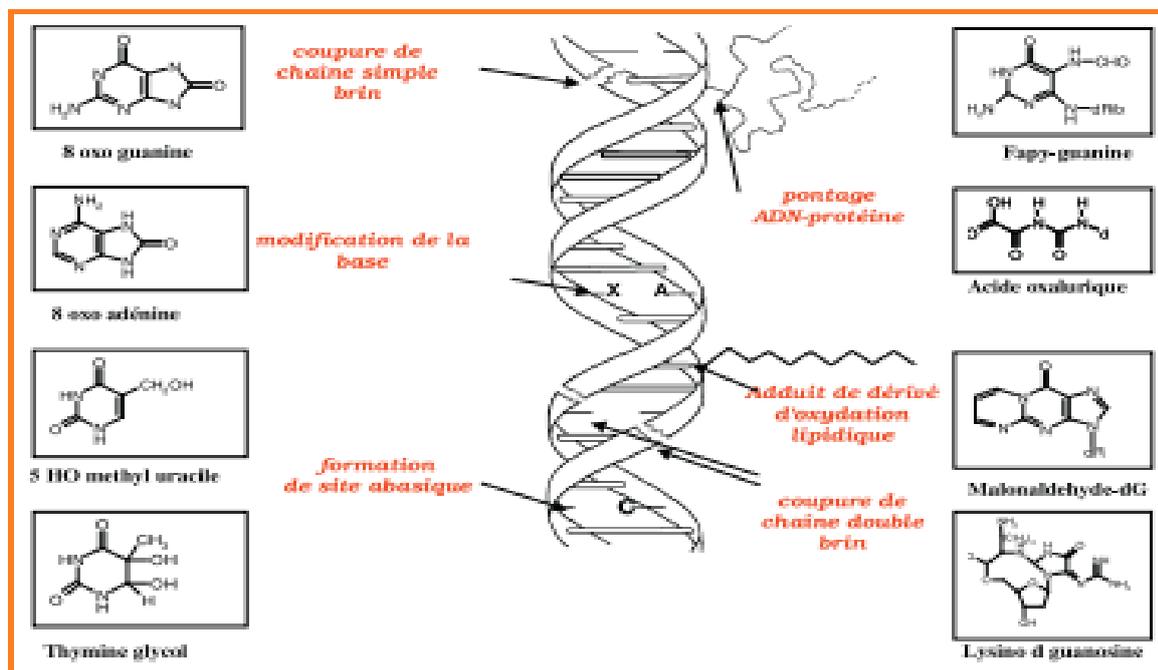


Figure17 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine Génétique des cellules.

L'arrachement d'un atome d'hydrogène au désoxyribose peut aboutir simultanément à la formation d'une cassure simple brin et d'un aldéhyde. Le 8-oxo-dG possède un fort pouvoir mutagène conduisant à des transversions de type G > T. Cependant, il existe des enzymes capables de réparer ces anomalies (système de réparation par excision de bases) comme par exemple les glycosylases(97).

5.3 Oxydation des protéines :

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des EOA. Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire.

CHAPITRE IV :
PATHOLOGIES DU STRESS
OXYDANT

1. Pathologies du Stress oxydant

De nombreuses maladies humaines ont été liées au stress oxydatif, qui est une des causes pour certaines et une des conséquences pour d'autres (65). Il affecte principalement les organes ou systèmes spécialisés tels que le système nerveux, le système cardiovasculaire, le système respiratoire, le foie et les reins (98).

Parmi les plus courantes, on peut citer la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique, et le rôle de l'oxygène moléculaire dans ces maladies neurodégénératives est discuté depuis plusieurs années (99). L'exemple le plus évident est la sclérose latérale amyotrophique, qui est causée par un défaut génétique de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase (100).

Les ROS sont également impliqués dans les maladies rhumatoïdes (101) et dans une variété de maladies cardiovasculaires, avec des mécanismes causaux compliqués, comme l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension (102).

De plus, le stress oxydant contribue aux problèmes immunitaires et cardiovasculaires. C'est le cas des maladies infectieuses comme le sida ou les cardiopathies septiques, le diabète ou l'insuffisance rénale (103).

1.1 L'inflammation :

L'inflammation est définie comme la réponse des tissus vivants à un stimulus agressif. Ce phénomène active le système immunitaire, qui peut être naturel (phagocytose, par exemple) ou spécifique (cellulaire ou humoral). L'inflammation n'est pas synonyme d'infection, mais l'infection peut être la cause d'une réponse inflammatoire (99).

Voici les différents facteurs qui provoquent une inflammation :

- L'agression physique (froid, chaleur)
- Agressions chimiques (acide, base)
- Une maladie causée par des bactéries ou des virus
- Une réponse immunitaire primaire ou secondaire (suite à la réintroduction d'un antigène dans l'organisme).
- Une nécrose tissulaire

L'objectif de l'inflammation sera d'éliminer l'agent agressif et les débris cellulaires, ainsi que de réparer les tissus.

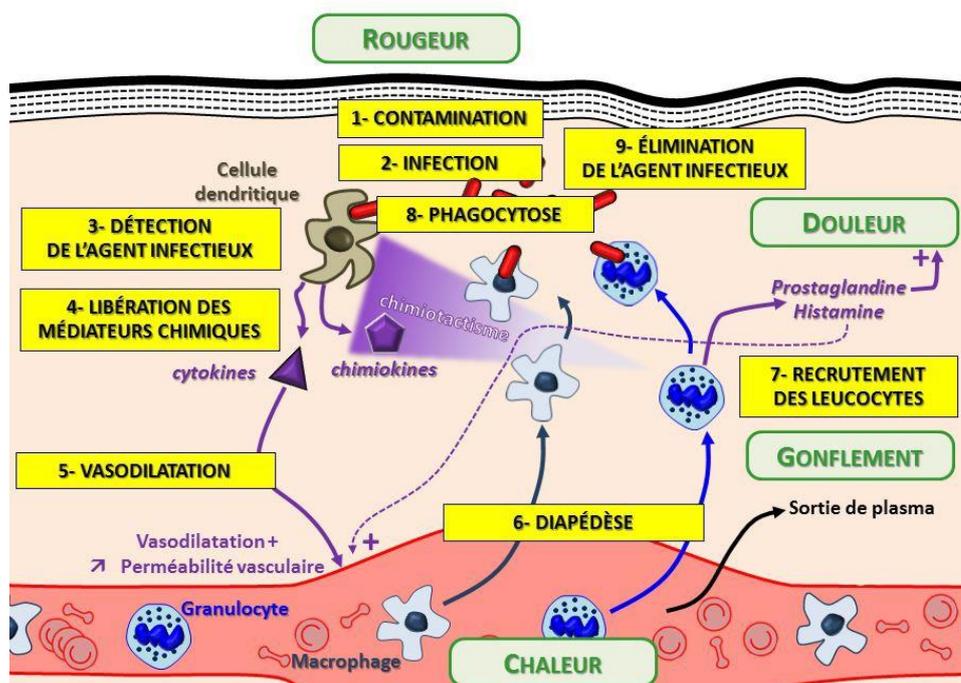


Figure 18 : Les étapes de déroulement du processus inflammatoire (139).

De plus, l'inflammation accélère la formation de radicaux libres. Lorsque l'inflammation est limitée, les radicaux libres peuvent être contrôlés par les défenses antioxydantes naturelles de l'organisme. Lorsqu'elle devient trop sévère ou chronique, les radicaux libres deviennent trop nombreux, submergeant les défenses antioxydantes et provoquant des réactions en chaîne qui pourraient, entre autres, altérer les tissus sains.

1.2 Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant est une maladie caractérisée par un taux de glucose sanguin anormalement élevé. Sa genèse est métabolique ; il résulte d'une modification progressive et insidieuse du métabolisme glucidique. En conséquence, le glucose est moins bien absorbé au niveau des adipocytes et de l'appareil locomoteur, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie. Son incidence augmente significativement avec l'âge, les signes cliniques apparaissant souvent après 40 ans, et la maladie étant diagnostiquée à 65 ans en moyenne. Il est essentiel de souligner que ce type de diabète doit être distingué du diabète de type 1, qui est causé par un manque ou même absence d'insuline (104).

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la génération d'un stress oxydant en cas d'hyperglycémie chronique : auto-oxydation du glucose, création accrue de radicaux $O_2^{\bullet-}$ via

le CRM (Chaîne respiratoire mitochondriale), et par activation de la NADPH oxydase vasculaire, voie des polyols et du développement des AGE.

En présence de concentrations élevées de glucose, le CRM produit le radical $O_2^{\bullet-}$ (105). En outre, les cellules vasculaires telles que les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses sont capables de produire de l'ERO par l'activation des NADPH oxydases (106). Des concentrations élevées de glucose peuvent stimuler la synthèse d'ERO en activant la NADPH oxydase via une voie dépendant de la protéine kinase C (107).

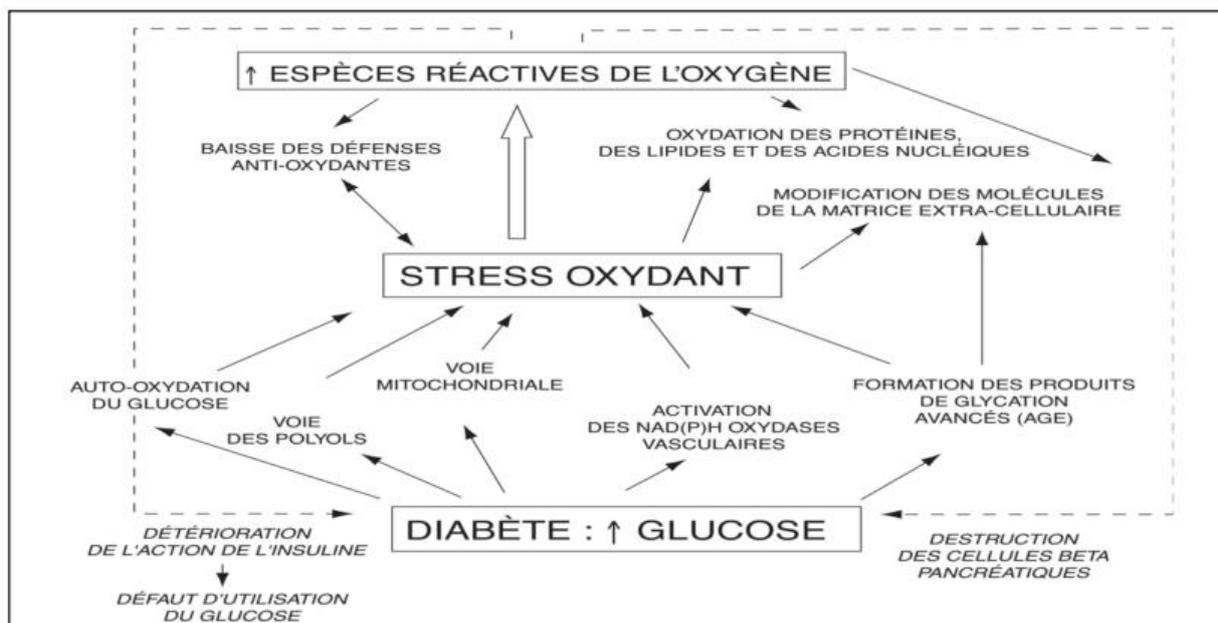


Figure 19 : Relations entre hyperglycémie et stress oxydant (108)

Une synthèse accrue de sorbitol par la voie du polyol se produit en présence de concentrations élevées de glucose. Cette voie est importante car elle entraîne une déplétion intracellulaire de NAD^+ en NADPH qui est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase (Figure 20).

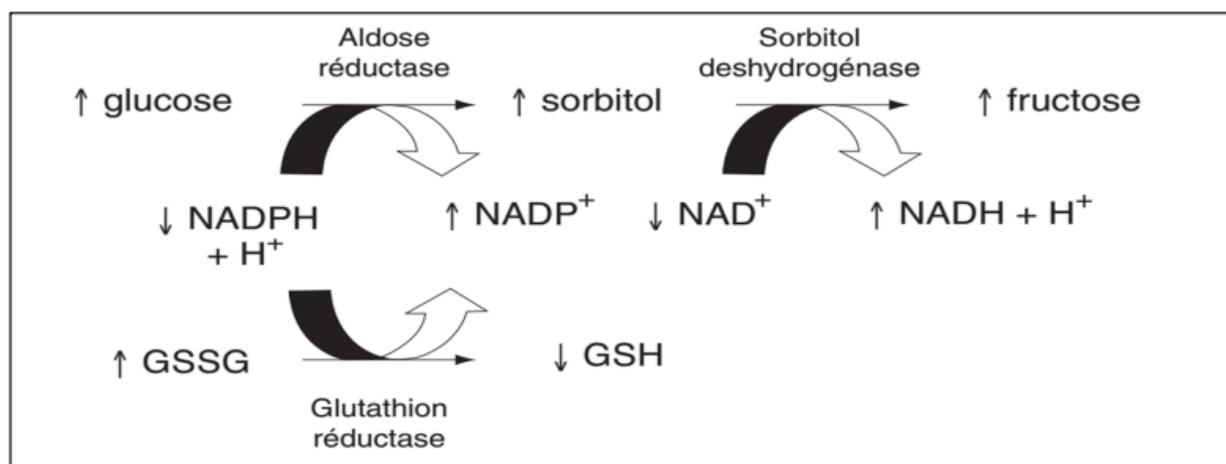


Figure 20 : Voie des polyols et stress oxydant (108).

En raison de la déficience en NADPH intracellulaire, le taux du GSH régénéré à partir du GSSG est faible. La diminution du rapport NAD⁺/NADH entraîne également une diminution de l'activité glycolytique (Figure 21) (109).

Une autre source de l'ERO est la génération continue d'AGE ou de produits de Maillard (110). Les AGE sont capables de produire le RL oxygéné via des mécanismes biochimiques compliqués. Ils interagissent avec certains récepteurs (RAGE) et provoquent un stress oxydant (111).

Il convient de noter que si l'hyperglycémie chronique est certainement à l'origine d'un stress oxydant, elle peut aussi être à l'origine d'un diabète de type 1 dû à l'apoptose des cellules bêta du pancréas (112) ou à l'origine d'une insulino-résistance du diabète de type 2 (113) (Figure).

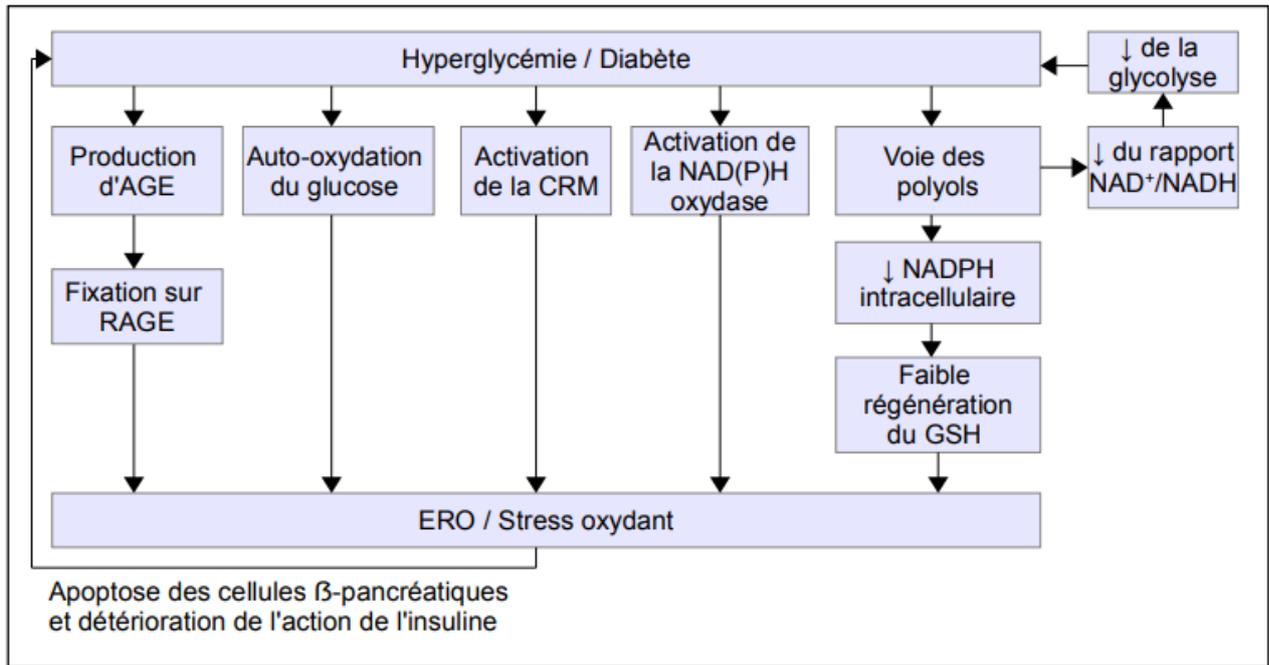


Figure 21 : L'interaction du stress oxydant avec le diabète.

1.3 L'athérosclérose :

L'athérosclérose est une maladie dans laquelle des plaques d'athérome se développent au niveau d'une lésion intimale. Cela entraîne le recrutement de cellules, de lipides et d'autres débris accumulés. L'athérome peut progresser au point de provoquer le développement d'un caillot sanguin (thrombus) et d'obstruer la circulation du sang. Le caillot peut se séparer et induire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (114).

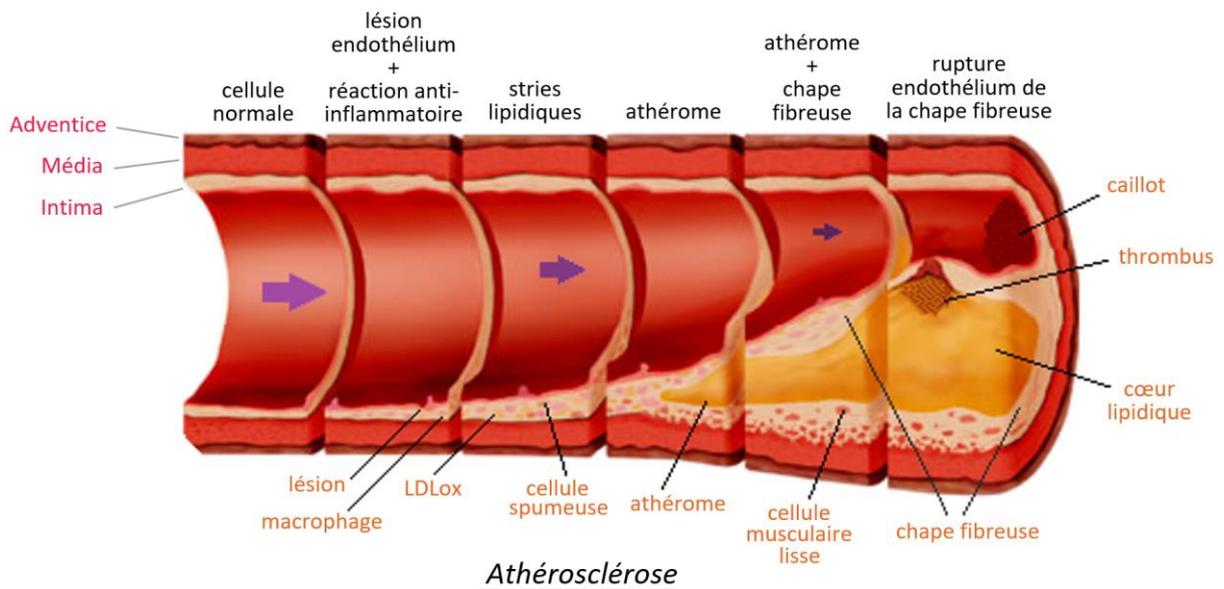


Figure 22 : L'athérosclérose : évolution et conséquence (138).

L'augmentation de la quantité de cholestérol LDL dans le sang est un facteur de risque majeur d'athérosclérose, comme le démontrent plusieurs études cliniques, épidémiologiques et génétiques **(115), (117)**. Les lipides riches en LDL et VLDL ont été identifiés comme étant responsables d'une augmentation dose-dépendante de l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales **(143), (118)**.

Les LDL peuvent être modifiées par oxydation par les cellules endothéliales vasculaires et jouer ainsi un rôle important dans l'athérosclérose in vivo. L'acétyle-LDL et le LDL oxydé sont des formes modifiées de LDL qui contribuent à la production de cellules spumeuses **(119)**. Les macrophages jouent le rôle d'accepteurs, avec une grande capacité de stockage des LDL modifiées **(119)**.

Les LDL minimalement oxygénées (MM-LDL), qui proviennent de la région sous-endothéliale, peuvent être absorbées par les récepteurs LDL traditionnels mais ne s'associent pas aux macrophages. Ces MM-LDL stimulent la création de la protéine chimiotactique monocyttaire 1 (MCP-1), qui favorise la fixation des monocytes à l'endothélium et leur migration ultérieure vers la région sous-endothéliale, où se forme également le facteur favorisant la formation de colonies monocytaires (M-CSF) **(120)**. Le M-CSF favorise la différenciation et la prolifération des monocytes en macrophages. Ces macrophages ont la capacité de convertir les MM-LDL en formes plus oxydées qui ne sont pas reconnues par le récepteur LDL, qui sont ensuite prises en charge par la voie des récepteurs effervescents dans les macrophages, ce qui entraîne l'accumulation d'esters de cholestérol et la formation de cellules spumeuses **(121)** (Figure23).

Les LDL oxydées (Ox-LDL) ont de nouvelles propriétés, telles qu'être de puissants chimio-attracteurs pour les monocytes et de puissants inhibiteurs de la mobilité des macrophages **(122)**, ce qui peut favoriser la rétention de ces derniers dans l'artère et favoriser la dysfonction endothéliale et l'athérosclérose **(122)**.

Une autre lipoprotéine, la lipoprotéine de haute densité (HDL), est connue pour sa capacité à se défendre contre le développement de l'athérosclérose. L'apolipoprotéine HDL (Apo-A1) favorise le transfert du cholestérol des dépôts périvasculaires vers le foie pour excréation (transport inverse du cholestérol). L'activité antioxydante des HDL se manifeste principalement par l'inhibition de l'oxydation des LDL, entraînant une diminution de la capacité du système de stockage des monocytes-macrophages et, par conséquent, un effet anti-athérosclérotique**(123)**. En outre, il a été démontré que l'Apo-A1 peut convertir les

hydroperoxydes lipidiques en composés redox-inactifs, mettant ainsi fin aux réactions en chaîne de peroxydation lipidique **(124)**. La fonction des HDL est également attribuée aux protéines enzymatiques associées ayant une activité antioxydante **(125), (126)**. Elles dégradent les acides gras oxydés au sein des particules de LDL et exercent ainsi un effet inhibiteur sur la liaison des monocytes circulants l'endothélium.

Plusieurs voies enzymatiques, dont la NAD(P)H oxydase, la NOS,) la MPO, la xanthine oxydase, la LOX/COX et la CRM, contribuent à la formation de divers oxydants au niveau de la paroi artérielle. La NAD(P)H oxydase endothéliale est une source importante d'ERO dans les vaisseaux sanguins. La protéine iNOS est présente dans les cellules musculaires lisses ainsi que dans les macrophages activés au niveau des lésions athérosclérotiques**(127)**.

L'enzyme MPO catalyse la conversion de l'ion chlorure (Cl^-) en acide hypochloreux (HOCl). Le système MPO/ H_2O_2 /Cl peut produire de la 3-chlorotyrosine, de la chlorhydrine et des radicaux tyrosyle. Ces derniers peuvent participer à des réactions d'oxydation secondaires, notamment l'oxydation des LDL **(128)**.

Une autre source importante de synthèse de RL dans le système vasculaire est la Lipo-oxygénase. Ces dioxygénases oxydent les acides gras polyinsaturés via les hydroperoxydes d'acides gras. Il a également été démontré que l'ERO mitochondrial est lié à une augmentation du risque d'athérosclérose **(129)**.

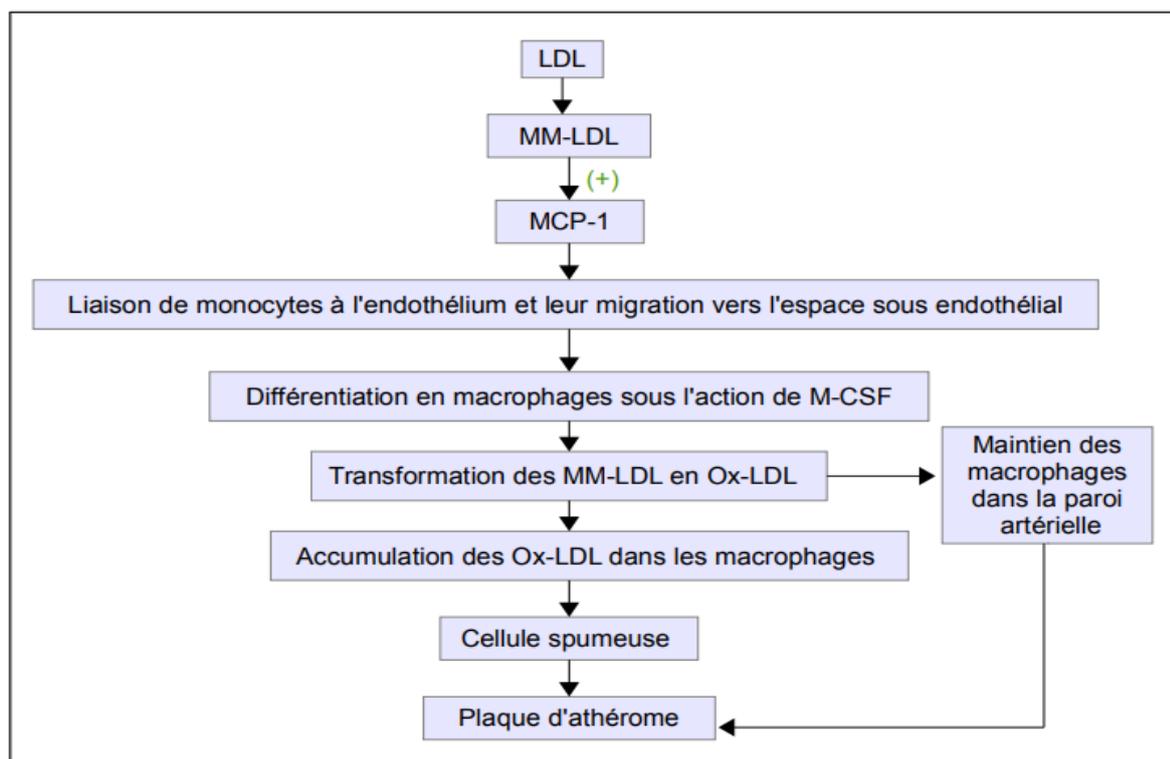


Figure 23 : L'interaction du stress oxydant avec l'athérosclérose (137).

2. Le statu antioxydant chez l'humain et la prévention des maladies :

2.1 L'alimentation et la prévention des maladies :

La relation entre l'alimentation et les maladies chroniques est bien documentée. Les diététiciens et les médecins s'accordent sur la nécessité de manger suffisamment de fruits et de légumes pour rester en bonne santé et prévenir les maladies cardiovasculaires et certaines affections malignes. Le régime méditerranéen, qui comprend une forte consommation de fruits et de légumes et une faible consommation de graisses saturées, semble être responsable de la plus faible prévalence des maladies cardiovasculaires et des cancers dans les pays méditerranéens par rapport aux pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord.

Les bienfaits de ce régime sont attribués à plusieurs de ces composants, mais surtout à la présence d'antioxydants. Il a été démontré que l'alimentation influe sur le statut antioxydant et constitue l'un des principaux facteurs modifiables qui contribuent non seulement au vieillissement et aux maladies neurologiques, mais aussi au diabète, aux maladies cardiovasculaires et au cancer (130).

Les antioxydants sont désormais reconnus comme un moyen de protection contre la perte neuronale en raison de leur capacité à neutraliser les radicaux libres **(131)**. Ont réalisé une revue de la littérature sur les sources d'antioxydants et les mécanismes de défense antioxydants contre les effets néfastes des radicaux libres. L'accent a été mis sur le rôle du stress oxydatif dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique. Les auteurs ont découvert que les antioxydants naturels inhibent l'oxydation des protéines, la peroxydation des lipides, la génération de DRO (dérivés oxygénés des radicaux libres), l'inflammation neuronale et la production de radicaux libres. Les antioxydants sont un outil efficace pour comprendre les perturbations neuronales ainsi que les réactions radicalaires **(131)**.

2.2 Bénéfices attribués aux antioxydants :

Il a été conclu qu'une consommation élevée de fruits et légumes était associée à un risque plus faible de cancer, de maladies cardiovasculaires et de maladies neurodégénératives **(130)**. Les propriétés antioxydantes des fruits et légumes sont attribuées à un large éventail de composés, dont les antioxydants. Les défenses antioxydantes minimisent les dommages causés par les oxydants et confèrent plusieurs fonctions visant à combattre l'inflammation, les virus, l'hypercholestérolémie, le développement du cancer, la création de tumeurs malignes, la génération de mutations cellulaires et le déclin des fonctions cognitives **(132)**.

Conclusion

Conclusion :

Le stress oxydant et ses effets sur les cellules de l'organisme est un phénomène très étudié, chez l'homme comme chez l'animal, car il est responsable de l'induction de plusieurs pathologies et peut entraîner des lésions graves.

Les antioxydants sont responsables de la défense de l'organisme contre les pathologies associées à l'attaque par les radicaux libres. Les sélénio-antioxydants peuvent être impliqués dans la prévention contre différentes maladies provoquées par le stress oxydatif tel le cancer, la maladie Parkinson, l'Alzheimer ou l'athérosclérose.

Dans notre étude on a essayé de faire la lumière sur l'effet antioxydant du sélénium, et ses mécanismes d'action.

Considéré au début comme toxique, le sélénium, est aujourd'hui, reconnu comme un oligo-élément essentiel pour l'organisme. Depuis près de 50 ans, de nombreuses études expérimentales et cliniques ont été consacrées au rôle et au statut en sélénium dans la neutralisation des radicaux libres.

Au vu des résultats des études épidémiologiques menées par les scientifiques, de nombreux arguments justifient aujourd'hui l'intérêt d'apports d'antioxydants à des niveaux de type nutritionnel pour la prévention primaire des pathologies associées au stress oxydant. L'utilisation d'antioxydants est donc une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire contre ces pathologies.

Références

- 1** :Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *NutrClin Care*, 2002 ; 5 : 47-49
- 2** :Hawkes.WC, Kelley.DS, Taylor.PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men, *Biol Trace Elem Res*, September 2001, Volume 81, Issue 3, 189-213
- 3** : Delattre J, Beaudoux J.L, Bonnefont- Rousselot D. Antioxydants et nutrition. In : Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005 : 261-276.
- 4** :Murray, R.K., Granner, D.K, Mayes, P.A. and Rodwell, V.W. (2000) Harper's Biochemistry. 25th Edition, McGraw-Hill, Health Profession Division, New York, 225.
- 5** :Lederer 1986, Dubois 1988, Simonoff 1991, Willett 1991, Galan 1997.
- 6** :Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer : a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature.*CancerEpidemiol Biomarkers Prev*. 2004 ;13(5) :771-8.
- 7** :Wallace K, Kelsey KT, Schned A, Morris JS, Andrew AS, Karagas MR. Selenium and risk of bladder cancer : a population-based case-control study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009 Jan ; 2(1) :70-73.
- 8** :Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 ;361 :496-509. Nève J. 1997. Selenium in Nutrition and Therapeutics. *Principles of Medical Biology Molecular and Cellular Pharmacology*, 8C (50) : 985-994.
- 9** :Nève J. 1997. Selenium in Nutrition and Therapeutics.
- 10** : Ducros et Favier, 2004 ; Underwood et Suttle, 2004 ; Lebreton et al., 1998.
- 11** :Neve J., Favier A. Selenium in medicine and biology. *Proceedings of the Second International Congress on trace elements in Medecine and biology*. Avoriaz, France, 1988. New-York, Walter de Gruyter, 1989.
- 12** : Simonoff M., Simonoff G. (1991) *Le sélénium et la vie*, Éditions Masson, Paris. 242 p. Solis, C., Romero, and H. Celis, PIXE analysis of Zn enzymes, 222-225, 1999.]
- 13** : Martin A. (2000) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Éditions Tec&Doc,3ème édition, Paris.
- 14** :Powers, S.K., and L.L. Ji. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med. Sci. Sports Exerc*. 31 (7) : 987-997, 1999.

- 15** :Dekkers, J. C., L. J. P. van Doornen, and Han C. G. Kemper. The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in the Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Med.* 21: 213-238, 1996.
- 16** :Hatfield, D.L., et Gladyshev, V.N. (2002). How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol.* 22: 3565-357.
- 17**: Underwood,E.J ., &Suttle,N.F. (2004). The mineral nutrition of livestock. 3rd ed Cambridge: CABI Publishing. 614:608.
- 18**: Alessio H.M. Exercise-induced oxidative stress. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25 : 218-224, 1993.
- 19** :Dodig S., Cepelak I. (2004). The facts and controverses about selenium. *Acta pharmaceutica* 54 : 261-276.
- 20** :[Mise au point sur la biochimie et les implications du sélénium en pathologie | SemanticScholar](#) . Consulté le : 14-05-2022
- 21** : Forstrom JW, ZakowskilJ, Ta pel AL. Identification of the catalytic site of rat liverglutathioneperoxidase as selenocysteine. *13iochemistry* 1978 ; 17 : 2639-44a
- 22** :Richy, B. (1996). Le sélénium en élevage. Th. : Med. Vet. : Lyon : 1978-022. World Health Organization, Food and Agriculture Organisation of the United Nations and International Atomic Energy Agency expert group Selenium. In:WHO (ed) Trace elements in human nutrition and health. Geneva, 105-122.
- 23** : Rakotovao, A. (2009). Sélénium et cardiopathies ischémiques : effets d'une supplémentation nutritionnelle chez le rat. Thèse de doctorat, Chimie et Sciences du Vivant. Grenoble.
- 24** : Mckenzie, R.C., Arthur, J.R., et Beckett, G.J. (2002). Selenium and the regulation of cell signaling, growth, and survival: Molecular and mechanistic aspects. *Antioxid. Redox Signal.* 4 (2) : 339-351.
- 25** :Rayman MP. (2000) The importance of selenium to human health. *Lancet.* 356 (9225) :233- 41.
- 26** :Oldfield JE. (1987) The two faces of selenium. *J Nutr:* 2002-2008.

- 27** :Rafferty, T., et al. Dietary selenium levels determine epidermal langerhans cell numbers in mice. *Biol Trace ElemRes.* 92(2) :161-172, 2003.
- 28** : World HealthOrganization , 1996.
- 29** : Martin A. (2000) Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Éditions Tec&Doc,3ème édition, Paris.
- 30** : Dodig,S., et Cepelak, I. (2004). The facts and contreverses about selenium. *Acta Pharmaceutica* 54 :261-276.
- 31** : Théron, P., &Malvy,DFavier,A. (1997). Toxicité du sélénium à doses pharmacologiques par voie oral. *Nutrition clinique et métabolisme* 11 :91-101.
- 32** : Berry, M.J, Banu,L., and Larsen, P. R. (1991) *Nature* 349, 438440.
- 33** :Pinsent, J. (1954) The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the colis-aerogenes group of bacteria. *Biochem J* 57 : 10-16.
- 34** :Lester, R. L. and J. A. DeMoss (1971) Effects of molybdate and selenite on formate and nitrate metabolism in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*105 : 1006-1014.
- 35** :Cox, J. C., E. S. Edwards, et al. (1981) Resolution of distinct selenium-containing formate dehydrogenases from *Escherichia coli*. *J Bacteriol*145 : 1317-1324.
- 36** :Nordberg,J., Shong,L., Holmgren,A. and Arner,E.S.J. (1998) Mammalian thioredoxin reductase is irreversibly inhibited by dinitrohalobenzenes by alkylation of both the redox active selenocysteine and its neighboring cysteine residue. *J. Biol. Chem.* , 273, 10835–10842.
- 37** :Arscott,L.D., Gromer,S., Schirmer,R.H., Becker,K. and Williams,C.H.Jr (1997) The mechanism of thioredoxin reductase from human placenta is similar to the mechanisms of lipoamide dehydrogenase and glutathione reductase and is distinct from the mechanism of thioredoxin reductase from *Escherichia coli*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 3621–3626.
- 38** :Liu,S.-Y. andStadtman,T.C. (1997) Heparin-binding properties of selenium-containing thioredoxin reductase from HeLa cells and human lung adenocarcinoma cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 6138–6141

- 39** :Gromer,S., Arscott,L.D., Williams,C.H.Jr, Schirmer,R.H. and Becker,K. (1998) Human placenta thioredoxin reductase. Isolation of the selenoenzyme, steady state kinetics and inhibition by therapeutic gold compounds. *J. Biol. Chem.* , 273, 20096–20101.
- 40** :Gorlatov,S.N. and Stadtman,T.C. (1998) Human thioredoxin reductase from HeLa cells: selective alkylation of selenocysteine in the protein inhibits enzyme activity and reduction with NADPH influences affinity to heparin. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 95, 8520–8525.
- 41** : Gladyshev,V.N., Sun,Q.-A., Wu,Y.L., Zappacosta,F., Jeang,K.-T., Lee,B.J. and Hatfield,D.L. (1999) Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *FASEB J.*, 13, A1579.
- 42** :Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection : mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol.* 1988 ; 7 : 7-13.
- 43** :Lehucher-Michel, M.P. ; Lesgards, J.F. ; Delubac, O. ; Stocker, P. ; Durand, P etProst, M. (2001). Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse médicale.* 30 :1076-1081.
- 44** : Alvarez J. G., Touchstone J. C., Blasco I., Storey B. T. (1987) : Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. *Journal of Andrology*, 8, 338-348.
- 45** :Mennela M. R. F., Jones R. (1980) : Properties of spermatozoal superoxide dismutase and lack of involvement of superoxides in metal-iron-catalysed lipid-peroxidation reactions in semen.*Biochemical Journal*, 191,289-297.
- 46** :Nissen H. P. and Kreysel H. W. (1983) : Superoxide dismutase in human semen. *Klinische Wochenschrift*, 61, 63-65.
- 47** : Jeulin C., Soufir J. C., Weber P., Laval-Martin D., Calvayrac R. (1989) : Catalase activity in human spermatozoa and seminal plasma. *Gamete Research*, 24, 185-196.
- 48** : Nomura K., Imai H., Koumura T., Kobayashi T. & Nakagawa Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia- induced apoptosis. *J. Biochem*, 351 : 183-193.
- 49** : Gérard-Monnier, D., & Chaudière, J. (1996). Métabolisme et fonction antioxydant du glutathion. *Path Biol*, 44, 77 – 85.

- 50** :Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., &Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62, 628 – 638.
- 51** : Gersch C ; Paliisp ; Imaram W ; Kim KM ; Karumanchi SA ; Angerholer ; Johnson RJ ; Henderson GN. (2009). Reaction Of peroxy nitrite With uric acid of reactive intermediate , alkylated 107 sur 122 products and triuret , and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*: 118- 149.
- 52** : Halliwell B., Gutteridge J.M.C., *Free radicals in biology and medicine*, Fourth Edition, New York, Oxford University Press, 2007, 851 p.
- 53** : Naidu, K. A. (2003). Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An Overview. *Nutrition Journal* 2 (7), 1-10.
- 54** :Campbell, P.N., Smith, A.D. (2006). *Biochimie illustrée*. Ed. Malloine. Paris. Pp :234-31.
- 55** :Pryor, W.A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials, *Free Rad. Biol. Med*, 28 : 141–164.
- 56** :Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol Interact*, 160 : 1–40).
- 57** :Deaton C.H.M., Marlin D.J. (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*, 2(3) : 278-91.
- 58** : Beaudoux, J. L., & Geneviève, D. (2011). *Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives*. 2ème édition. Edition Lavoisier Chantal Arpino, p 130, 131.
- 59** : Di Mascio P., Murphy E. M. et Sies H. 1991. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr*. 53 :194-200.
- 60** :Denisov E T., Afanas'ev I B. 2010. *Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology*: Taylor & Francis. P 1024.
- 61** :Denisov et Afanas'ev, 2005 ; Combs, 2017.
- 62** :Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 2006 ;99 :69–77.

- 63** : Touati S, Montezano AC, Meziri F, Riva C, Touyz RM, Laurant P. Exercise training protects against atherosclerotic risk factors through vascular NADPH oxidase, ERK1/2 and SAPK/JNK down-regulation in obese rats. *ClinExpPharmacol Physiol.* 2015 ;42 :179–85.
- 64** : Cadenas E et Davies K. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 29 :222-230.
- 65** : (Favier, 2003) Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* 109 : 108-115.
- 66** :Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P-Y, Campisi J Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl AcadSci USA* 98 :12072-12077.
- 67** :Hokayem M, Bisbal C, Lambert K, Avignon A (2012). Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2 ? 327-331.
- 68** : Dacosta., 2003) Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* 109 : 108-115.
- 71** :Dhalla, Naranjan S. ; Temsah, Rana M. ; Netticadan, Thomas : Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. [Review]*Journal of Hypertension.* 18(6) :655-673, June 2000.
- 72** : Carriere A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona M.C, Penicaud L, Casteilla L. Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Med. Sci.*, 2006, 22, 47-53.
- 73** : Mazat JP, Ransac S. Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell. La preuve par une approche stochastique ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1079-86.
- 74** : Pincemail J, Defraigne JO, Limet R.—Oxidative stress in clinical situations - fact or fiction ? *Eur J Anaesthe-siol*, 1996, 13, 219-234.
- 75** : Ramirez D.C., Gomez-Mejiba S.E., Corbett J.T., Deterding L.J., Tomer K.B., Mason R.P. 2008. Cu, Zn-Superoxide Dismutase-driven Free Radical Modifications : Copper- and Carbonate Radical Anion-initiated Protein Radical Chemistry. *Biochemical Society* .10 : 1 - 25.

- 76** : Les-radicaux-libres-une-question-d'equilibre.html%3Ffbclid%3DIwAR2OpNjR_xX4aSx_J4qtq-YzVSIOW511WnMHLFgxt-ANyShJpUOIH3V-zqU&h=AT3Bkrz8K2hSPsO32ucqDz6dqW4pxqDrUa0wsMUwtmysMyjUfr51g4ZciNYESELC4ioZtMsIVpMvd6pQShS4Vh32mzsNlr2aofD7oJX5kf_XA8IqrqAHW_vFvXoY31dfe04r.
- 77** :Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne JO. Mecanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*2002 ; 16 : 233-239.
- 78** : Beaudoux, PeynetJ,Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J. et Legrand A. (2006). Stress oxydant : Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *AnnalesPharmaceutiques*. 64 : 373-381.
- 79** :Liu FQ, Zhang JR. Effect of NADH against liver cell line L02 apoptosis induced by UVB irradiation. *Di Yi Jun Yi Da XueXueBao*2002 ; 22 : 232-234.
- 80** :Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J BiolChem*1981 ; 256 : 10986-10992.
- 81** :Miyazaki I, Asanuma M. Approaches to prevent dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem Res* 2009 ; 34 : 698-706), (Miyazaki I, Asanuma M. Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. *Acta Med Okayama* 2008 ; 62 : 141-150.
- 82** :Fortun A, Gardès-Albert M. Effect of °OH/O2°– free radicals on the enzymatic activity of beef liver catalase. *J Chim Phys* 1994 ; 91 :1070-7.
- 83** :Hwang I, Lee J, Huh JY et al. Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes* 2012 ; 61 : 728-738.
- 84** :Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother*1995 ; 29 : 619-624.
- 85** :Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free RadicBiol Med* 2002 ; 33 : 774-797.
- 86** : Nishino T, Okamoto K, Eger BT et al. Mammalian xanthine oxidoreductase mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *Febs J* 2008 ; 275 : 3278-3289.

- 87** : Camille et Mireille, (2011) Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)*. 27 (4) : 405-412.
- 88** :Guichard C, Pedruzzi E, Fay M, Ben Mkaddem S, Coant N, Daniel F, Ogier-Denis E.*MedSci (Paris)*. 2006 Nov ;22(11) :953-9.
- 89** :Balaban RS, Nemoto S, FinkelT.*Cell*. 2005 Feb 25 ;120(4) :483-95.
- 90** :Qutub et Popel A.S. (2008). Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1 α differentially in cancer and ischemia. *Mol Cell Biol*. 28 (16) : 5106-19.
- 91** :Mandavilli BS, Santos JH, Van HoutenB.*Mutat Res*. 2002 Nov 30 ;509(1-2) :127-51.
- 92** :Abele D, Heise K, Pörtner HO, Puntarulo S.*J Exp Biol*. 2002 Jul ;205(Pt 13) :1831-41.
- 93** :Witzum JL, Steinberg D. Role of oxidized lowdensity lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991 ; 88(1) :785–1792.
- 94** : Hong J.H., Kim M.J., Park M.R., Kwag O.G., Lee I.S., Byun B.H., Lee S.C., Lee K.B., Rhee S.J. (2004). Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta*. 340 : 107-115.
- 95** :MarnettLJ.*MutatRes*. 1999 Mar 8 ;424(1-2) :83-95.
- 96** :Cadet J, Delatour T, Douki T, Gasparutto D, Pouget JP, Ravanat JL et al. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation Research* 1999 ; 424 : 9-21.
- 97** :Endoza-Nunez VM, Sanchez-Rodriguez MA, Retana-Ugalde R, VargasGuadarrama LA. Total anti-oxidant levels, gender and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev*, 2001 ; 122 : 835–47.
- 98** :Palipoch S., Koomhin P. 2015. Oxidative Stress-Associated Pathology: A Review.*SainsMalaysiana*. 44 (10). pp.1444-1446.
- 99**:Luchsinger, J.A. and Mayeux, R. (2007) Adiposity and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 4, 127- 134.
- 100** :Desport J.D. (2002). Nutrition et stress oxydant. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutr Clin Métabol*. 253-25.

101 : Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P., & Lomri A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydesdismutases : Rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74(7), 636-643.

102 : Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D, Mazur M., Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J BiochemCellBiol*. 39 (1) : 44-84.

103 : Favier A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 64(6), 390-396.

104 : Wens J, Van Casteren V, Vermeire E, Van Royen P, Pas L, Denekens J. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in three Belgian regions. Registration via a network of sentinel general practices. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17:743–50. doi: 10.1023/A:1015627912556.

105: Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000 ; 404 : 787-90.

106 : Jones RD, Hancock JT, Morice AH. NADPH oxidase: a universal sensor? *Free Radic Biol Med*, 2000 ; 29 : 416-24.

107 : Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000 ; 49 : 1939-45.

108 : Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Revue: Ann Pharm Fr* 2004; 62: 147-157.

109: Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 2001 ; 17 : 888-95.

110 : Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L, Advanced glycation endproducts: a review. 2001 ; 44 : 129-46.

111 : Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 2000 ; 49 : 27-9.

- 112** : Traverso N, Menini S, Cottalasso D, Odetti P, Marinari UM, Pronzato MA. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *BiochimBiophysActa*, 1997 ; 1336 : 409-18.
- 113** : Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complications : a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999 ; 48 : 1-9.
- 114** : <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-atherosclerose>, consulté le : 12-05-2022.
- 115** : Mohinder B, Naveen K. Oxidative Stress in Pathogenesis: Cardiovascular Diseases, Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. In *Oxidative stress mechanisms and their modulation*, Springer India, 2014 : 25-28.
- 116** : Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *ClinChem*, 1996 ; 42 :498–506.
- 117** : Endemann G, Pronczuk A, Freidman G, Lindsey S, Alderson L, Hayes KC. Monocyte adherence to endothelial cells in vitro is increased by β -VLDL. *Am J Pathol*, 1987 ; 126 :1-6.7; 126 :1- 6.
- 118** : Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophages. *Ann Rev Biochem*, 1983 ; 52 :223–261.
- 119** : Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor mediated uptake and degradation hypercholesterolemic canine β -VLDL. *J BiolChem*, 1980 ; 225 :1839–1848.
- 120** : Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demmer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*, 1995 ; 91 :2488–2496.
- 121** : Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized lowdensity lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991 ; 88(1) :785–1792.
- 122** : Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*, 2006 ; 13 :129–142.
- 123** : Nicholls SJ, Dustina GJ, Cutri B, Bao S, Deummond GR, Rye KA, Barter PJ. Reconstituted high-density lipoprotein inhibits the acute pro-oxidant and

proinflammatoryvascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*, 2005 ; 111 :1543–1550.

124 :Klimov AN, Kozheynikoya KA, Kuzmin AA, Kuzetrov AS, Belora EV. On the ability of high-density lipoproteins to remove phospholipid peroxidation products from erythrocyte membranes. *Biochemistry (Mosc)*, 2001 ; 66 :300–304.

125 :Kaur HD, Bansal MP. Studies on associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis*, 2009 ; 8 :1–16.

126 :Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*, 2011 ; 214 :20–36.

127 :Murthy KG, Szabo C, Salzman AI. Cytokines stimulate expression of inducible nitric oxide synthase in DLD-1 human adenocarcinoma cells by activating poly(A) polymerase. *Inflamm Res*, 2004 ; 53 :604–608.

128 : Malle E, Waeg G, Schreiber R, Grone EF, Sattler W, Grone HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000 ; 267 :4495–4503.

129 : Kuhn H, Romisch J, Belkner J. The role of lipoxygenase-isoforms in atherogenesis. *MolNutr Food Res*, 2005 ; 49 :1014–1029.

130 :(Papass A. (1999). Antioxidant statut in A.M (ed). Antioxidant status, diet, nutrition and health. Boca raton, London, CRC press.12 :66-88.

131 : Uttara V, Ajay V, Paolo Z, Mahajan Rt. (2009). oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream aantioxidant therapeutic option.current neuropharmacology.7 :65-74.

132 :van den Berg R, van Vliet T, Broekmans WM, et coll. A vegetable/fruit concentrate with high antioxidant capacity has no effect on biomarkers of antioxidant status in male smokers. *J Nutr*. 2001 ; 131(6) :1714-1722.

133 :(ATSDR] Agency for toxic substances and disease registry; 2003 ; Toxicological profile for selenium [enligne] ; Atlanta (GA), États-Unis : U.S. Department of health and human

services, Public Health services, 418 p. ;

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf> Consulté le : 5-6-2022.

134 : Rayman M. ; 2000 ; The importance of selenium to human health; The Lancet, 356, p. 233-241., Hays S.M., Macey K., Nong A. et Alyward L. ; 2014 ; Biomonitoring Equivalents for Selenium; Reg. Pharm. Tox., 70(1), p. 333-339.,

135 : [IOM] Institute of Medicine; 2000 ; Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids : a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine; Washington (DC) : National Academy Press.).

136 : Ramirez D.C., Gomez-Mejiba S.E., Corbett J.T., Deterding L.J., Tomer K.B., Mason R.P. 2008. Cu, Zn-Superoxide Dismutase-driven Free Radical Modifications : Copper- and Carbonate Radical Anion-initiated Protein Radical Chemistry. Biochemical Society .10 : 1 – 25.

137 : [123bio.net - Revues - Physiopathologie de l'athérosclérose](#), consulté le : 02-06-2022

138 : [L'ATHÉROSCLÉROSE – ÉVOLUTION et CONSÉQUENCES \(bodybuilding-coach.fr\)](#) , consulté le : 02-06-2022

139: [Une réaction inflammatoire est une réaction de... - \[1ère Spécialité SVT\] - QCM n° 966 \(qcm-svt.fr\)](#) , consulté le : 28-05-2022

140:Morena, M., Martin-mateo, M., Cristol, J. P., &Canoud, B. (2002). Stress oxydant, hémoincompatibilité et complication de la dialyse au long cours. Néphrologie, 23 (5), 201 – 208.

141 : Beausir A., Kim I., Séguy D., Michaud L., Lannoy D. 2011. Les micronutriments en nutrition parentérale. Le Moniteur Hospitalier 238: 15-28

142 : Favier A. 1990. Métabolisme du zinc. Encycl. Méd. Chir., Glandes-Nutrition, 10359D10 .

143:Endemann G, Pronzcuk A, Freidman G, Lindsey S, Alderson L, Hayes KC. Monocyte adherence to endothelial cells in vitro is increased by β -VLDL. Am J Pathol, 19

144: Rayman M. Goenaga H. Infante, M. Sargent, Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation, British Journal of Nutrition, 2008, 100: 238-253

145 : Stehbens WE. Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. Exp Mol Pathol, 2003 ; 75(3) : 265-76

146 : Fitsanakis, V., Zhang, N., Garcia, S., Aschner, M. (2009). Manganese (Mn) and Iron (Fe): Interdependency of Transport and Regulation. *Neurotoxicity Research*, 18(2), .124-131.

147 : Dr M.Prost, Pr C. Corino - Bien-être animal - Dinard - sept. 2017

Résumé

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités d'antioxydants.

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels que le diabète, la maladie d'Athérosclérose et les inflammations...

D'un jour à l'autre, les antioxydants deviennent une partie essentielle de notre vie. Les antioxydants aident à neutraliser ou à détruire les radicaux libres (ROS/RNS) élaborés durant un état physiologique normal ou issus d'un stress oxydant avant qu'ils ne puissent atteindre les biomembranes et endommager les organites cellulaires. Le sélénium a une importance fondamentale en santé humaine. C'est un oligoélément essentiel, centre actif de nombreuses sélénoprotéines, il est impliqué principalement dans les systèmes de défenses antioxydants, le métabolisme thyroïdien et la fonction immunitaire. Plusieurs formes d'apport en sélénium sont possibles, rendant son métabolisme assez complexe. En cas de carence en sélénium, il existe une redistribution du sélénium qui varie selon les tissus et une hiérarchie de synthèse parmi les sélénoprotéines. De nombreuses études ont mis en évidence l'importance d'une alimentation riche en sélénium ou d'une supplémentation dans la prévention de certains cancers et de maladies inflammatoires.

Mot Clés : stress oxydant, radicaux libres, antioxydants, sélénium.

Abstract

Oxidative stress is an abnormal circumstance that our cells or one of our tissues sometimes go through when they are subjected to a production, endogenous or exogenous, of oxygenated free radicals that exceeds their antioxidant capacities.

Oxidative stress is also one of the factors potentiating the appearance of multi-factorial diseases such as diabetes, atherosclerosis and inflammations...

Over time, antioxidants are becoming an essential part of our lives. Antioxidants help toneutralize or destroy free radicals (ROS/RNS) produced during a normal physiological process or as a result of oxidative stress before they can reach biomembranes and damage cellular organelles. This study reviews the different types of harmful free radicals generated during metabolic processes and also gives an overview of the chemical mechanistic aspect and the antioxidant power of selenium. Selenium is of fundamental importance in human health. It is an essential trace element, the active center of many selenoproteins, and is involved primarily in antioxidant defense systems, thyroid metabolism and immune function. Several forms of selenium intake are possible, making its metabolism quite complex. In case of selenium deficiency, there is a redistribution of selenium that varies according to tissues and a hierarchy of synthesis among selenoproteins. Numerous studies have highlighted the importance of a selenium-rich diet or supplementation in the prevention of certain cancers and inflammatory diseases.

Key words : oxidative stress, free radicals, antioxidants, selenium.

المخلص

الإجهاد التأكسدي هو ظرف غير طبيعي تمر به خلايانا أو أحد أنسجتنا أحيانا عندما تتعرض لإنتاج ، داخلي أو خارجي ، من الجذور الحرة المؤكسجة التي تتجاوز قدراتها المضادة للأكسدة

الإجهاد التأكسدي هو أيضا أحد العوامل التي تحفز ظهور الأمراض متعددة العوامل مثل مرض السكري وتصلب الشرايين والتهابات

بمرور الوقت ، أصبحت مضادات الأكسدة جزءا أساسيا من حياتنا. مضادات الأكسدة تساعد على تحييد أو تدمير الجذور الحرة المنتجة خلال حالة فسيولوجية طبيعية أو نتيجة الإجهاد التأكسدي قبل أن تتمكن من الوصول إلى الأغشية وتتلف العضيات الخلوية. تستعرض هذه الدراسة الأنواع المختلفة من الجذور الحرة الضارة (ROS/RNS) الحيوية الناتجة أثناء عمليات الاستقلاب وتعطي أيضا نظرة عامة على الجانب الكيميائي والقوة المضادة للأكسدة للسيلينيوم. هذا الأخير له أهمية أساسية في صحة الإنسان. إنه عنصر تتبع أساسي ، وهو المركز النشط للعديد من البروتينات السيلينية ، ويشترك بشكل أساسي في أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة ، واستقلاب الغدة الدرقية ووظيفة الجهاز المناعي. عدة أشكال من تناول السيلينيوم ممكنة، مما يجعل عملية التمثيل الغذائي معقدة للغاية. في حالة نقص السيلينيوم ، هناك إعادة توزيع للسيلينيوم تختلف باختلاف الأنسجة والتسلسل الهرمي للتوليف بين بروتينات السيلينوبروتينات. سلطت العديد من الدراسات الضوء على أهمية اتباع نظام غذائي غني بالسيلينيوم أو مكملات في الوقاية من بعض أنواع السرطان والأمراض الالتهابية

الكلمات الدالة : الإجهاد التأكسدي ، الجذور الحرة ، مضادات الأكسدة ، السيلينيوم.

Année universitaire : 2021-2022

**Présenté par : GUERARI Abdelhak
REDJIMI Rayane
DELIMI Rached Dirar**

TITRE : Rôle du sélénium dans l'atténuation du stress oxydant

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Science biologique

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités d'antioxydants.

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels que le diabète, la maladie d'Athérosclérose et les inflammations...

D'un jour à l'autre, les antioxydants deviennent une partie essentielle de notre vie. Les antioxydants aident à neutraliser ou à détruire les radicaux libres (ROS/RNS) élaborés durant un état physiologique normal ou issus d'un stress oxydant avant qu'ils ne puissent atteindre les biomembranes est endommagent les organites cellulaires. Le sélénium a une importance fondamentale en santé humaine. C'est un oligoélément essentiel, centre actif de nombreuses sélénoprotéines, il est impliqué principalement dans les systèmes de défenses antioxydants, le métabolisme thyroïdien et la fonction immune. Plusieurs formes d'apport en sélénium sont possibles, rendant son métabolisme assez complexe. En cas de carence en sélénium, il existe une redistribution du sélénium qui varie selon les tissus et une hiérarchie de synthèse parmi les sélénoprotéines. De nombreuses études ont mis en évidence l'importance d'une alimentation riche en sélénium ou d'une supplémentation dans la prévention de certains cancers et de maladies inflammatoires.

Mots-clefs : stress oxydant, radicaux libres, antioxydants, sélénium.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de/..... (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : BENREBAI Mouad (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : MENAD Ahmed (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : BAHRI Laid (M A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).