

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Seddik Ben yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : *Master Académique en Biologie*

Option : Biochimie et Biologie Moléculaire

Thème

Stress oxydant et maladies inflammatoires

Jury de soutenance :

Président : Mme BOUHAFS Leila
Examineur : RECHERCHE Houcine
Encadrant : Dr OUMEDDOUR Abdelkader

Présenté par :

DEBBACHE Amel
DELILECHE Samira

Année Universitaire 2015-2016

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Seddik Ben yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : *Master Académique en Biologie*

Option : Biochimie et Biologie Moléculaire

Thème

Stress oxydant et maladies inflammatoires

Jury de soutenance :

Président : Mme BOUHAFS Leila
Examineur : RECHERCHE Houcine
Encadrant : Dr OUMEDDOUR Abdelkader

Présenté par :

DEBBACHE Amel
DELILECHE Samira

Année Universitaire 2015-2016

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Liste des abréviations

$1O_2$	Oxygène singulet
AGE	Advanced glycation end products
AGPI	Acides gras polyinsaturés
AP-1	Activated Protein-1
CGP _x	Glutathion peroxydase aux cytosol
COX-2	Cyclo-oxygenase de type 2
GPX	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Forme oxydée du glutathion
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène
$HO_2\cdot$	Radical hydroperoxyle
HOCl	Acide hypochloreux
iNOS	Inductible NOS
I κ B	Inhibiteur de κ B
MC	La maladie de Crohn
MIP-1 α	Macrophage-Inflammatory Protein-1 α
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
$NO\cdot$	Monoxyde d'azote
NO_3^-	Peroxynitrite
NOS	Monoxyde d'azote synthétase
NOX	NADPH-oxydase
$O_2\cdot^-$	Anion superoxyde
$OH\cdot$	Radical hydroxyle
ONOO $^-$	Peroxynitrite
$RO\cdot$	Radical alcoxyle
$RO_2\cdot$	Radical peroxyde
ROOH	Hydroperoxyde
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxyde dismutase
TGFB	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
XO	Xanthine oxydase
XOR	Xanthine oxydoréductase

Sommaire

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

Rappels bibliographiques

Chapitre I : Stress oxydant

1.	Les espèces réactives dans la cellule.....	1
1.1.	La toxicité de l'oxygène.....	1
1.2.	Le stress oxydant	2
1.3.	les dommages biologiques du stress oxydant.....	2
1.3.1.	Oxydation des protéines.....	2
1.3.2.	Oxydation de l'ADN.....	3
1.3.3.	Oxydation des lipides.....	4
2.	Les radicaux libres.....	5
2.1.	Définitions des radicaux libres.....	5
2.2.	Origine des radicaux libres.....	6
2.3.	Nature des radicaux libres.....	7
2.4.	Devenir des radicaux libres.....	8

Chapitre II : Les systèmes pro oxydants et antioxydants

1.	Les systèmes pro oxydants.....	9
1.1.	Le fer.....	9
1.2.	Le cuivre.....	9

1.3.	Le zinc.....	10
1.4.	Acides gras polyinsaturés (AGPI).....	10
2.	Les systèmes antioxydants.....	10
2.1.	Les sources naturelles d'antioxydants.....	11
2.2.	Les différentes localisations cellulaires des antioxydants.....	11
2.3.	Le système antioxydant enzymatique.....	11
2.3.1.	les super oxydes dismutase (SOD).....	11
2.3.2.	La Catalase.....	12
2.3.3.	Les glutathion peroxydases.....	12
2.3.4.	La glutathion réductase.....	13
2.4.	Les systèmes antioxydants non enzymatique.....	14
2.4.1.	les vitamines.....	14
2.4.2.	L'acide urique.....	16
2.4.3.	Les polyphénols.....	16
2.4.4.	Le sélénium.....	17
2.4.5.	Protéines de fixation des métaux.....	17
2.4.6.	Protéines liant l'hème libre et protéines liant les protéines hémiques.....	17
2.4.7.	Éléments-traces dans l'homéostasie radicalaire.....	17
3.	La propolis.....	18
3.1.	Définition de la propolis.....	18
3.2.	La composition et l'utilisation de la propolis.....	18
3.3.	Fonction de détoxification et d'épuration.....	20
3.4.	Activité antioxydant de la propolis.....	20
3.5.	Activité anti-inflammatoire de la propolis.....	20

Chapitre III : L'inflammation

1.	Aspect cellulaire de l'inflammation.....	21
1.1.	Définition de l'inflammation.....	21
1.2.	Les Phases de l'inflammation.....	21
1.2.1.	Phase vasculo-exsudative.....	21
1.2.2.	La phase cellulaire.....	22
1.2.3.	La phase de réparation.....	22
1.3.	Les médiateurs de la réaction inflammatoire.....	23
1.3.1.	Médiateurs cellulaires.....	23
1.3.2.	Médiateurs plasmatiques.....	25
1.4.	L'inflammation chronique.....	26
1.5.	L'inflammation aigue.....	26
2.	Les maladies inflammatoires.....	27
2.1.	Généralités sur les maladies inflammatoires.....	27
2.1.1.	Bronchite chronique.....	27
2.1.2.	La maladie de Crohn (MC).....	28
2.1.3.	Le diabète	29
3.	Les espèces réactives de l'oxygène et le processus inflammatoire.....	31
3.1.	Rôle des ROS dans la signalisation cellulaire.....	30
3.2.	Production des ROS lors de l'inflammation.....	31
3.3.	Rôle des ROS dans l'induction de l'inflammation.....	32
3.4.	Mécanismes moléculaires d'induction de l'inflammation par les ROS.....	32

Conclusion

Références bibliographique

INTRODUCTION

L'oxygène c'est la molécule indispensable à la vie, est susceptible d'entraîner des effets délétères dans l'organisme via la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées activées. Au cours de l'évolution, les organismes aérobies se sont adaptés à l'oxygène atmosphérique par la mise en place de systèmes métabolisant la molécule d'oxygène. Cependant, cette production de *reactive oxygen species* (ROS) peut être amplifiée de façon excessive par différents mécanismes physiopathologiques, ou facteurs environnementaux créant un déséquilibre de la balance prooxydant/antioxydant : C'est le stress oxydant. La cellule recrute des systèmes antioxydants comportant des enzymes et des vitamines spécifiques permettent de capter et de neutraliser ou bien éliminer, et de remplacer les molécules endommagées (Zhang., 2001).

La perte de l'homéostasie suite à une infection ou une blessure est toujours accompagnée par une réponse inflammatoire dont la fonction est de rétablir l'intégrité du tissu et des processus physiologiques. Le système immunitaire inné est un élément critique de la réponse inflammatoire et ses activités incluent le confinement et l'élimination de l'agent infectieux et/ou blessant et la promotion de la réparation du tissu (Pierre., 2003). Mais il arrive que les dommages cellulaires causés par les ROS rendre la réponse inflammatoire inadaptée ou mal contrôlée se qui génère ainsi des effets délétères sur l'organisme, peut produire de nombreuses maladies chroniques évolutives comme les maladies rhumatismales inflammatoires, les maladies chroniques inflammatoires de l'appareil digestif, les maladies broncho-pulmonaires, les affections de la peau, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections virales chroniques s'accompagnent d'un stress oxydatif parfois important (Haleng *et al.*, 2007).

L'objectif de notre travail est d'élucider la relation entre le stress oxydant et le processus inflammatoire, et d'éclaircir la responsabilité des espèces réactives de l'oxygène à l'apparition de certaines maladies inflammatoires chroniques. Cette étude consiste à étudier les points suivants :

- Les espèces réactives de l'oxygène et leurs cibles biologiques.
- La relation entre le stress oxydatif et le développement du processus inflammatoire.
- Les maladies inflammatoires chroniques issues de stress oxydatif.
- Les mécanismes moléculaires d'action des espèces réactives de l'oxygène sur les gènes impliqués dans le déclenchement de l'inflammation.

1. Les espèces réactives dans la cellule

L'oxygène est vital au bon fonctionnement cellulaire car il permet la formation d'énergie utilisable par la cellule. Pour autant il n'en reste pas moins dangereux dans la mesure où il est source de nombreuses espèces réactives dérivées de l'oxygène ou *reactive oxygen species* (ROS) (Powers et Jackson 2008). Ce sont des produits d'oxydation métabolisme et leur production peuvent être stimulées par un rayonnement et agents xénobiotiques ou chimiques (Roesler., 2011). Pour comprendre cette réactivité importante, il faut se pencher sur la structure électronique de ces molécules en effet la plupart d'entre elles sont des radicaux libres, à savoir qu'elles possèdent sur leur couche externe un ou plusieurs électrons non appariés (*radical*) et capable d'exister seules en tant que telle libre, selon la définition Mandelker (2008). Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant spontanément des électrons à d'autres molécules on retrouve bien le caractère oxydant qui consiste à prendre des électrons à une espèce réductrice qui, elle, en donne. *In vivo*, il peut produire, en cascade, à partir de l'anion superoxyde, des espèces activées oxydantes (radicalaires et non radicalaires) responsables de lésions cellulaires et tissulaires (Deby-Dupont *et al.*, 2002). En outre il existe également des espèces non radicalaires ayant tout de même une réactivité accrue, caractère oxydant, et qui peuvent donner après une réaction chimique des radicaux libres c'est le cas du peroxyde d'hydrogène H₂O₂, de l'oxygène singulet ¹O₂ et peroxynitrite NO₃⁻ (tableau 1) (Powers et Jackson 2008).

Tableau 1: Les espèces réactives de l'oxygène (Yohan., 2004).

Radicaux libres:	Espèces à l'origine de radicaux libres:
- O ₂ ^{•-} : radical anion superoxyde.	- ¹ O ₂ : oxygène singulet.
- OH [•] : radical hydroxyle .	-H ₂ O ₂ : peroxyde d'hydrogène.
- RO ₂ [•] : radical peroxyde.	-ROOH: hydroperoxyde.
- RO [•] : radical alcoxyde	
-HO ₂ [•] : radical hydroperoxyde.	

1.1. La toxicité de l'oxygène

Un aspect important de la toxicité d'O₂ se situe dans sa capacité à entretenir les réactions radicalaires. Lorsqu'une molécule passe à l'état radicalaire, la recombinaison des radicaux (dimérisation) arrête la réaction, mais la présence ubiquitaire d'O₂ empêche cette recombinaison. Le radical formé réagit avec l'O₂ pour produire de nouveaux radicaux et déclencher une réaction en

chaîne (Deby-Dupont *et al.*, 2002). Deby-Dupont *et al.* (2002) nous expliquent que chez l'homme sain, l'exposition à 100% d'O₂ à la pression atmosphérique provoque une situation d'hyperoxie et peut provoquer de graves lésions:

-Après 10 heures d'exposition, une trachéo-bronchite (réversible rapidement) apparaît.

-Après 24 heures d'exposition, un syndrome de détresse respiratoire aiguë se met en place.

-Après 24 à 48 heures d'exposition, on trouve une concentration élevée en albumine dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire ce qui signifie que la barrière alvéolo-capillaire est détériorée, signant une atteinte de l'endothélium capillaire.

-Enfin, des dégâts pulmonaires étendus sont visibles en 4 à 6 jours d'exposition. Les auteurs s'accordent sur le fait que la toxicité de l'oxygène est majoritairement liée à la production des ROS à des concentrations qui dépassent les capacités antioxydants de l'organisme. Ces ROS causent des dommages *in situ* et réagissent avec les cellules puis déclenchent une réaction inflammatoire avec production de médiateurs.

1.2. Le stress oxydant

C'est un déséquilibre de la balance entre la production des ROS et les systèmes de défenses antioxydants, en faveur des premières (Trenzado *et al.*, 2005). Notre mode de vie (le paraquat et la fumée de cigarette, alcoolisme (Roesler., 2011), obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des ROS dans notre organisme. Le stress oxydatif a été associée au développement des maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, les maladies de cœur et la dégénérescence neuronale, comme dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'être impliqué dans le vieillissement (Roesler., 2011), Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant chez un individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les ROS au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides.

1.3. les dommages biologiques du stress oxydant

1.3.1. Oxydation des protéines

Les modifications de conformations de protéines peuvent entraîner une augmentation de l'agrégation, la fragmentation, la distorsion de la structure primaire secondaire et tertiaire, la susceptibilité à la protéolyse, et une diminution de la fonction normale (Çakatay., 2005) par les ROS qui provoque l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (Levine., 2002). Via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. Les réactions

d'oxydation de protéines peuvent être classées en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique.

De telles modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées et deviennent généralement plus sensibles à l'action des protéases et sont donc éliminées (Levine., 2002). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui, après oxydation, deviennent inactives et beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Sen., 2001).

1.3.2. Oxydation de l'ADN

Les ROS ont une grande affinité de réaction avec certaines bases constitutives de l'ADN. La guanine est ainsi facilement transformée en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) par diverses sources de production des ROS; agents chimiques carcinogènes, radiations ionisantes, rayonnements ultraviolets (figure 1) (Pincemail *et al.*, 2001). La 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine est normalement éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN qui peuvent, elles aussi, être victimes de l'action des radicaux libres. Si ces systèmes de protection sont débordés ou défectueux, les altérations du matériel génétique s'accumuleront au sein de l'ADN représentant ainsi la première étape impliquée dans la mutagenèse, la carcinogenèse et le vieillissement (Lehucher-Michel *et al.*, 2001; Favier., 2003; Valko *et al.*, 2006). Les radicaux libres et en particulier OH (radical hydroxyle), peuvent s'attaquer à l'ADN. Ils réagissent avec les nucléotides. Ils peuvent mener, par exemple, à des modifications des bases azotées, à la fragmentation de l'ADN, à des ruptures de brins ou à des pontages entre des bases (Kadiiska., Gladen. *et al.*, 2005).

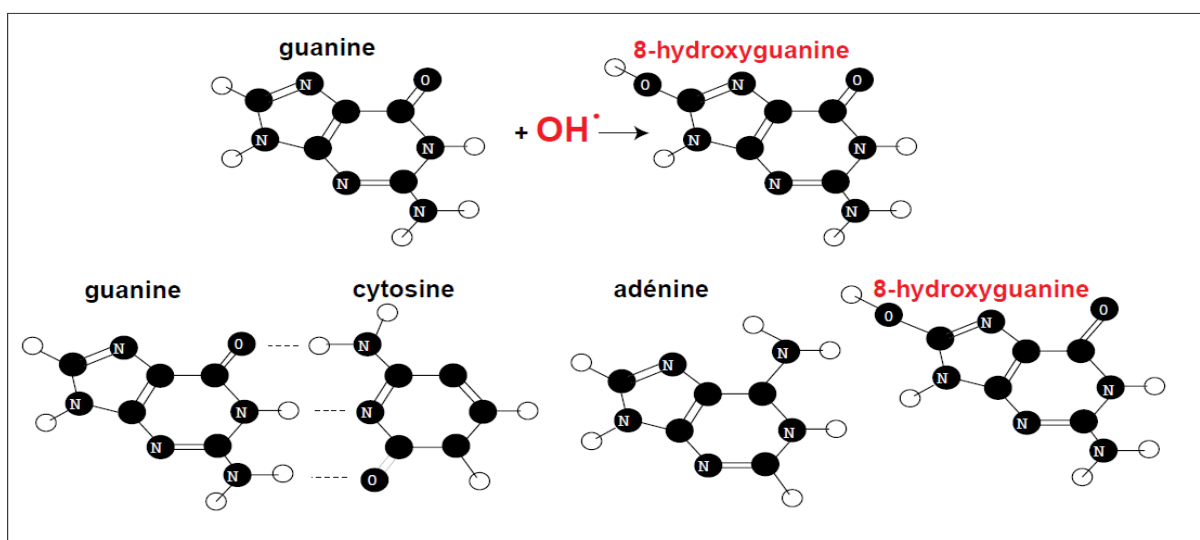


Figure 1 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine, base constitutive de l'ADN (Pincemail *et al.*, 1999).

1.3.3. L'oxydation des lipides

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée des ROS en raison de leurs hydrogènes bis allyliques facilement oxydables. Comme ces derniers sont les lipides majeurs des membranes cellulaires et des lipoprotéines, on comprend leurs vulnérabilités particulières. Les produits d'oxydation formés peuvent participer en tant que second messenger à la régulation de fonctions métaboliques, de l'expression des gènes et de la prolifération cellulaire (Beckman et Ames., 1998; Lehucher-Michel., 2001). La peroxydation des acides gras insaturés dans les membranes biologiques conduit à la diminution de la fluidité de la membrane et la rupture de l'intégrité et de la fonction membranaire. Un tel effet de peroxydation est impliqué dans les changements de pathologies sérieux dans le foie résultant en hépatotoxicité (Galilaet *al.*, 2012), modification de l'activité des enzymes et des récepteurs membranaires, libération du matériel à partir du compartiment subcellulaire (figure 3) (Beckman et Ames., 1998; Lehucher-Michel., 2001). La peroxydation lipidique, se déroule en trois phases suivantes (figure 2) :

a) L'initiation

L'attaque par un radical $\text{OH}\cdot$ du groupement méthylène présent entre deux doubles liaisons d'acide gras polyinsaturés produit un radical carboné $\text{R}\cdot$ ($\text{OH}\cdot$ enlève un atome d'hydrogène du CH_2 puis les doubles liaisons subissent un réarrangement moléculaire conduisant à la formation de diènes conjugués), en présence d' O_2 le radical carboné est transformé en radical peroxy $\text{RO}_2\cdot$ (Martínez-Cayuela., 1995).

b) La propagation

Le radical $\text{RO}_2\cdot$ enlève un hydrogène à un nouvel AGPI voisin qui à son tour produira un radical $\text{R}\cdot$ puis un radical $\text{RO}_2\cdot$, une réaction en chaîne s'installe. En présence de métaux de transitions, les hydroperoxydes formés peuvent subir un clivage au niveau des liaisons C-C pour donner naissance à divers produits de décompositions; le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal représentant les produits les plus toxiques de la peroxydation lipidique (Martínez-Caqueta., 1995 ; Lehucher-Michel., 2001).

c) La terminaison

Cette phase consiste à former des composés stables issus de la rencontre entre deux espèces radicalaires ou le plus souvent par la réaction d'un radical avec une molécule antioxydante dite 'briseur de chaîne' (Khohen et Nyska., 2002).

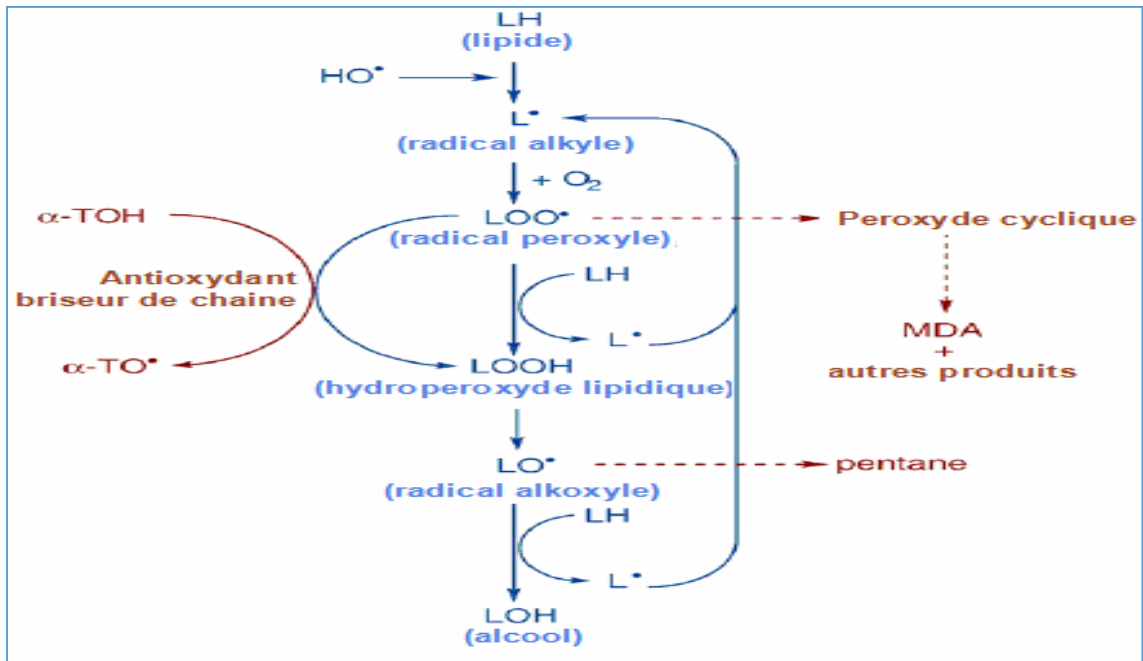


Figure 2 : Les trois étapes de la peroxydation lipidique (Sachdev et Davies., 2008).

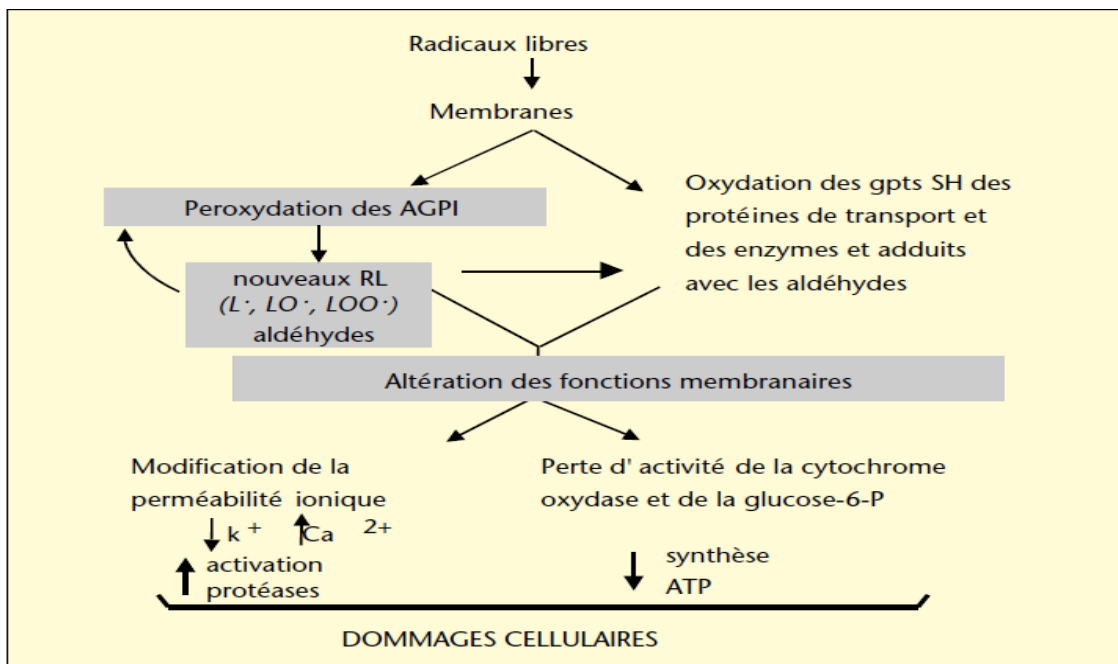


Figure 3 : Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique (Cillard *et al.*, 2006).

2. Les radicaux libres

2.1. Définitions des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécules, atomes ou ions) dont la couche périphérique contient un électron non couplé (électron dit célibataire)(Camara *et al.*, 2006). La

présence d'un électron célibataire confère souvent à ces molécules une grande instabilité, elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés dans des processus le plus souvent non spécifiques, et que, donc, leur durée de vie en solution est très courte (Halliwell., 1993). Ce caractère chimique rend les radicaux libres fortement réactifs. La réactivité varie d'un radical libre à un autre et dépend de l'environnement où ils sont présents. Les dérivés réactifs de l'oxygène sont pour la plupart des radicaux chimiques dérivés de l'oxygène.

2.2. Origine des radicaux libres

Ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose. Toutefois, au contact entre l'oxygène et certaines protéines du système de la respiration, une production d'anions superoxydes se produit lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (Mohammedi., 2005).

La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle OH en présence de cations métalliques tels que Fe^{2+} (Gardès-Albert *et al.*, 2003). Des sources importantes de radicaux libres sont les mécanismes de cycles redox que produit dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones. Ce cycle redox a lieu soit spontanément, soit surtout lors de l'oxydation de ces composés au niveau du cytochrome (Mohammedi., 2005). Les ROS peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l' O_2 et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ROS (Barouki., 2006).

L'ingestion d'alcool est suivie de la formation de radicaux libres selon divers mécanismes, également des antibiotiques, des anticancéreux L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres dans l'organisme (figure 4) (Mohammedi., 2005).

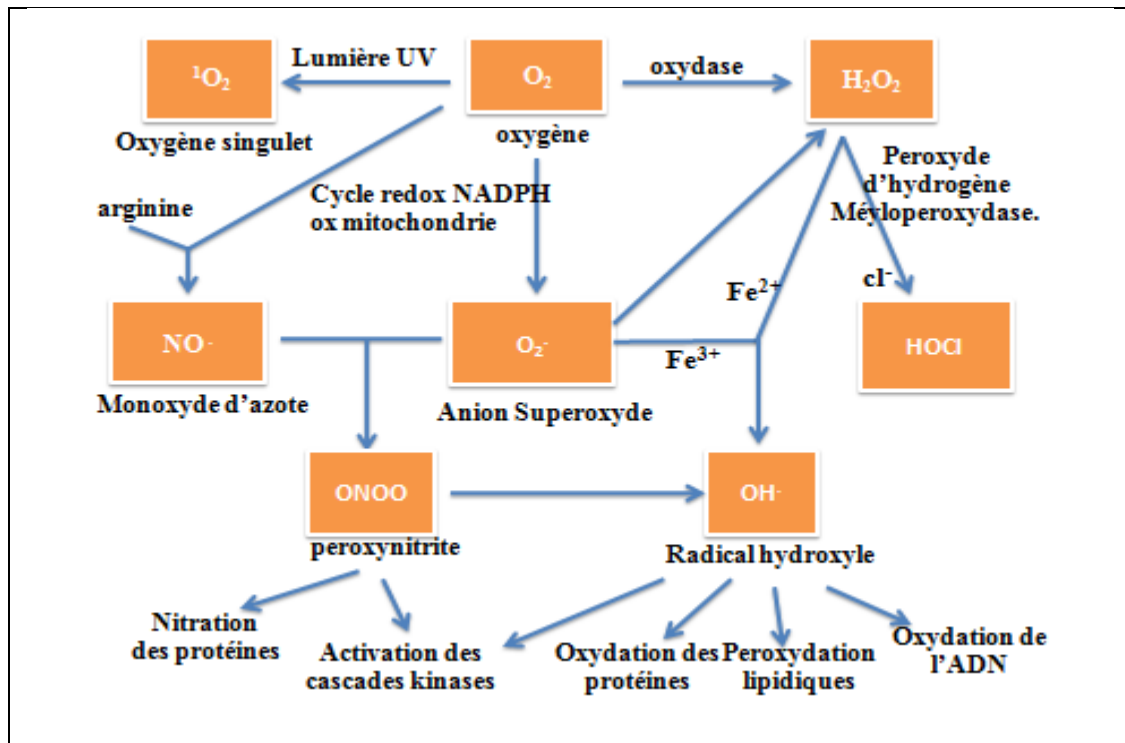


Figure4 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier., 2003).

2.3. Nature des radicaux libres

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Favier., 2003). Du point de vue de la terminologie, il est souvent fait mention d'espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces incluent non seulement des radicaux libres dérivés de l'oxygène anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), radical hydroxyle ($\cdot OH$), radical hydroperoxyde ($HO_2\cdot$), radical peroxyde ($RO_2\cdot$), radical alcoxyde ($RO\cdot$), mais d'autres espèces non radicalaires dérivées de l'oxygène le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), acide hypochloreux ($HOCl$), Ozone (O_3), Oxygène singulet (1O_2), peroxyde d'azote ($ONOO^-$) (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003), qui ne sont pas réactives mais peuvent être des précurseurs de radicaux (Favier., 2003). Par ailleurs, tous les radicaux libres ne sont pas des dérivés de l'oxygène, par exemple le monoxyde d'azote ($\cdot NO$) est un radical libre dérivé de l'azote (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003). Il ne faut pas penser que tous les radicaux d'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde comme le monoxyde d'azote

ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives (Favier., 2003; Bouhadjra., 2011).

2.4. Devenir des radicaux libres

Les radicaux libres—oxygénés ou non —formés à partir des chaînes grasses se stabilisent selon plusieurs mécanismes.

La migration des doubles liaisons avec changement de configuration :

-La rupture de la chaîne avec création d'un nouveau radical.

-Le transfert de l'électron célibataire à une autre molécule; comme on l'avait vu initier une réaction en chaîne, il peut s'agir de piégeage de radical par une molécule capable de capter très facilement un électron célibataire et là c'est le rôle des antioxydants anti radicalaires comme la vitamine E (alpha-tocophérol) les gallates de propyle; les polyphénols ainsi que les flavonoïdes les diterpènes et les stérols.

-La création de terminaison par dimérisation ou contact avec autre radical fournit nécessairement des espèces nouvelles (Martin *et al.*, 1992).

1. Les systèmes pro oxydants

Dans les cellules eucaryotes, la réduction de l'oxygène en eau demeure incomplète et aboutit à la production mitochondriale d'anion superoxyde, faisant de l'organite la source première de radicaux (Casteilla., 2001; Turrens., 2003). Une fois produit, ce superoxyde est convertit en H_2O_2 , à la fois dans la matrice, où il est rapidement dismuté, et dans l'espace inter-membranaire, à partir duquel il peut rejoindre le cytoplasme via des canaux voltages-dépendants (Han *et al.*, 2003).

En effet, compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire mitochondriales (où 85% de l' O_2 sont métabolisés) la fuite des électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire des ROS devançant les autres sources telles que la NADPH oxydase membranaire (Gomes *et al.*, 2005). En faible concentration, les ROS ne sont pas toxiques et sont essentielles à la vie cellulaire en intervenant positivement dans plusieurs processus physiologiques telles que la signalisation cellulaire, la régulation cellulaire, la régulation de la réponse immunitaire et la défense contre les agents infectieux (Gomes *et al.*, 2005; Tezel G., 2006; Valko *et al.*, 2007).

1.1. Le fer

Le fer possède deux degrés d'oxydation : Fe^{2+} et Fe^{3+} qui lui permet d'accepter ou de donner des électrons. La réaction des sels de Fe^{2+} avec l'eau oxygénée, connue sous le nom de réaction de fenton, conduit au Fe^{3+} et au radical hydroxyle (HO) très réactif. Le fer hydrolyse aussi les hydroperoxydes lipidiques en radicaux alcoxy H hydroxy qui sont des initiateurs principaux de la peroxydation des lipides. Les métaux de transition peuvent agir comme des peroxydant dans les aliments, particulièrement dans les huiles et les graisses, dans le système digestif, et après absorption dans les tissus. Leur action est surtout importants dans les aliments et le système digestif car ils sont absorbés et presque complètement liés aux protéines et aux enzymes (Manfred., 2005).

1.2. Le cuivre

A concentration physiologique, le cuivre est un cofacteur d'enzymes antioxydantes (Rock., 2001). Comme la SOD, le cytochrome C oxydase, la dopamine β -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'ROS (réactions de Fenton) et peut lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau (Haleng., 2007).

1.3. Le zinc

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD (Haleng., 2007). La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre (Mezzetti *et al.*, 1998). Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg (Haleng., 2007).

1.4. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

La consommation d'huiles végétales riches en AGPI a augmenté ces dernières décennies car les graisses saturées étaient synonymes de facteurs de risques. Mais les AGPI sont particulièrement sensibles à l'attaque par les radicaux libres et l'on se tourne vers le acides oméga-3 considérés comme bénéfiques et ajoutés dans des formulations d'aliments dans certains pays (Manfred., 2005).

2. Les systèmes antioxydants

Lorsqu'une substance biologique (qui peut être un aliment ou une boisson) se trouve au contact de l'oxygène de l'air, elle peut réagir plus ou moins rapidement avec lui, les vitesses de réactions dépendant d'un certain nombre de facteurs comme le temps, la température, l'agitation, la nature des composés en présence (Manfred., 2005). Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques (Ribeiro., 2001). Les antioxydants jouent un rôle majeur dans la protection contre les dommages oxydatifs moléculaire (Evans., 2007). réagissant avec une connexion des radicaux, en neutralisant ou réduisant leurs effets néfastes dans le corps (Pereira P *et al.*, 2012), et le maintien d'un niveau non cytotoxique des ROS. Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Berger., 2006). Les cellules utilisent de nombreuses stratégies anti-oxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leurs niveaux d'espèces réactives de l'oxygène. La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire. Les défenses antioxydantes de notre organisme peuvent se diviser en systèmes enzymatiques et systèmes non enzymatiques (Goudable et Favier., 1997).

2.1. Sources naturelles d'antioxydants

Il est bien évident qu'une alimentation saine et équilibrée assure un apport considérable d'antioxydants naturels pour le bon fonctionnement de l'organisme humain, surtout lors de la consommation de fruits, de végétaux, de céréales, de la viande et du poisson. Ils existent d'autres sources de composés antioxydants bien intéressantes, dont l'application peut s'étendre à des domaines comme la pharmacologie, la microbiologie médicale et clinique, la phytopathologie et la conservation des aliments (Daferera *et al.*, 2000).

2.2. Les différentes localisations cellulaires des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en molécules liposolubles ou hydrosolubles selon leurs caractéristiques physico-chimiques, ils auront une localisation cellulaire préférentielle les membranes cellulaires pour les substances liposolubles et le cytosol et/ou le milieu extracellulaire pour les substances hydrosolubles. Ils seront particulièrement efficaces sur les radicaux libres présents dans chaque type de milieu, respectivement (figure 5) (Opara., 2002).

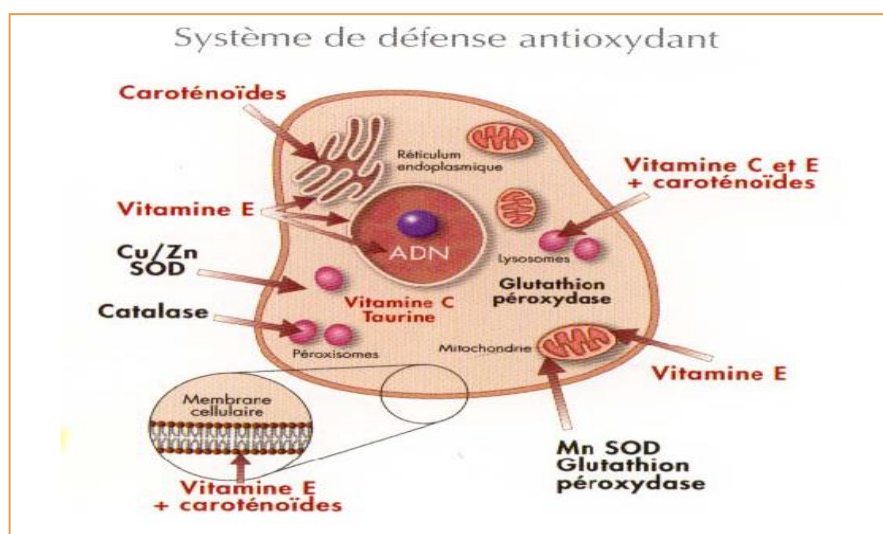
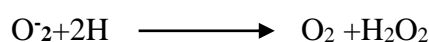


Figure 5 : Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes anti oxydantes (en noire) (Opara., 2002).

2.3. Le système antioxydant enzymatique

2.3.1. Les super oxydes dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) est une métalloprotéine qui catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène (Valko *et al.*, 2007). Composés stables moins toxiques (Comhair et Erzurum., 2002) selon la réaction suivante:

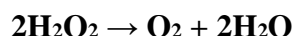


Ces enzymes accélèrent la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du superoxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci est un composé oxydant mais peut être ultérieurement catabolisé par la catalase et les glutathion peroxydases. Chez les mammifères, on distingue dans cette famille trois iso-enzymes qui catalysent la même réaction mais diffèrent selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer la SOD à cuivre-zinc présent dans le cytoplasme (Cu-Zn SOD), la SOD à manganèse (Mn SOD) présent dans les mitochondries, et une SOD extracellulaire c'est une SOD à cuivre zinc (Crapo., 1997).

Grâce à l'intervention du super-oxyde dismutase (SOD), l'anion superoxyde va aboutir à la formation de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . L'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène activent plusieurs voies de signalisation et jouent un rôle crucial lors de l'inflammation et dans le précieux équilibre entre croissance, sénescence et apoptose cellulaire (Barouki., 2006).

2.3.2. La Catalase

La Catalase est une enzyme responsable de la détoxification du peroxyde d'hydrogène produit dans les conditions physiologiques (Niki *et al.*, 2007; Nancy *et al.*, 2006). La catalase transforme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en simple molécule d'eau. Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (Pincemail *et al.*, 1998), l'activité catalytique de la catalase est très élevée et estimé comme 200000/sec par site catalyseur catalase (Ye-shih *et al.*, 2004) :

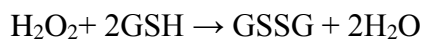


La catalase est omniprésente dans tous les procaryotes et les eucaryotes. À l'exception des érythrocytes, c'est un tétramère dont chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH sur la catalase augmente son efficacité et le protège contre l'inactivation (Kirkman *et al.*, 1999). Elle est principalement située dans les peroxysomes de tous les types cellulaires de mammifères où H_2O_2 est généré par les différentes oxydases (Purdue et Lazarow., 1996). Toute fois, une certaine quantité de catalase a également été trouvée dans les mitochondries du cœur de rat (Radi *et al.*, 1991). Cette enzyme est présente dans les cellules de presque tous les organismes vivants, c'est-à-dire les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux (Vainshtein *et al.*, 1986).

2.3.3. Les glutathion peroxydases

La glutathion peroxydase (GPX) est aussi une des défenses majeures de l'organisme (Arthur.,

2000), Constituent sans doute l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydro peroxydes résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion, le cytochrome c (cytochrome c peroxydases), le NADH (NADH peroxydases) (Thérond et Denis., 2005). Toutes les glutathion peroxydases contiennent dans leurs sous-unités à quatre atomes de sélénium selon l'isoenzyme. Des glutathion peroxydases à sélénium sont retrouvées dans le plasma (pGPx), dans le cytosol (cGPx), au niveau de la membrane cellulaire (HPGPx), et on retrouve une isoenzyme qui est spécifique aux cellules digestives (GIGPx) (Ganther., 1999). Elle accélère également la réaction d'oxydation du glutathion (thiol peptidique, symbolisé par GSH) par l'eau oxygénée selon la réaction suivante :



2.3.4. La glutathion réductase

La régénération du GSH à partir du GSSG se fait principalement grâce à l'intervention de la glutathion réductase, et elle consomme une molécule de NADPH. Le NADPH provient de la voie des pentoses phosphates pour la majorité des tissus, mais de l'isocitrate déshydrogénase dans le cas du muscle squelettique (figure 6) (Lawler *et al.*, 2001).

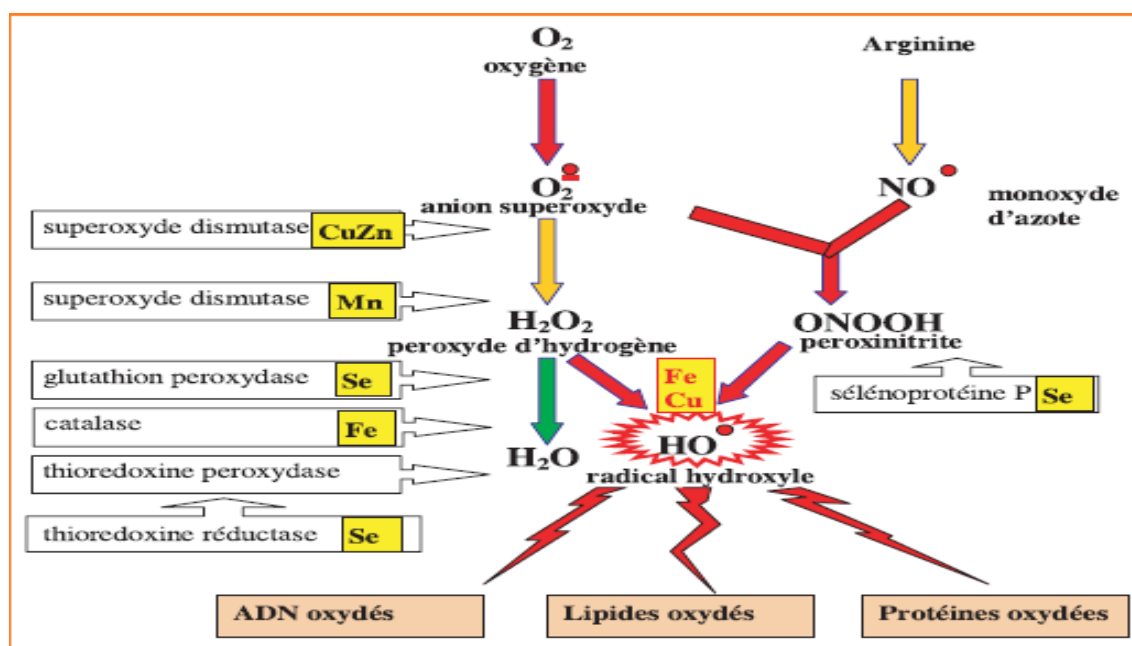
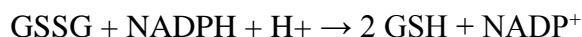


Figure 6 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Favier., 2003).

2.4. Les systèmes antioxydants non enzymatique

2.4.1. les vitamines

Une vitamine est une substance indispensable à notre organisme, à des doses infimes. A l'exception de la vitamine D, nous sommes incapables de les synthétiser nous-mêmes, il est donc obligatoire de les trouver dans notre alimentation quotidienne. Des apports insuffisants en vitamines provoquent à plus ou moins long terme des perturbations biologiques plus ou moins graves (De Kesel *et al.*, 2006).

a) Définition de la vitamines C (acide ascorbique)

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vitamine C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène (Césarini., 2004), comme HO• ou O₂•. Elle peut recycler l'α-tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (Vertuani *et al.*, 2004). La formule brute de l'acide ascorbique est C₆H₈O₆ (figure 7).

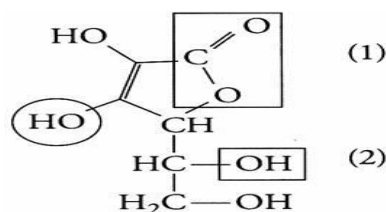
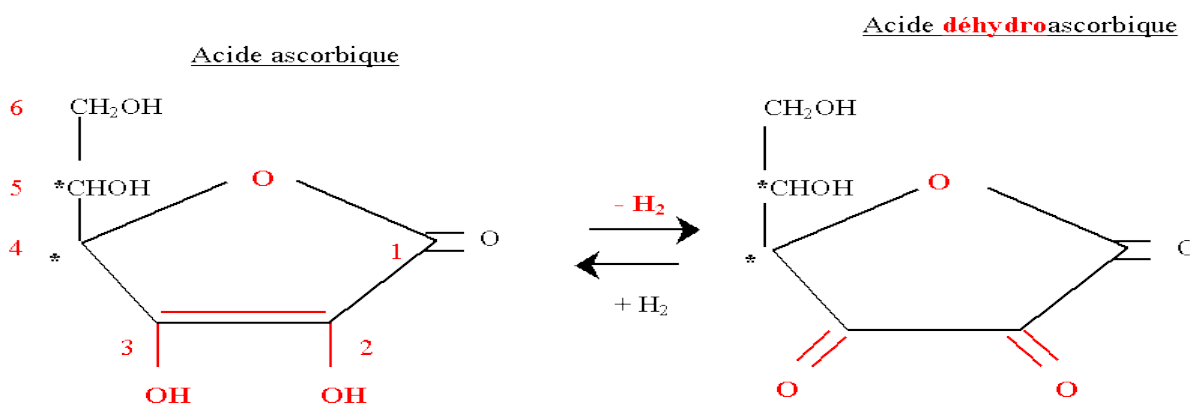


Figure 7 : La formule semi-développée de l'acide ascorbique (De Kesel *et al.*, 2006).

La vitamine C est représentée par deux formules chimiques, résultats d'un transformation réversible (figure 8) (Léger., 2006):



Fonction ène-diol : 2 OH portés par 2 C unis par une double liaison

Figure 8 : Structure des formes oxydée et réduite de l'acide ascorbique (Léger., 2006).

La vitamine C est nécessaire à la synthèse des vaisseaux sanguins et des muscles. Elle favorise l'absorption du fer présent dans les aliments. Elle intervient dans plusieurs mécanismes hormonaux. Elle joue également un rôle dans l'élimination des substances toxiques. Enfin, elle a des propriétés anti-oxydantes, c'est-à-dire qu'elle limite les effets néfastes des radicaux libres. Une déficience en acide ascorbique peut diminuer la résistance aux infections. La carence grave, très rare chez nous, se traduit par une maladie appelée scorbut les gencives deviennent spongieuses, les dents se déchaussent et la peau ainsi que les muqueuses se mettent à saigner.

La toxicité de la vitamine C est très faible et sans danger car la molécule étant hydrosoluble, elle est spontanément éliminée lors d'excès éventuels par l'urine. Antioxydant hydrosoluble majeur présente dans tous les végétaux mais en quantités variables (agrumes particulièrement riches, fruits rouges, poivrons, courgettes) (Garden., 2014). L'industrie agroalimentaire utilise l'acide ascorbique comme anti-oxydant sous la référence E300. Cet anti-oxydant, en réagissant avec le dioxygène de l'air, empêche ainsi le dioxygène d'oxyder d'autres molécules organiques, ce qui provoquerait un rancissement (mauvais goût) ou un changement de couleur (brunissement peu appétissant) (De Kesel *et al.*, 2006).

b) Propriétés physicochimiques

L'acide ascorbique se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre. Il est facilement soluble dans l'eau (300 g/L), peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. L'acide ascorbique est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En revanche, en solution aqueuse, il s'altère très rapidement au contact de l'oxygène de l'air. Cette oxydation est accélérée par la chaleur, les bases et les ions métalliques (Bourgeois., 2003).

c) Rôle et indication de la vitamine c

La vitamine C est un donneur d'hydrogène dans les réactions redox et dans les réactions d'hydroxylation a :

- Un rôle majeur dans la synthèse du collagène.
- Synthèse des hormones stéroïdiennes et des catécholamines.
- Une arme contre les radicaux libres qui renforcent notre système immunitaire :
 - Elle facilite l'absorption intestinale du fer.
 - Elle contrôle la formation du tissu conjonctif et de la matrice protidique du tissu osseux (Garden., 2014).
- L'augmentation de la phagocytose des polynucléaires.

- Stimulation de la transformation des lymphocytes.
- L'augmentation de la synthèse de l'interféron.
- Activation des NATURAL KILLER (Garden., 2013).
- Synergie avec la vitamine E.
- Métabolisme du glutathion.
- Rôle clé indirect antioxydant en recyclant les formes oxydées de la vitamine C (Garden., 2014).
- Protecteur cardiovasculaire :
 - Participe à la fibrinolyse.
 - Diminue le cholestérol.
- Protecteur musculaire :
 - Effet antalgique sur les douleurs musculaires.
 - Diminution de la consommation d'oxygène pour un même effort.
 - Résistance à l'hyper et à l'hypothermie (Gardan., 2013).

2.4.2. L'acide urique

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses (Baillie *et al.*, 2007), c'est un piègeur puissant de radicaux (OH•, ROO•, NOO•...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (Baudin., 2006). L'acide urique peut être oxydé en différents produit, puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos *et al.*, 2007). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les ROS, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (Haleng *et al.*, 2007). Enfin, notons l'acide urique capable d'éliminer un grand nombre de ROS (1O₂, •OH, HOCl, O₃, ONOO ROO) (Petersen *et al.*, 2008).

2.4.3. Les polyphénols

Les polyphénols sont un groupe de molécules de structures variées (Hennebelle *et al.*, 2004), Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour (Basdevant *et al.*, 2001; Scalbert et Williamson., 2000). Principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs

des ROS et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Delattre *et al.*, 2005). Les polyphénols possèdent une activité antioxydante puissante (Salvayre *et al.*, 2005).

2.4.4. Le sélénium

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anti-cancéreux et anti-vieillessement, attribués au sélénium (Wolters *et al.*, 2005).

2.4.5. Protéines de fixation des métaux

Elles diminuent la concentration des métaux de transition capables de réagir avec les hydroxyperoxydes. On retrouve:

1. La transferrine, qui ne transporte que de 20 à 30 % de sa capacité totale de fixation de fer, maintenant ainsi le fer libre plasmatique à des niveaux très faibles (Gutteridge *et al.*, 1982).
2. La lactoferrine, qui est produite par les neutrophiles et qui est similaire à la transferrine.
3. La céruloplasmine, qui a deux mécanismes antioxydants: la fixation des ions cuivre et l'oxydation du Fe^{2++} .
4. L'albumine par fixation des ions cuivre (Gutteridge et Wilkins., 1983).

2.4.6. Protéines liant l'hème libre et protéines liant les protéines hémiques:

L'hème libre et les protéines hémiques (ex: hémoglobine et myoglobine) sont des pro-oxydants. Ils peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène et entretenir la peroxydation lipidique. La protection contre ces événements est assurée par deux protéines : l'haptoglobine qui se lie fortement à l'hémoglobine, et l'hémopexine, qui se lie à l'hème libre, formant des complexes éliminés rapidement par l'organisme (Oshiro et Nakajima., 1988).

2.4.7. Éléments-traces dans l'homéostasie radicalaire

Les éléments-traces (zinc, sélénium, cuivre, manganèse et chrome) jouent un rôle important dans les mécanismes de défense antioxydants. Une déficience d'un ou de plusieurs de ces éléments diminue la protection cellulaire et contribue au développement des pathologies radicalaires (figure 9) (Tato Rocha *et al.*, 1994).

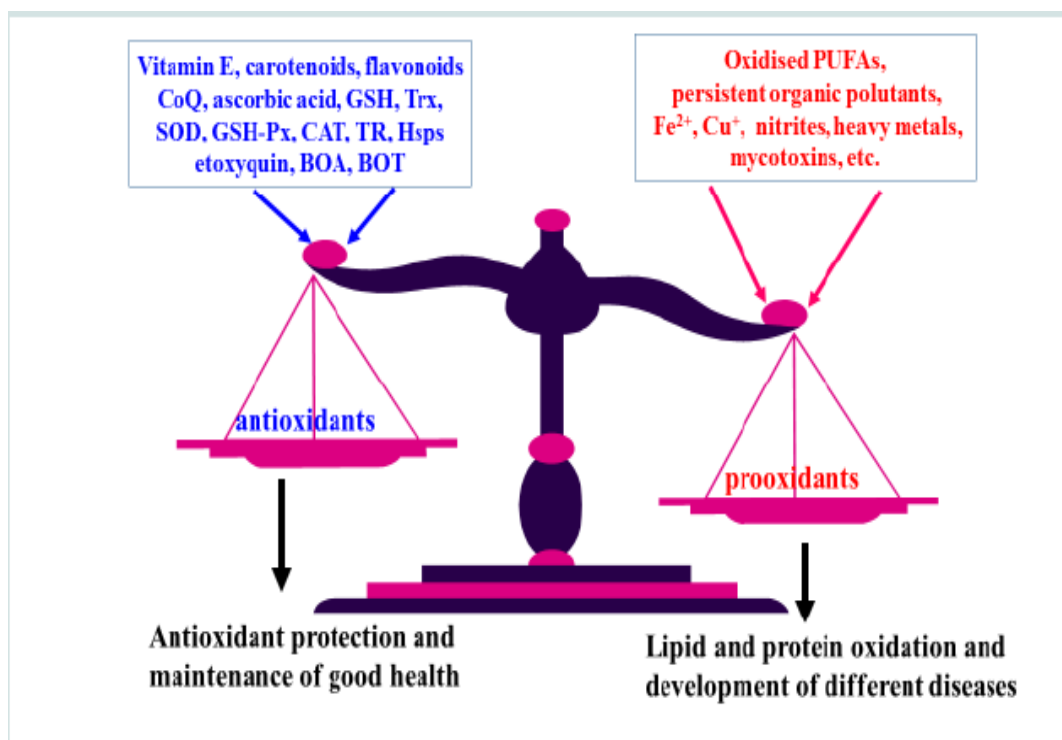


Figure 9 : Principaux prooxydants et antioxydants (Khandelwal *et al.*, 2002).

3. La propolis

3.1. Définition de la propolis

La propolis est une substance résineuse élaborée à partir de la salive des abeilles et de la résine récoltée sur les bourgeons et les écorces d'arbres blessés (Canet *et al.*, 2015; Nicolas *et al.*, 2012). C'est une substance visqueuse et collante, de couleur variant du jaune clair au noir en passant par le vert, et le brun. Elle est utilisée par les ouvrières pour colmater les fissures et trous de leur ruche, ou comme substance antiseptique pour enrober un corps et ranger putrescible, qu'elles ne parviennent pas à évacuer de la ruche. On a parfois trouvé au fond des ruches, cette dernière est aussi employée par les abeilles pour enduire les alvéoles et en général tout l'intérieur de la ruche, ce qui donne à celle-ci une protection bactéricide et antiseptique (Philippe., 2007).

3.2. La composition et l'utilisation de la propolis

L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique (Bankova *et al.*, 2000; Negri *et al.*, 2000; Popova *et al.*, 2002), l'autre facteur sera les modifications générées à travers les sécrétions hypopharyngiennes de l'abeille qui

vont apporter d'autres éléments spécifiques en plus de certaines transformations (Cardinault *et al.*, 2012).

La propolis est composé principalement par les résines végétales et les exsudats que les abeilles se rassemblent. Les abeilles ajoutent de la cire, et aussi quelques sécrétions et le pollen à elle. La composition de la propolis dépend de sa botanique et donc aussi sur son origine géographique. Plusieurs centaines de composés différents ont été caractérisés dans les différents types de propolis (Cvek *et al.*, 2008; Qian., 2008) le typique les composants de la propolis peuplier sont les composés phénoliques, flavonoïdes aglycones : (flavanones et des flavones), les acides phénoliques ainsi que leurs esters. Les flavonoïdes sont différents de ceux de propolis de peuplier (Dubero *et al.*, 2015). Elle contient une véritable richesse de constituants (plus de 300 identifiés) dont :

-plus de 40 flavonoïdes antioxydants.

- Des essences végétales.
- Des acides organiques.
- De nombreuses vitamines dont A et B.
- Des oligoéléments (Fe, Cu, Mn) (Ballot-Flurin., 2010).

Dans la ruche La propolis est stockée par les abeilles à différents endroits, en particulier sur les parois et sur le dessus des cadres (Henri., 2012), pour boucher les trous, pour éviter les courants d'air indésirables, pour lisser les parois intérieures, pour imperméabiliser les parois afin d'éviter une humidité excessive et pour protéger l'entrée contre les Intrus. C'est leur arme chimique la plus importante pour lutter contre les parasites et les pathogènes (figure 10) (Ballot-Flurin., 2010).

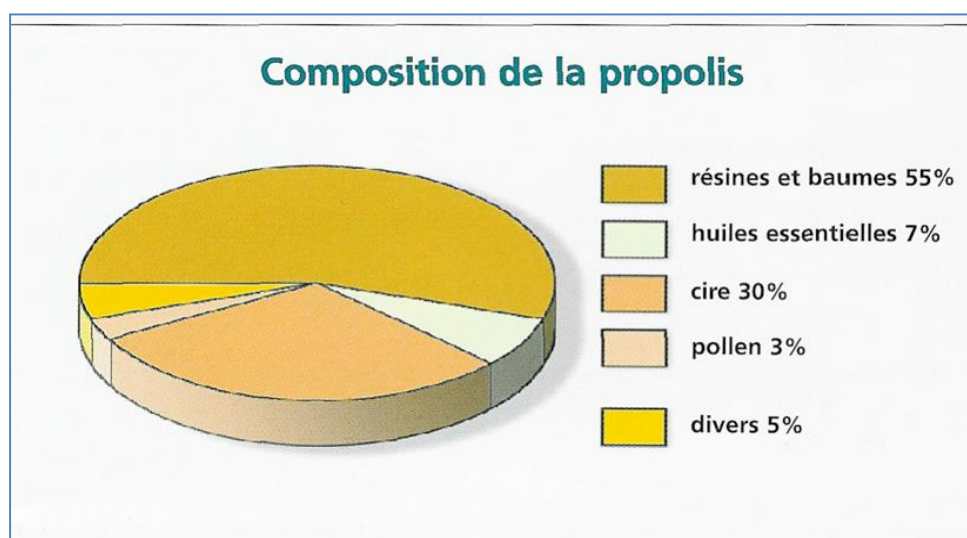


Figure 10 : La composition de la propolis (Sauvager., 2014).

3.3. Fonction de détoxification et d'épuration

Sont le siège de très nombreuses réactions d'anti-oxydation, une cascade d'enzymes permettent de neutraliser ou de rendre les substances étrangères (xénobiotiques) hydrosolubles pour les éliminer. Les familles d'enzymes les plus particulièrement concernées sont 15 familles de cytochromes P450. Notre organisme produit en continue des hormones comme par exemple de la Testostérone que le foie élimine pour maintenir un bon équilibre. Lorsqu'on prend des médicaments le foie diminue leur toxicité et prépare leur élimination. Les pesticides cancérigènes de notre environnement sont désactivés par le foie (Percie et Cardinault., 2013).

3.4. Activité antioxydante de la propolis

La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants : vitamines E et C et des polyphénols (Ahn *et al.*, 2004) (Gomez-Romero *et al.*, 2007). Des études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols (Gregoris *et al.*, 2010). De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple (Kumazawa *et al.*, 2004). In vivo, la propolis réduit significativement la lipopéroxydation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxydase) (Okutan *et al.*, 2005; Sobocanec *et al.*, 2006).

3.5. Activité anti-inflammatoire de la propolis

Plusieurs études ont démontré que la propolis pourrait agir comme anti-inflammatoire significatif (Ramos *et al.*, 2007). Les phénols sont les principaux composants de la propolis d'abeilles qui inhibent le développement de l'inflammation (Borrelli *et al.*, 2002), ils sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T (Mookerjee *et al.*, 1986; Namgoong *et al.*, 1994). Certaines mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxydase, NADPH-oxydase, ornithinedé carboxylases) (Khayyal *et al.*, 1993).

1. Aspect cellulaire de l'inflammation

1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense du système immunitaire, causée par des dommages et des blessures aux tissus, caractérisée par une rougeur, une chaleur, un gonflement et une douleur. L'objectif principal de l'inflammation est de localiser et d'éliminer les irritants et de réparer les tissus environnants. L'inflammation est un processus nécessaire et bénéfique pour la survie d'une personne (Keibel *et al.*, 2009). Au contraire, Elle peut alors conduire à des dommages tissulaires irréversibles locaux ou généralisés, parfois à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (Nathan., 2002; Barton., 2008), il est bien connu qu'une inflammation chronique contribue à la fois à la progression et à la prédisposition des différents tissus au cancer ou à d'autres maladies (Keibel *et al.*, 2009).

1.2. Les Phases de l'inflammation

1.2.1. Phase vasculo-exsudative

La réaction vasculo-exsudative regroupe 3 phénomènes :

- La congestion active.
- L'œdème inflammatoire.
- La diapédèse leucocytaire.

a) La congestion active

Elle se déroule essentiellement au niveau des veinules post-capillaires, là où le débit sanguin est le plus faible (Gonzalez-Amaro *et al.*, 1998), la vasodilatation est d'abord artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire.

Les capillaires sanguins sont dilatés et gorgés d'hématies, leur endothélium est turgescent. La congestion active est déclenchée principalement par des mécanismes nerveux (nerfs vasomoteurs) et sous l'action de médiateurs chimiques (Kindt *et al.*, 2008).

b) L'œdème inflammatoire

Résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, entraîne la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques) (Rousselet *et al.*, 2005).

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine et les kinines (Vergnier., 2011).

c) Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes (Rousselet *et al.*, 2005). Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

-**Margination** des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.

-**Adhérence** des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.

-**Passage trans-endothélial** des leucocytes. Ils émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis les leucocytes traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes (Fournet., 2003).

1.2.2. La phase cellulaire

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (Nathan, 2002). Les cytokines en outre agissent au niveau systémique pour augmenter la défense de l'hôte sous forme de fièvre (Cui *et al.*, 2014).

1.2.3. La phase de réparation

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de régulation tels que les cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti radicaux libres. La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming *et al.*, 2007), et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) qui vont désactiver la cascade protéolytique et limiter ainsi la destruction du tissu conjonctif. Des antioxydants vont aussi limiter l'action des radicaux libres instables.

La réaction inflammatoire est alors stabilisée, une fois l'agresseur éliminé, la réaction s'éteint peu à peu. Le tissu initial se cicatrise grâce à la prolifération du tissu de soutien, la régénération du tissu

différencié nécessite une néo vascularisation. L'intégrité de ce tissu est alors restaurée (Bonotte., 2003).

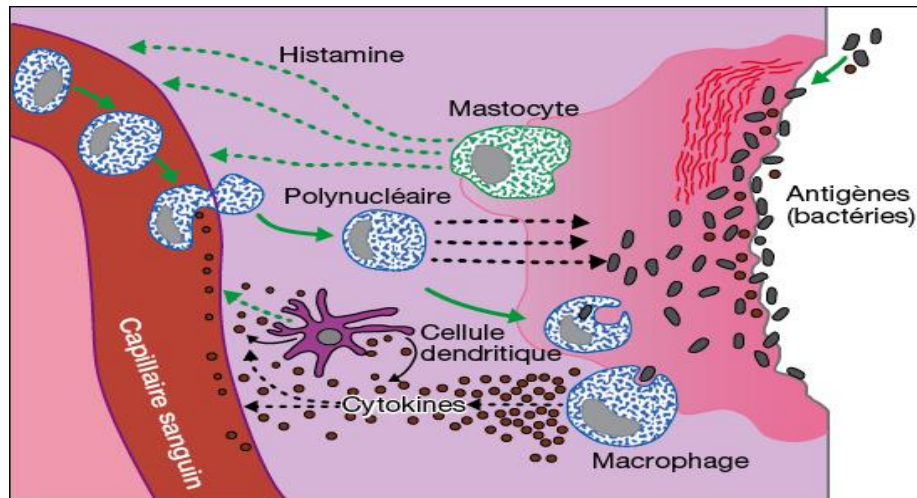


Figure 11 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (Patrice., 2014).

1.3. Les médiateurs de la réaction inflammatoire

La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissant de façon synergique ou antagoniste. L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale (Weill *et al.*, 2003).

1.3.1. Médiateurs cellulaires

a) Les amines vasoactives

Les amines vasoactives telle que l'histamine, les prostaglandines, les sérotonines sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes. Libérées dans l'espace extracellulaire, elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (congestion active et œdème inflammatoire) et une fuite capillaire et induisent la libération d'éicosanoïdes, de radicaux d'oxygène et d'enzymes lysosomiales par les cellules qui ont migré et causent des dommages aux pathogènes (Ehrnthaller *et al.*, 2011).

b) Les éicosanoïdes

Molécules d'acide gras produites à partir de l'acide arachidonique. Ce sont des molécules signaux lipidiques se trouvent dans toutes les membranes cellulaires synthétisées par les enzymes lysosomiales des granulocytes, neutrophiles et d'autres types cellulaires, impliqués dans un grand

nombre de processus physiologiques et pathologiques. Ils agissent de manière autocrine et paracrine car leur demi-vie est très courte (Mengual., 2012). Ils :

-Sensibilisent les vaisseaux sanguins aux effets d'autres médiateurs de la réaction inflammatoire.

-Une des étapes intermédiaire de la formation de prostaglandines produit des radicaux libres qui peuvent eux même provoquer l'inflammation (Laporte., 2007).

-Provoquent la douleur (Harris *et al.*, 2002).

Les éicosanoïdes régulent l'inflammation en ayant une action à la fois pro- et anti inflammatoire. L'effet global dépend du moment de la production des différents éicosanoïdes, de leur concentration et de la sensibilité des cellules cibles (Plantinga *et al.*, 2005).

c) Les cytokines

Le terme cytokine regroupe un ensemble de protéines ou de glycoprotéines soluble (Laydyarts *et al.*, 2000), de faibles poids moléculaires impliquées dans la communication entre les cellules. Elles exercent leur activité régulatrice de façon autocrine, paracrine, juxtacrine (par contact cellulaire) ou endocrine et par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Actuellement, plus de 150 cytokines ont été recensées. Certains auteurs ont tenté de les répertorier selon leur origine cellulaire (par ex : lymphokine ou monokine) ou selon leurs activités biologiques (par ex : chimiokines, cytokines cataboliques ou régulatrices).

Afin de faciliter la compréhension du lecteur, nous les classerons selon qu'elles exercent des actions pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. La balance entre les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-1ra, IL-10, IL-4, IL-13, TGFB) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire.

Le facteur nécrosant les tumeurs (TNF- α) est une cytokine inflammatoire, membre d'une famille de molécules apparentées aux cytokines qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs membranaires spécifiques et forment aussi une famille structurellement apparenté des protéines. Le TNF- α joue un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques comme l'inflammation, l'apoptose, l'auto-immunité (Keystone., 2010; Cibor *et al.*, 2016).

d) Le PAF acéther (*platelet activating factor*)

Le PAF acéther est un médiateur dérivé des phospholipides membranaires cellulaires, il constitue le premier exemple de phospholipide doué d'une activité biologique. Initialement décrit comme étant originaire des basophiles, sa libération par de nombreux autres types cellulaires inflammatoires a été démontrée. En effet, le PAF acéther est libéré par les monocytes, neutrophiles, plaquettes,

macrophages, éosinophiles et les cellules endothéliales. Pendant les réactions allergiques et inflammatoires tissulaires (Godesky., 2014).

Le PAF acéther active diverses cellules comme les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles (agrégation, dégranulation), les éosinophiles (libération de leucotriènes), les macrophages et les monocytes (libération de prostaglandines et d'anions superoxydes) et les lymphocytes (modulation de la production d'interleukine-2). Injecté sous la peau, le PAF acéther induit une augmentation de la perméabilité vasculaire accompagnée d'un œdème et de lésions vasculaires (Pretolani *et al.*, 1987).

1.3.2. Médiateurs plasmatiques

a) Les kinines : Système des kinines

Une protéine plasmatique à action vasoactive formée à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallibréines). La plus importante est la bradykinine. Les facteurs déclenchant leur formation sont multiples : facteur XII de la coagulation, protéases libérées par les polynucléaires ou les tissus nécrosés, histamine.

Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculo-exsudative (Rousselet *et al.*, 2005).

- Facilite la vasodilatation locale des artérioles.
- Augmente localement la perméabilité des capillaires, favorise une exsudat.
- Déclenche le chimiotactisme des leucocytes et stimule la libération d'enzymes lysosomiales par les granulocytes neutrophiles (favorise la formation d'autres kinines).
- La bradykinine provoque l'œdème et la douleur en agissant sur les neurofibres sensibles (Adam *et al.*, 2000).

b) Le système du complément

Le système du complément est une composante centrale de l'immunité innée, qui orchestre des processus inflammatoires et immunologiques (Ricklin *et al.*, 2010). Il est composé d'un réseau de plus de 30 protéines sérique et de surface cellulaire, dont les fonctions principales sont la reconnaissance et l'élimination des microorganismes (Walport., 2001), l'élimination des complexes immuns et des cellules apoptotiques (Manderson *et al.*, 2004) et la médiation de l'inflammation (Guo et Ward., 2005). Le complément humain est un acteur majeur du système immunitaire inné initialement décrit comme un système intervenant en « complément » du système adaptatif (Caroll., 2004).

Le système est activé par la réaction antigène-anticorps (c'est la voie classique), ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes comme les bactéries (c'est la voie alterne). Les voies classique et alterne ont l'une et l'autre la propriété d'activer l'initiation de ces voies ce fait

par la liaison et l'activation de l'unité de reconnaissance de chaque voies avec des ligands spécifiques pour chaque voies (Walport., 2001).

c) Les facteurs de la coagulation

Les relations entre l'inflammation et le système de la coagulation sont complexes. La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est quasi constante dans l'inflammation. La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique. L'élaboration d'un réseau de fibrine (caillot) semblable à la gelée (Sussan *et al.*, 2006). Les facteurs de coagulation:

-Empêchent la propagation des bactéries et pathogènes dans les tissus environnants.

-Forment la structure qui permettra la réparation de la lésion.

Le système de la coagulation aboutit au caillot (qui peut être obtenu à partir du plasma *in vivo*, *in vitro*, ou après la mort). Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyses aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est un composé important de l'exsudat inflammatoire; elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (ou PDF), abondants lors de la « coagulation intra vasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme, par exemple sous l'action de toxines bactériennes. C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation (Adams *et al.*, 2009).

1.4.L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est définie par une réaction pouvant persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et pendant laquelle on observe dans le même temps l'inflammation, la destruction du tissu lésé et les processus de réparation. Lors de pathologies chroniques, l'inflammation est associée à une infiltration massive de cellules mononuclées comme les macrophages et les lymphocytes, elle est causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise. Il est prouvé que les macrophages dans les lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres types cellulaires (Eddy., 2005).

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont

spécifiquement entrainer l'adhésion des monocytes et des lymphocytes et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles *et al.*, 2010).

1.5.L'inflammation aigue

Il s'agit d'une réponse immédiate à un agent agresseur, elle est de courte durée (quelques jours ou semaines), elle est caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. L'inflammation aiguë guérit spontanément ou avec un traitement, mais peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Rousselet *et al.*, 2005), (Charles *et al.*, 2010). Elle est caractérisée aussi par une résolution rapide, associée à des réponses vasculaires comme le changement du calibre des vaisseaux, du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire, à la formation d'œdèmes et à une infiltration de neutrophiles (Eddy., 2005).

2. Les maladies inflammatoires

2.1. Généralités sur les maladies inflammatoires

Les réactions inflammatoires sont un ensemble de mécanismes réactionnels constituant une réponse physiologique de l'organisme à des agressions d'origine exogène ou endogène. En général, la réaction inflammatoire est une réponse adaptée, contrôlée (par des mécanismes de régulation) et bénéfique à une agression donnée aboutissant à une neutralisation de l'agent agresseur ainsi qu'à une réparation des dommages tissulaires causés par ce dernier (Wu et al., 2015). Mais il arrive que la réponse inflammatoire soit inadaptée ou mal contrôlée et qu'elle ait ainsi des effets délétères sur l'organisme. Certaines maladies comme la maladie de parkinson, la maladie d'Alzheimer mais aussi la plupart des maladies chroniques évolutives comme les maladies rhumatismales inflammatoires, les maladies chroniques inflammatoires de l'appareil digestif, les maladies broncho-pulmonaires, les affections de la peau, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections virales chroniques s'accompagnent d'un stress oxydatif (Haleng et al., 2007). Cela se produit lors d'une agressivité trop importante de l'agent pathogène ou lors de sa persistance. C'est également fonction du siège de l'inflammation. Enfin une réponse inflammatoire néfaste peut se produire lors d'anomalies qualitatives et quantitatives des cellules de l'inflammation. (Nathan., 2002).

2.1.1. La Bronchite chronique

La bronchite chronique est définie par une toux et une expectoration chronique (Bouchentouf., 2012). Elle est caractérisée par une inflammation de la muqueuse bronchique, une hyperplasie des glandes muqueuses, une hypersécrétion bronchique et une augmentation de la perméabilité épithéliale (Mac Nee., 2005; Molfino et Jeffery., 2006). La fumée de cigarette, la pollution, l'allergie (l'asthme), l'infection (bronchite aigue à répétition) pouvant évoluer vers l'insuffisance

respiratoire chronique (Broek *et al.*, 2013), favorise la migration des cellules inflammatoires dans l'épithélium et l'hypersécrétion de mucus. Ils s'atteints des grosses bronches sont faiblement corrélées à la sévérité de l'obstruction évaluée sur le volume expiré maximal par seconde (VEMS). A ce titre, la bronchite chronique n'est pas obligatoirement associée à un trouble vésicatoire obstructif, mais en constitué un facteur de risque (Lams *et al.*, 2000; Shao *et al.*, 2004). 30 % des patients atteints de bronchite chronique développent ultérieurement un trouble ventilatoire obstructif. Cependant, les lésions inflammatoires des petites bronches et des bronchioles, présentes dès les stades précoces, sont d'autant plus importantes que la BPCO est sévère. Ces lésions inflammatoires sont caractérisées par l'épaississement de la paroi bronchique et par l'obstruction de la lumière bronchique par un exsudat inflammatoire et muqueux (Molfino *et al.*, 2005). L'infiltrat inflammatoire (macrophages, lymphocytes T et B) associé à un remodelage, l'hyperplasie des cellules caliciformes et la métaplasie de l'épithélium, participent à l'obstruction endoluminale et à l'épaississement de la paroi des petites bronches (figure 12) (Molfino et Jeffery., 2006).

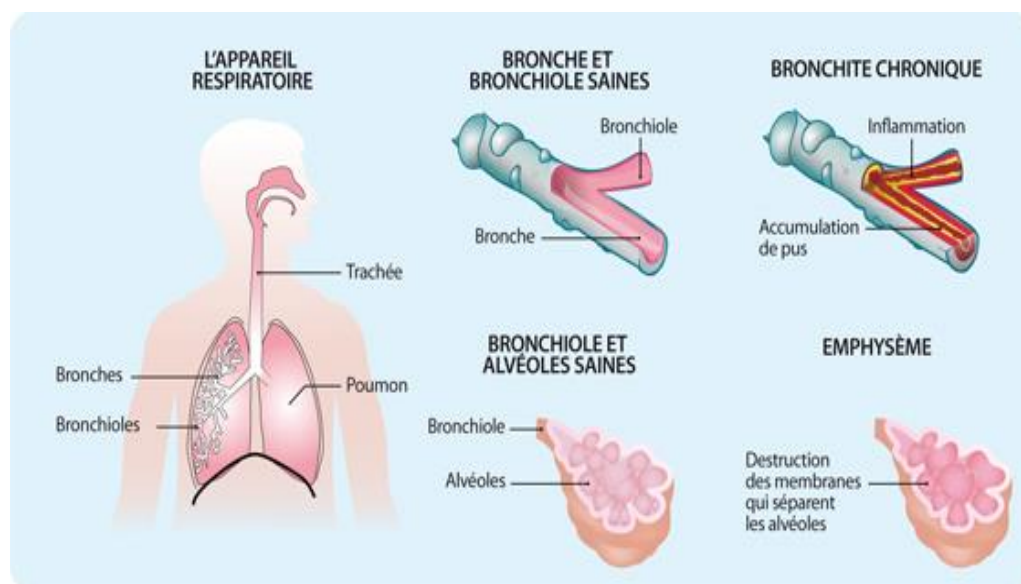


Figure 12 : La bronchite chronique (Boulet et Bourbeau., 2002).

2.1.2. La maladie de Crohn (MC)

La maladie de Crohn est une inflammation chronique de la muqueuse intestinale (Kim *et al.*, 2004), due à une activation de l'immunité cellulaire et humorale. L'équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire (Penagini *et al.*, 2016), la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire en réponse à une agression vraisemblablement infectieuse. Il s'ensuit une amplification de la cascade inflammatoire entraînant la sécrétion de médiateurs inflammatoires,

d'enzymes et de radicaux libres aboutissant à une destruction tissulaire responsable des symptômes de la maladie de Crohn (Schoepfer *et al.*, 2015). Le TNF- α joue un rôle central dans la MC. Une surexpression de TNF- α au niveau sérique, dans les selles et dans la muqueuse intestinale de patients Crohn a été rapportée. L'augmentation du taux de TNF- α induit la production d'autres médiateurs inflammatoires entraînant une fragilisation de la barrière épithéliale intestinale, permettant la pénétration d'antigènes et l'activation d'un processus inflammatoire chronique. Après traitement par anti-TNF- α , une réduction importante de l'inflammation intestinale est observée ainsi que la restauration d'une barrière épithéliale fonctionnelle entraînant une nette amélioration clinique (figure 13) (Brondolo *et al.*, 2010).

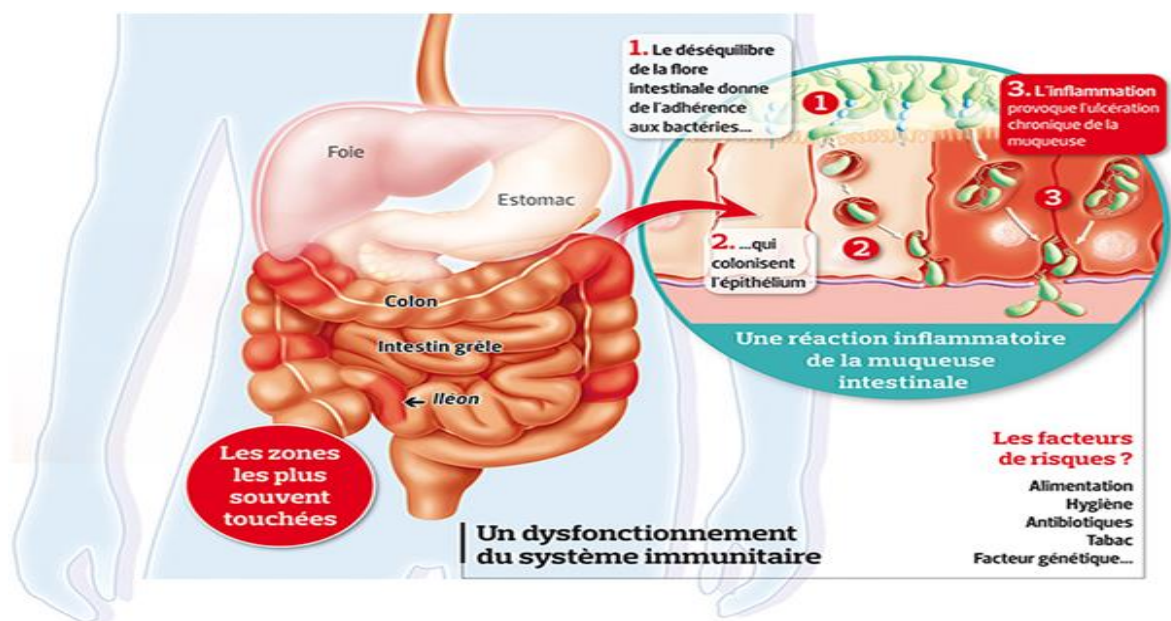


Figure 13 : Schéma explicatif de la maladie de Crohn (Schoepfer *et al.*, 2015).

2.1.3. Le diabète

a) Définition du diabète

Le diabète est une maladie métabolique liée à une dysfonction de la régulation de la glycémie menant à une hyperglycémie chronique (Dagorne et Rangé., 2014) qui résulte d'un déficit de la sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'action de celle-ci une diminution de la sensibilité des cellules cibles (hépatocytes, adipocytes, cellules musculaires striées) à l'insuline (Rigalleau., Lang., Gin., 2007). Selon les mécanismes pathogéniques à l'origine de l'hyperglycémie, différentes formes de diabète sont distinguées : diabète de type 1, de type 2.

b) Le diabète de type 2 : ou diabète non insulino-dépendant (DNID)

Ce type de diabète apparaît généralement à l'âge adulte, voire avancé, chez des individus obèses la plupart du temps (Busch-Brafin et Pinget., 2001) se caractérise d'une résistance à l'insuline associée à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline dans les tissus-cible, les muscle, les tissus adipeux et le foie, associée à un déficit insulino sécrétoire des cellules B du pancréas (Thompson et Trujillo., 2016). Ceci se traduit par une diminution du captage périphérique du glucose et à une incapacité de l'insuline à inhiber la production glucosée hépatique, le tout entraînant une hyperglycémie à jeun et postprandiale (Pierre-Jean *et al.*, 2000). Il survient généralement pendant la quarantaine et son incidence augmente avec l'âge (Koolman et Rihm., 2004).

c) Le stress oxydatif, inflammation et le diabète type 2

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours du diabète, tenant à la fois à l'augmentation de la production de radicaux oxygènes et à la diminution des capacités de leur dégradation, et peut induire des dommages importants sur les composants intracellulaires tels que les lipides, les protéines ou l'ADN (Vincent *et al.*, 2004), par la baisse des activités des enzymes antioxydantes, et des taux des vitamines antioxydantes (Furukawa *et al.*, 2004; Morrow., 2003). Celui-ci est la conséquence de concentrations anormalement élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires (Nicholson *et al.*, 2002).

Le stress oxydatif semble être largement impliqué dans le développement du diabète et les complications associées (Maritim., 2003). La génération de ces ROS est directement liée à l'hyperglycémie chronique qui provoque entre autre un déséquilibre de la balance redox, l'activation de PKC (protéine kinase c) et la surproduction d'ions superoxydes dans la mitochondrie (figure 14) (Pop-Busui *et al.*, 2006).

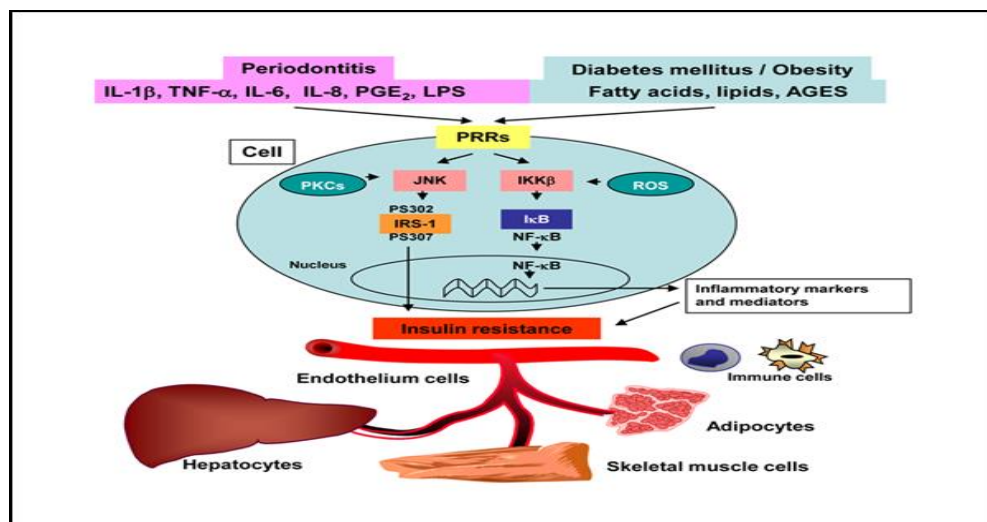


Figure 14 : Le stress oxydant et le diabète de type 2 (Koolman et Rihm., 2004).

3. Les espèces réactives de l'oxygène et le processus inflammatoire

3.1. Rôle des ROS dans la signalisation cellulaire

Récemment de nombreux travaux ont démontré que de nombreuses réactions d'oxydo-réduction dans la cellule sont impliquées dans la régulation de plusieurs fonctions cellulaires. Par leur effet oxydant naturel, les ROS influencent cet état redox et peuvent être responsables, selon leur concentration, de réponses positives (facteur de croissance) ou négatives (arrêt de la croissance cellulaire ou mort de la cellule). Les ROS jouent ainsi un rôle physiologique très important en agissant comme messagers secondaires. Une très belle démonstration en est donnée avec le radical du monoxyde d'azote (NO), produit par les cellules endothéliales et qui régule entre autres la pression sanguine par son effet de relaxation des cellules musculaires lisses (Suzuki et *al.*, 1997).

3.2. Production des ROS lors de l'inflammation

La réaction inflammatoire s'accompagne toujours d'une production de ROS dans le milieu inflammatoire et au sein des cellules du tissu inflammé. Cette production est due principalement à l'activation de plusieurs enzymes :

- La stimulation d'enzymes constitutives : les NOS endothéliales, la xanthine oxydoréductase (XOR), les cyclooxygénases-1 (COX 1), les Nox1.
- L'activation d'enzymes inductibles : iNOS, COX2 et Nox2 principalement.

Les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et dans une moindre mesure les polynucléaires éosinophiles sont les principales cellules productrices de ROS. Les autres cellules plus spécifiques du tissu génèrent aussi des ROS lors de l'inflammation : synoviocytes et chondrocytes dans le cartilage, fibroblastes, cellules endothéliales. La phagocytose est caractérisée par une augmentation de consommation d'oxygène, pouvant atteindre 10 à 20 fois la consommation basale chez les neutrophiles activés. Cette consommation en dioxygène est corrélée à une augmentation de la consommation en glucose et l'activation de la voie des pentoses phosphate produisant du NADPH. L'oxydation du NADPH par la NADPH oxydase est indispensable ensuite à la production de radical superoxyde (Halliwell et Gutteridge, 2008).

Les récepteurs membranaires TLR (*Toll Like Receptor*) peuvent activer la NADPH-oxydase et ainsi produire des radicaux libres lors la réponse inflammatoire et immunitaire. La dismutation du radical superoxyde produit par Nox2 en peroxyde d'hydrogène est favorisée par l'acidité du phagolysosome. D'autres enzymes complètent également le rôle de Nox dans la production des ROS :

- La myéloperoxydase, présente dans les phagolysosomes.

-La iNOs, présente essentiellement dans les macrophages, essentielle à la synthèse du peroxy-nitrite.

-La xanthine oxydase (XO), présente physiologiquement en quantité plus importante dans les cellules endothéliales et les cellules phagocytaires et pouvant être activée par les médiateurs classiques de l'inflammation (Halliwell et Gutteridge, 2008).

3.3. Rôle des ROS dans l'induction de l'inflammation

Le stress oxydant est la principale cause de plusieurs maladies (Suzuki *et al.*, 2003; Urakawa *et al.*, 2003). La plupart de ces maladies apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux (Favier., 2003). Ces pathologies peuvent se diviser en deux groupes : le premier regroupant celles liées principalement à une production excessive des ROS au niveau mitochondrial telles que le cancer ou le diabète de type 2; le second concerne les cas où une stimulation excessive des NOX ou de la xanthine oxydase entraîne une augmentation de la production d'ER (espèce réactif). Dans ce dernier groupe, une forte composante inflammatoire est également décrite. Les pathologies chroniques concernées sont notamment les maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose (Stentz *et al.*, 2004), maladies cardiaques ischémiques ou neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson) et la polyarthrite rhumatoïde (Droge., 2002; Valko *et al.*, 2007).

Des travaux récents ont mis en évidence que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies, (Suzuki *et al.*, 2003; Urakawa *et al.*, 2003), incluant le diabète de type 2, l'athérosclérose (Stentz *et al.*, 2004). Le rôle du stress oxydant a également été évoqué dans des processus physiologiques tel que le vieillissement (Holzenberger *et al.*, 2003).

3.4. Mécanismes moléculaires d'induction de l'inflammation par les ROS

S'il est vrai que l'inflammation entraîne du stress oxydant, un stress oxydant peut également entraîner une inflammation. En effet, on sait que les ROS agissent comme un second messenger dans plusieurs mécanismes transductionnels inflammatoires (Sagai et Bocci., 2011). Les ROS modulent notamment l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B, le facteur inducible par l'hypoxie HIF ou encore AP-1 chez de nombreux types cellulaires (cellules épithéliales bronchiques, cellules endothéliales, macrophages alvéolaires, neutrophiles et les mastocytes) (Mukandala *et al.*, 2016; Moran *et al.*, 2011).

Le facteur de transcription pro-inflammatoire NF- κ B activé par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-18 ou le TNF et en contrôlant l'expression d'un grand nombre de molécules qui directement ou indirectement participent à ce processus (IL-1, IL-8, TNF, etc.) (Xiao *et al.*,

2005). Les radicaux libres peuvent eux aussi mener à la dégradation de I κ B (inhibiteur de NF- κ B) et entraîner l'activation du NF- κ B (Halliwell et Guttridge., 2008; Précourt, 2011). Ceci déclenche une cascade de signalisation menant à la dégradation d'I κ B, la protéine inhibitrice du NF- κ B. Une fois libéré d'I κ B, le NF- κ B est transloqué au noyau où il se lie à l'ADN pour induire l'expression de différents gènes pro-inflammatoires.

L'activation de NF- κ B induit en effet l'expression des gènes codant pour l'IL-6, le TNF- α , MIP-1 α , IL-8, IL-1 β , COX-2 (à l'origine de la synthèse de PGE2 notamment) ou encore plusieurs autres facteurs responsable de réponse immunitaire de type Th-2 (Précourt., 2011) (Sagai et Bocci, 2011). NF- κ B interviennent dans les processus de réponse inflammatoire, de réponse immunitaire innée et acquise, d'adhésion cellulaire par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion, et aussi dans contrôle du cycle cellulaire et de protection contre l'apoptose (Xiao *et al.*, 2005).

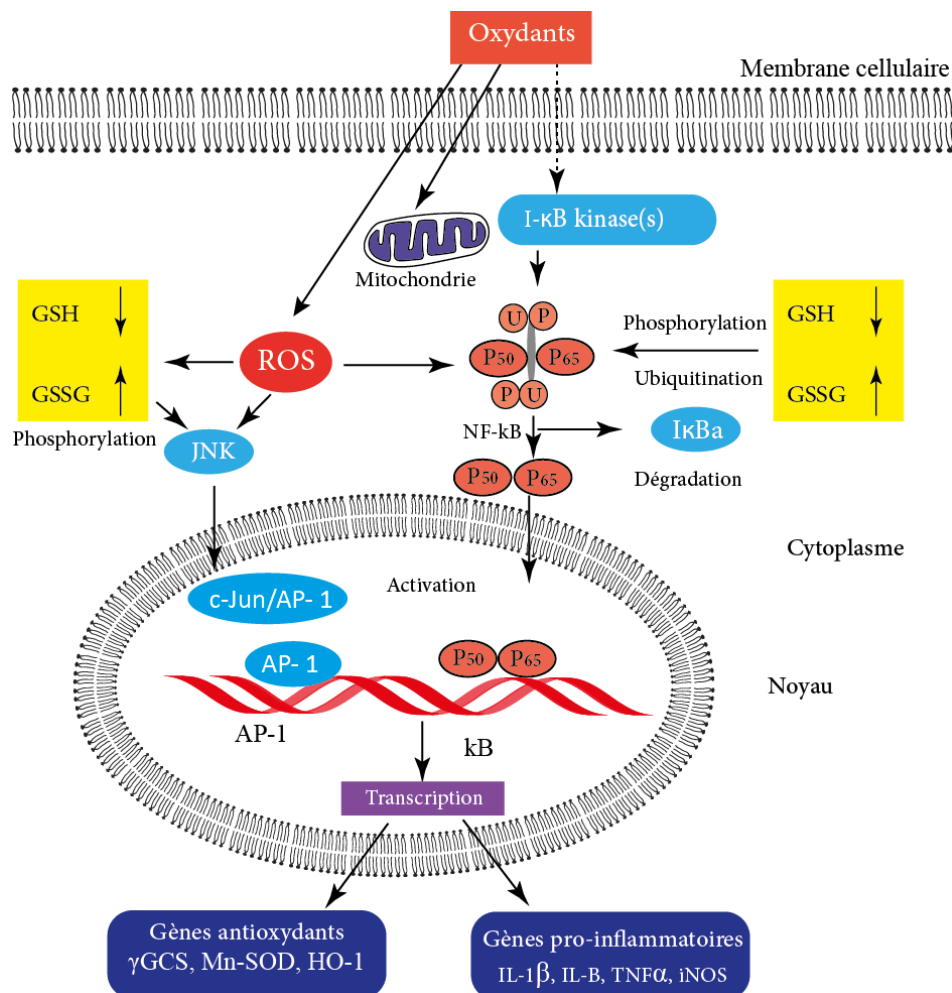


Figure 15 : Exemple de mécanisme d'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires par le stress oxydant et les voies d'AP-1 (« activation protein-1 ») et NF- κ B. D'après (MacNee et Rahman., 2001).

Le TNF- α est impliqué dans la production de radicaux libres de l'oxygène, notamment en entraînant un dysfonctionnement mitochondrial. C'est donc un mécanisme d'amplification inflammatoire et un cercle vicieux entre le stress oxydant et le TNF- α avec NF- κ B et AP-1 (Rahman *et al.*, 2006).

Certains produits finaux de dégradation du stress oxydant ont une cytotoxicité ou un pouvoir oxydant qui aggrave et prolonge les dégâts des ROS.

La plupart des étapes de la glycation s'accompagnent d'un stress oxydant, à tel point que l'ensemble du processus est souvent désigné sous le nom de glycoxydation (Gillery., 2006). Les produits issus de la glucoxydation favorisent également le maintien de l'inflammation (Alcaraz *et al.*, 2013). Les effets délétères pro-inflammatoires des produits de la glycoxydation sont aussi médiés par des récepteurs. Au moins quatre récepteurs ont été mis en évidence. Il a été montré que lorsque l'un d'entre eux, le récepteur *RAGE* (pour « *receptor of AGEs* »), largement répandu dans les tissus, est incubé avec des AGEs (Advanced glycation end products), on observe dans plusieurs types cellulaires (dont les neutrophiles) une synthèse de radicaux libres accrue et l'activation du facteur NF- κ B (Sagai et Bocci., 2011). Également, un modèle expérimental d'étude de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme a montré que les protéines fortement oxydées, dont les *AGEs*, agissent comme des médiateurs du stress oxydant dans l'activation et l'amplification du « *respiratory burst* » chez les monocytes et les macrophages (Witko-Sarsat *et al.*, 1998).

De même, les produits issus de l'oxydation de l'ADN mitochondrial (comme les guanosines déméthylées) peuvent activer le facteur NF- κ B (Collins., 2004). Enfin, certains isoprostanes sont instables même à la température corporelle et peuvent subir des réarrangements spontanés et former des prostaglandines biologiquement actives et pro-inflammatoires (Halliwell et Gutteridge., 2008).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont impliquées physiologiquement dans la signalisation et dans l'homéostasie cellulaire (notamment redox), ainsi que dans la formulation de nombreuses réponses ciblées et ponctuelles. L'excès seulement peut être délétère, et considérée comme une menace qui s'illustre par leur capacité à dégrader de nombreuses molécules organiques piliers de l'intégrité des mammifères (protéines, lipides et acides nucléiques). L'organisme doit y faire face tous les jours par des mécanismes de défense complexes et finement régulés. Dans le cadre cellulaire le stress oxydant est l'acteur majeur dans l'apparition et l'évolution de nombreuses pathologies inflammatoire qui due à la différente perturbation moléculaires.

Les antioxydants administrés par voie alimentaire comme les fruits et les légumes riche particulièrement en polyphénols semblent être à l'origine d'effets protecteurs efficaces et complexes dans les tissuspour la prévention contre l'apparition de diverses maladies. Un champ d'investigation important est donc en train de s'ouvrir dans le domaine du diagnostic du stress oxydant et de thérapies permettant de limiter ses effets néfastes. Si elle est bien appliquée, cette nouvelle discipline devrait révolutionner la médecine de demain et avoir un impact économique important en termes de soins de santé.

Liste des figures

Figure 01	Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine, base constitutive de l'ADN.....	03
Figure 02	Les trois étapes de la peroxydation lipidique.....	05
Figure 03	Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique.....	05
Figure 04	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	07
Figure 05	Sites d'action des nutriments antioxydants et des enzymes antioxydantes.....	11
Figure 06	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	13
Figure 07	La formule semi-développée de l'acide ascorbique.....	14
Figure 08	Structure des formes oxydée et réduite de l'acide ascorbique.....	14
Figure 09	Principaux prooxydants et antioxydants.....	18
Figure 10	La composition de la propolis.....	19
Figure 11	Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë.....	23
Figure 12	La bronchite chronique.....	28
Figure 13	Schéma explicatif de la maladie de crohn.....	29
Figure 14	Le stress oxydant et le diabète de type 2.....	30
Figure 15	Exemple de mécanisme d'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires par le stress oxydant et les voies d'AP-1 et NF- κ B.....	33

Adam A., Blais Jr Ch., Loute G. Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Néphrologie*, 2000, vol. 21, n° 4, p. 163-172.

Adams R., Bird R. Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part1 : Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*, 2009, vol 14, p. 462-70.

Alcaraz M J., Gualillo O., Sánchez-Pernaute O. *Studies on Arthritis and Joint Disorders*. Springer New York, 2013.

Arthur J R. "The glutathione peroxidases". *Cell Mol Life Sci*, 2000, vol 57, p. 1825-35.

Baillie JK., Bates MGD., Thompson AAR., Waring WS., partridge RW., Schnopp MF., Simpson A., Guilliver-Sloan F., Maxwell SRJ., Webb DJ. Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous. Urate Production Augments. *Chest*, 2007, vol 131, p. 1473-8.

Ballot-Flurin C (2010). *Les bienfaits de l'apithérapie*. Paris : Groupe Eyrolles, p 1-157

Bankova V B., Decastro S L., Marcucci M C. *Apidologie*. 2000, Vol 31, P. 3-15.

Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/Science*, 2006, vol 22, p. 266-72.

Barton G M. A calculated response : control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*, 2008, vol 118, p. 413-420.

Basdevant A., Laville M., Lerebours E. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. 2001.

Baudin B. Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio*, 2006, vol 2, n°1, p.43-52.

Beckman K B., Ames B N. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*, 1998, vol 78, p.547-581.

Berger M M (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 20, p.48-53.

Bonotte B., Olsson N.O., Lorcerie B. Le syndrome inflammatoire. *La revue du praticien*, 2003, vol 53, p. 489-494.

Borrelli F., Maffia P., Pinto L., Ianaro A., Russo A., Capasso F., Ialenti A. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, 2002, vol 1, p. 53-63.

Bouchentouf R. Les manifestations respiratoires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Journal of French-Vietnamese Association of Pulmonology*, 2012, vol 3, p. 1-45.

Bouhadjra K. Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge. thèse pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mouloud Mammeri. Tizi-Ouzou, 2011.

Boulet L P., Bourbeau J. L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique : Comment les différenciers? *Le clinicien*, 2002, p. 105-116.

Broek I., Harris N., Henkens M., Mekaoui H., Palma P P., Szumilin E (2013). *Guide Clinique et Thérapeutique*. Médecins Sans Frontières, p. 1-348.

Bush-Brafin MS., Pinget M. Le diabète de type 2 Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine nucléaire*, 2001, vol 25, p. 103-114.

Çakatay U. protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetis Metab*, 2005, vol 31, p. 515-557.

Camara C M., Djessou P. Evaluation des marqueurs. du stress oxydant dans une population de Hanseniens en Côte d'Ivoire. *Sciences et Médecine*, 2006, vol 4, p. 40-43.

Can Z. et al. Phenolic Profile and Antioxidant Potential of Propolis from Azerbaijan. *Mellifera*, 2015, vol 15, p. 16-28.

Capron F. Forme anatomo-clinique de l'inflammation, in trouble de la mortalité et de la sensibilité digestive. *Revue du praticien*, 1998, vol 20, p. 2273-2276.

Cardinault N., Cayeux M O. et al. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 2012, vol 10, p.298–304.

Caroll M. The complement system in regulation of adaptative immunity. *Nat Immunol*, 2004, vol 23, p. 981-86.

Casteilla L., Rigoulet M., Pénicaud L. Mitochondrial ROS metabolism : modulation by uncoupling proteins. *IUBMB Life*, vol 52, 2001, p. 181–188.

Césarini J.P (2004). Le sélénium : actualités. John Libbey Eurotext Edition, p 14. *Chemical Toxicology* 33, 1061-1080. *Clin. Exp. Metastasis.*, 9, 13-25. *Complementary & Alternative Medicine*, 1-13.

Cibor D., Domagala-Rodacka R., Rodacki T., Jurczynszyn A., Mach T., Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases : Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*, 2016, vol 22, p.1067-1077.

Cillard J., Cillard P. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Ocl*, 2006, vol 13, n°1, p. 27.

Bourgeois C. les vitamines dans l'industries agroalimentaires. Paris : collection sciences et techniques agroalimentaires, 2003, p. 1-693.

Collins L V. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *Journal of Leukocyte Biology*, 2004, vol 75, n 6, p. 995-1000.

Comhair S A., Erzurum S C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, vol 283, p.246-255.

Crapo JD. Mouse extracellular superoxide dismutase : primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, vol 17, p.393-403.

Cui J., Chen Y., Wang H Y., Wang R F. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014, vol 10, n°11, p. 3270-3285.

Cvek J., Medic-Saric M., Vitalii D., Mornar A., Vedrina-Dragojevic I., Smit Z., Tomic S. The content of essential and toxic elements in Croatian propolis samples and their tinctures. *J Apic Res*, 2008, vol 47, p. 35-45.

Daferera DJ., Ziogas BN., Polissiou MG J. *Agric. Food Chem*, 2000, vol 48, p. 2576-2581.

Deby-Dupont G., Deby C., Lamy M. Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. *Réanimation*, 2002, vol 11, p. 28-39.

De Kesel M., Hautier P (2006). *Vis ta mine. dossier enseignant-festival des sciences .UCL*, p. 1-16.

Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot D (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, p. 114-167.

Delattre J., Durand G., Jardillier JC (2003). Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires Paris : Médecine-sciences Flammarion, p. 59-81.

Droge W. "Free radicals in the physiological control of cell function." *Physiol Rev*, 2002, vol 82, n°1, p. 47-95.

Dubero S., Atlabachew M. Total phenols and antioxydant activities of natural honeys and propolis collected from different geographical regions of ethiopia. *Bull Chem Soc Ethiop*, 2015, vol 29, n°2, p. 163-172.

Eddy A A. Progression in chronic kidney disease. *Adv.Chronic Kidney Dis*, 2005, vol 12, p. 353–365

Ehrnthaller C., Ignatius A., Gebhard F., Huber-lang M. New Insights of an Old Defense System : Structure, Fonction, and Clinical Relevance of the Complement System. *Mol Med*, 2011, vol 17, p. 317-29.

Eming S A., Krieg T., Davidson J M. Inflammation in Wound Repair : Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, vol 127, p. 514–525.

Evans J L. Antioxidants: do they have a role in the treatment of insulin resistance?. *Indian Journal Medical Research*, 2007, vol 125, p. 355–372.

Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *l'actualité chimique*, 2003, p. 108-115.

Sauvager F (2014). La propolis : définition, récolte, propriétés et utilisation, p1-67.

Friedman S. Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006, vol 35, n°3, p. 621-39.

Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O. Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2004, vol 114, p. 1752-1716.

Galila A. et al. Hepatoprotective effect of basil (*Ocimum basilicum* L.) on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *African Journal of Biotechnology*, 2012, vol 11, n°90, p.15702-15711.

Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*, 1999, vol 20, n°19, p. 1657-1666.

Gardan J (2013). Prévention et prise en charge du vieillissement général et sensorial. *Medecine integral*, p. 53-57.

Gardan J (2014). Affections saisonnières et allergies,leur prevention. *Medecine integral*, p. 6-10.

Gardès-Albert M. et al. Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *l'actualité chimique*, 2003, p. 91-96.

Gillery P. Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Ann Biol Clin*, 2006, vol 64, P. 309-14.

Godesky F (2014). Métabolisme de l'acide Arachidonique. *Lyon Sud*, p. 1-50.

Gomes A., Fernandes E., Lima JLFC. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species. *J.Biochem.Biophys.Methods*, 2005, vol 65, p. 45-80.

Gonzalez-Amaro R., Diaz-Gonzalez F., Danchez-Miadrid F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*, 1998, Vol 56, p. 977-88.

Goudable J., Favier A (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 11, p. 115-20.

Guo R., Ward P. Role of c5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*, 2005, vol 23, p. 821-52.

Gutteridge J M., Rowley D A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts. Detection of 'catalytic' iron and anti-oxidant activity in extracellular fluids. *Biochem J*, 1982, vol 206, p. 605-609.

Gutteridge J M., Wilkins S. Copper salt-dependent hydroxyl radical formation. Damage to proteins acting as antioxidants. *Biochim Biophys Acta*, 1983, vol 759, p. 38-41.

Haleng J., Pincemail J., Defraigne J O. et al. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007, vol 62, n°10, p.628-638.

Halliwell B., Gutteridge J M C (2008). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Edition. Oxford University Press.

Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*, 2001, vol 18, p. 685-716.

Han D., Antunes F., Canali R., Rettori D., Cadenas E. Voltage dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *J Biol Chem*, 2003, vol 278, p. 5557–5563.

Harris SG., Padilla J., Koumas L. et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002, vol 23, p. 144-150.

Hennebelle T., Sahpaz S., Bailleul F. Polyphénols végétaux , sources , utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2004, vol 1, p. 3-6.

Henri C. une vie pour les abeilles, rue de l'échiquier, Paris, 2012, p.90.

Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Geloën A., Even P C., Cervera P., Lebouc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 2003, vol 421, n°6919, p. 182-187.

Kadiiska M B., Gladen B C., et al. Biomarkers of oxydative stress study II. Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCL4 poisoning?. *Free radical biology and medicine*, 2005, vol 38, p. 698-710.

Keibel A., Singh V., Sharma MC. Inflammation, Microenvironment, and the Immune System in Cancer Progression. *Curr Pharm Des*, 2009, vol 15, p. 1949-1955.

Kessler Brondolo V K., Maillard M H., Delarive J., Mottet C., Michetti P. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : «Survival kit» pour internistes et généralistes. *RevMed*, 2010, vol 6, p.108-5.

Keystone E C., Ware C F. Tumor Necrosis Factor and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *The Journal of Rheumatology*, 2010, vol 37, p. 27-39.

Khandelwal S., Shukla LJ., Shanker R. Modulation of acute cadmium toxicity by *Embllica officinalis* fruit in rat. *Indian J Exp Biol*, 2002, vol 40, p.564-570.

Khayyal MT., el-Ghazaly MA ., el-Khatib AS. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res*, 1993, vol 19, p. 197–203.

Kim S C., Ferry G D. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients : clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*, 2004, vol 126, p. 1550–60.

Kim S H., Chu H J. et al. NF- κ B Binding Activity and Cyclooxygenase-2 Expression in Persistent CCl₄-Treated Rat Liver Injury. The Korean Academy of Medical Sciences, 2002, vol 17, p. 193-200.

Kindt T., Goldsby R., Osborne B (2008). Activation des leucocytes et migration : processus inflammatoire. Paris : Immunologie, p. 343-350.

Kirkman H N., Rolfo M., Ferraris A M., Gaetani G F. Mechanisms of protection of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry. J Biol Chem, 1999, vol 274, p. 13908-13914.

Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. Toxicologic Pathology, 2002, vol 30, p.620-650.

Koolman J., Rohm KH (2004). Atlas de poche de biochimie. 3^{ème} édition. Médecine Sciences, p. 160-176.

Lams BE., Sousa AR., Rees JP., Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 2000, vol 15, p. 512-516.

Laporte F (2007). Biochimie structurale-Biochimie des lipides. Grenoble : MED@TICE PCEM1, p. 1-15.

Laydyarts P M., Whelan A., Fanger M W. Essentiel en immunologie. Edition Berti, 2000, Vol 107, p. 139-145.

Lawler J M, Demaree S R. "Relationship between NADP-specific isocitrate dehydrogenase and glutathione peroxidase in aging rat skeletal muscle." Mechanisms of Ageing and Development, 2001, vol 122, n°3, p. 291-304.

Lehucher-Michel M P., Lesgards J F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. Stress oxydant et pathologies humaines. La Presse médicale, 2001, vol 30, p.1076-1081.

Leger CL. anti-oxydants d'origine alimentaire : diversité, mode d'action anti-oxydante, interaction. Oléagineux, Corps Gras, lipides, 2006, vol 13, n° 2, p 213-222.

Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. Free Radic Biol Med, 2002, vol 32, p. 790-796.

MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, vol 2, p. 50-60.

MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, vol 7, n 2, p. 55-62.

Magnard P (2014). *La réaction inflammatoire aiguë*. Paris : Copyright.

Manderson A., Botto M., Walport M. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol*, 2004, vol 22, p. 431-56.

Manfred et nicole moll (2005). *Précis des risques alimentaires*. paris: TEC et DOC, p. 154-156.

Martin M C., Seller M. *Actifs et additifs en cosmétologie*. lavoisier, 1992, p. 112.

Martínez-Cayueta M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 1995, vol 77, p. 147-161.

Mengual R (2012). *Métabolisme des Eicosanoïdes*. Alistair Baber, p. 1-11.

Mohammedi Z (2005), *Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et falvonoides de quelques plantes de la région du Tlemcen*, Thèse de magistère, Université-Abou Bakr Belkaid-Telemcen.

Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J J. The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS. *Brain Sci*, 2016, vol 6, p.1-14.

Molfino NA. Drugs in clinical development for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2005, vol 72, p. 105-112.

Molfino NA., Jeffery PK. Chronic obstructive pulmonary disease : Histopathology, inflammation and potentiel therapies. *Pul Pharm Therap*, 2006.

Moran G., Folch H. Recurrent airway obstruction in horses—an allergic inflammation : a review. *Veterinarni Medicina*, 2011, vol 56, n 1, p. 1–13.

Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, vol 23, p. 368-370.

Mookerjee B K., Lee T P., Logue G P., Lippes H A., Middleton E. The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. *Prog Clin Biol Res*, 1986, vol 213, p.511-520.

Nancy J., Linford., chriner S L., Peter E., Rabinovitch1 S. Oxidative Damage and Aging: Spotlight on Mitochondria .Cancer Res, 2006, vol 66, p. 2497-2499.

Namgoong SY., Son K H., Chang HW., Kang SS., Kim HP. Effects of naturallyoccurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. Life Sci, 1994, vol 54, p. 313-320.

Nathan C. Points of control in inflammation. Nature, 2002, vol 420, p. 846-852.

Negri G., Marcucci M C., Salatino A M., Salatino L F. Comb and propolis waxes from Brazil (states of Sao Paulo and Panama). J Braz 1, 2000, p. 5453-457.

Nicolas N Y ., Leopold T N. et al. Antiradical activity and polyphenol content of ethanolic extracts of Propolis. International Journal of Biosciences, 2012, vol 2, n°4, p. 56-63.

Nicholson JP., Wolmarans MR., Park GR. The role of albumin in critieal illness. Br J Anaesth, 2002, vol 85, p. 599-610.

Niki L., Reynaert S W., Aesif T., McGovern., Amy Brown., Emiel., Wouters F M., Charles., G., Yvonne I., Janssen-Heininger M W. Catalase Overexpression Fails to Attenuate Allergic Airways Disease in the Mouse. The Journal of Immunology, 2007, vol 178, p. 3814-3821.

Nourshargh Sussan, Fritz Krombach, and ElisabettaDejana. The role of JAM-A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. Journal of Leukocyte Biology, 2006, vol 80, p. 714-718.

Opara E S. Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. J of the Royal Soc for the promotion of Health, 2002, vol 122, p. 28-34.

Penagini F., Dilillo D., Borsani B., Cococcioni L., Galli E., Bedogni G., Zuin G., Zuccotti G V. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease : From Etiology to Treatment. A Systematic Review. Nutrients, 2016, vol 334, p. 1-27.

Pereira P. et al. Comparison of Antioxidant Activity in Extracts of Myrtus communis L. Obtained by SFE vs. Solvent Extraction. Journal of Environmental Science and Engineering, 2012, p. 115-120.

Percie P., Cardinault N (2013). Interaction entre la propolis de peuplier et les Mécanismes de détoxification de l'organisme. paris : AMPP 37 Quai de Grenelle 75015, Tiss santé 78, p. 5-6.

Petersen Shay K., Moreau RF., Smith EJ., Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo?. Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life*, 2008, vol 60, p. 362-367.

Philippe JM (2007). *Le guide de l'apiculteur*. France : Aix-en-Provence, p. 221.

Picklo T. Vitamin E and vitamin C do not reduce insulin sensitivity but inhibit mitochondrial protein expression in exercising obese rats. *Appl Physiol Nutr*, 2016, vol 40, n°4, p. 343–352.

Pierre-Jean G., Virally M., Mauvais-Jarvis F., Martinez M., Kévorkian J P., Warnet A. Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2000, vol 12, n°10, p. 658-63.

Pierre M., *Physiopathologie de l'inflammation*. *Revue du praticien*, 2003, vol 53, p. 1-6.

Pineda M., Dooley M.P (2003). *Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction*. Iowa : 25^{ème} Edition State University Press, p. 141-163.

Pincemail J., LeGoff C., Charlier C. et al. Evaluation biologique du stress oxydant Application en routine clinique. *Nutrition & Endocrinologie*, 2009, p.16-31.

Pincemail J., Limet R. Stress oxydant et transmission cellulaire: implication dans le développement du cancer. *MED ISPHERE*, 2001, p.1-4.

Pincemail J., Meurisse M. et al. Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 1999, vol 4, n°4.

Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne JO. Mesure et utilisation des antioxydants en médecine humaine. *MED ISPHERE*, 1998.

Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters. *Vet Res Commun*, 2005, vol 29, p. 281-286.

Précourt L P. Rôles et régulation des enzymes antioxydantes paraoxonases au niveau intestinal et implication dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Thèse de Doctorat en nutrition : Université Montréal, 2011.

Pop-Busui R., Sima A, et al. "Diabetic neuropathy and oxidative stress." *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, vol 22, p. 257-73.

Popova M., Bonkova V., Chimov A., Sileva M. A scientific note on the high toxicity of propolis that comes from Myroxylan balsamum trees. *Apidologie*, 2002, vol 33, p. 87-88.

Powers S., Jackson M. "Exercise-induced oxidative stress : cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 2008, vol 88, p.1243-1276.

Purdue P E., Lazarow P B. Targeting of human catalase to peroxisomes is dependent upon a novel COOH-terminal peroxisomal targeting sequence. *The Journal of Cell Biology*, 1996, vol 134, p. 849-862.

Pretolani M., Vargaftig B. Rôle du PAF-acéther dans les réactions inflammatoires et allergiques. *médecine/sciences*, 1987, Vol 3, p.508-514.

Qian W L., Khan Z., Watson D G., Fearnley J. Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2008, vol 21, n°1, p. 78-83.

Radi R., Turrens J F., Chang L Y., Bush K M., Crapo J D., Freeman B A. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*, 1991, vol 266, p. 22028-22034.

Rahman I., Adcock I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 2006, vol 28, p.219-242.

Ramos AFN., Miranda JL. Propolis: a review of its antiinflammatory and healing actions. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2007, vol 13, p. 697–710.

Rangé H., Dagorne C. Diabète et maladies parodontales. *AOS*, 2014, vol 267, p. 27-34.

Ribeiro M A., Bernardo-Gil M G. et al. study of antioxidant activity in supercritical residues. *Journal of Supercritical Fluids*, 2001, p. 51-60.

Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 2010, vol 11, p. 785-797.

Rigalleau V., Lang J., Gin H. Etiologie et physiopathologie du diabète de type2. *Endocrinologie-Nutrition*, 2007, p. 65-79.

Rock E (2001). Bases théorique du stress oxydant et mécanismes d'action des antioxydants. Saint Genès Champanelle: Centre de Recherche en Nutrition Humaine, p. 2-22.

Rousselet M C., Vignaud J M., Hofman P., Chatelet F P. Inflammation et pathologie inflammatoire. AFECAP, 2005, p. 1-57.

Sachdev S., Davies K J A. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. Free Radical Biology & Medicine, 2008, vol 44, p. 215–223.

Sagai M., Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress. Medical Gas Research, 2011, vol 1, p. 29.

Salvayer A N., Salvayer R. Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : Implication en physiopathologie vasculaire. OCL, 2005, vol 12, n° 5-6, p. 433-438.

Sanchez-Escalante A., Djenane D., Torrescano G., Beltran J A., Beltran J A., Roncales P.

Antioxidant action of borage, rosemary, oregano and ascorbic acid in beef patties packaged in modified atmosphere. J. Food Sci, 2003, vol 68, p. 339-344.

Scalbert A., Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. Journal of Nutrition, 2000, vol 130, p. 2073-2085.

Schoepfer A., Temperli R. Que savoir des maladies inflammatoires du tube digestif?. Swiss Medical Forum, 2015, vol 15, p. 898-902.

Sen CK. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: Introduction. Med Sci Sports Exer, 2001, vol 33, p. 68-370.

Serhan C N., Ward P A., Gilroy D W. Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, 2010, p. 2-3.

Shao M X., Nakanaga T., Nadel JA. Cigarette smoke induces MUC5AC mucin over production via tumor necrosis factor- α converting enzyme in human airway epithelial (NCI-H292) cells. Am J Physiol, 2004, vol 287, p. 420-427.

Stentz F.B., Umpierrez G.E., Cuervo R., Kitabchi A E. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes, 2004, vol 53, n°8, p. 2079-286.

Suzuki K., Ito Y., Ochiai J., Kusuhara Y., Hashimoto S., Tokudome S., Kojima M., Wakai K.,

Tato Rocha RE., Cardenas V E., Herrero H E. Selenium : the physiopathological and clinical implications. An.Med Interna, 1994, vol 11, p. 457-463.

Tezel G. Oxydative stress in glaucomatos neurodegeneration : Mechanism and consequence. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2006, vol 25, p. 490-513.

Thérond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A., Conti M., Legrand A. Biomarkers of oxidative stress : an analytical approach. *Curr Opin Nutr Metab Care* 3, 2000, n°5, p. 373-384.

Thompson M A., Trujillo M J. Advances in the treatment of type 2 diabetes : impact of dulaglutide. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* , 2016, vol 9, p. 125–136.

Trenzado C., Hidalgo C M. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in sturgeon *Acipenser naccarii* and trout *Oncorhynchus mykiss*. A comparative study. *Aquaculture*, 2006, vol 254, p. 758–767.

Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*, 2003, vol 552, p. 335–344.

Toyoshima H., Tamakoshi K., Watanabe Y., Hayakawa N., Maruta M., Watanabe M., Kato K., Ohta Y., Tamakoshi A. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2003, vol 4, n°3, p. 259-266.

Urakawa H., Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E C., Murashima S., Morioka K., Maruyama N., Kitagawa N., Tanaka T., Hori Y., Nakatani K., Yano Y., Adachi Y. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol 88,n°10, p. 4673-4676.

Vainshtein. et al. Three-dimensional structure of catalase from *Penicillium vitale* at. 2.0 Å resolution. *J Mol Biol*, 1986, vol 18, p. 49-61.

Valko M., Leibfritz D., MoncolJ., Cronin M T., Mazur M., Telser J. "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease". *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, vol 39, n°1, p. 44-84.

Valko M., Rhodes C J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, vol 160, p. 1-40.

Vasconcelos SML., Goulart MOF., Moura JBF., Manfredini V., Benfato M., Kubota LT. Espécies reactivas de oxigénio et de nitrogénio, antioxydants, marcadores de dano oxidative em sangue humano : principais métodos analiticoa parasua determinação. *Quim Nova*, 2007, vol 30, n°5, p. 1323-38.

Vertuani S., Angusti A., Manfredini S. The antioxidants and pro-oxidants network : an overview. *Curr Pharm Des*, 2004, vol 10, p. 1677-1694.

Vincent A M., Russell J W. et al."Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy". *Endocr Rev*, 2004, vol 25, p. 612-28.

Walport M. Advance in immunology : complement (first of two parts). *N Engl J Med*, 2001, vol 344, p. 1058-66.

Weill B., Batteux F., Dhainaut J (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Paris : Eds, p. 12-23.

Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T., Capeillère-Blandin C., Nguyen A T., Canteloup S., Dayer J M., Jungers P., Drüeke T., Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *The Journal of Immunology*,1998, vol 161, n°5, p. 2524-2532.

Wolters M., Hermann S., Golf S., Katz N., Hahn A. Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. *Eur J Clin Nutr*, 2005, vol 24.

Wu Y., Antony S., Meitzler J L., Doroshov J H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation associated cancers. *Cancer Lett*, 2015, vol 345, n°2,p. 164-173.

Xiao C., Ghosh S. NF-KB, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses. *Adv Exp Med Biol*, 2005, vol 560, p. 41-5.

Ye-Shih Ho., Ye Xiong., Wanchao Ma., Abraham. Spector,Dorothy,S. Ho. Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury.*J of biological chemistry*, 2004, vol 279, p. 32804-32812.

Yohan R. Antioxydants naturels végétaux. *ocl*, 2004, vol 11, n°6, p. 419-424.

Zhang L., Lin X. Covalent modification of glassy carbon electrode with glutamic acid for simultaneous determination of uric acid and ascorbic acid. *Analyst*, 2001, vol 126, p.367-370.

*Références
bibliographiques*

DEBBACHE Amel DELILECHE Samira	<i>Stress oxydant et maladies inflammatoires</i>	<i>Date de soutenance :</i> <i>Le : 03/06/2016</i>
<p>Résumé</p> <p>Les fondements biochimiques du stress oxydant reposent sur la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de leur réactivité pour de nombreux composants cellulaires. La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers processus physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable. Cette production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. On parle alors de stress oxydant à l'origine bien souvent d'altérations moléculaires participant à la physiopathologie de nombreux processus pathologiquesy compris le dysfonctionnement de la réponse inflammatoire, ce qui favorise le développement et la progression de plusieurs maladies chroniques communes, par exemple l'asthme, les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer. Les plantes constituent une source potentielle de molécules naturelles bioactives. Elles font l'objet d'études scientifiques rigoureuses pour leur éventuelle utilisation pour la protection contre le stress oxydant et le traitement des maladies inflammatoires.</p> <p>Mots clés : Inflammation, les antioxydants, stress oxydatif, les maladies inflammatoires chroniques.</p>		
<p>Abstract</p> <p>The biochemical basis of oxidative stress is based on the excessive production of reactive oxygen species and their reactivity for many cellular components. The discovery of the radical chemical species present in the body normally has revolutionized our understanding of biological mechanisms. Various physiological processes produce these free radicals, as they are useful for the organism at reasonable dose. This production can become excessive or result from exogenous toxic phenomena, thus the body will have to protect themselves from these excesses by various antioxidant systems. It is called oxidative stress causing often many molecular alterations involved in the pathophysiology of many disease processes including the dysfunction of the inflammatory response, which promotes the development and progression of many common chronic diseases such as asthma, cardiovascular diseases, diabetes and cancer. The plants are a potential source of natural bioactive molecules. They are the subject of many scientific studies for their potential use to protect against oxidative stress and the treatment of inflammatory diseases.</p> <p>Key words: Inflammation, antioxidants, oxidative stress, chronic inflammatory diseases.</p>		
<p style="text-align: right;">ملخص</p> <p>إن أساس الكيمياء الحيوية يستند على الإفراط في الأوكسدة وإنتاج الأنواع الأوكسجينية النشطة وتفاعلها مع العديد من المكونات الخلوية. إن اكتشاف الأنواع الكيميائية الجذرية الموجودة في الجسم بشكل طبيعي قد غير فهمنا للآليات البيولوجية، هذه الجذور الحرة التي تنتج عن طريق مختلف الآليات الفسيولوجية تستعمل من طرف الجسم بكميات معقولة، لكن هذا الإنتاج يمكن أن يصبح مفرطاً أو ناتج عن الظواهر الخارجية السامة ويجب على الجسم حينئذ توفير الحماية بمختلف النظم المضادة للأوكسدة. ويمكن القول إن الأوكسدة في كثير من الأحيان هي التلف الجزيئي الذي ينجم عنه تغير في الفسيولوجيا المرضية للعديد من الأمراض و الاختلال الوظيفي في الاستجابة الالتهابية، وبالتالي تحفز تطور و تقدم العديد من الأمراض المزمنة الشائعة مثل الربو وأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري والسرطان. تعتبر النباتات مصدراً محتملاً للجزيئات الحيوية النشطة الطبيعية حيث تخضع لدراسات علمية دقيقة لإمكانية استخدامها للحماية من الإجهاد التأكسدي وعلاجاً لأمراض الالتهابية.</p> <p style="text-align: right;">الكلمات المفتاحية : الالتهاب، مضادات الأوكسدة، الإجهاد التأكسدي، الأمراض الالتهابية المزمنة.</p>		
<p><i>Encadreur : OUMEDDOUR Abdelkader.</i></p>		

1. Les espèces réactives dans la cellule

L'oxygène est vital au bon fonctionnement cellulaire car il permet la formation d'énergie utilisable par la cellule. Pour autant il n'en reste pas moins dangereux dans la mesure où il est source de nombreuses espèces réactives dérivées de l'oxygène ou *reactive oxygen species* (ROS) (Powers et Jackson 2008). Ce sont des produits d'oxydation métabolisme et leur production peuvent être stimulées par un rayonnement et agents xénobiotiques ou chimiques (Roesler., 2011). Pour comprendre cette réactivité importante, il faut se pencher sur la structure électronique de ces molécules en effet la plupart d'entre elles sont des radicaux libres, à savoir qu'elles possèdent sur leur couche externe un ou plusieurs électrons non appariés (*radical*) et capable d'exister seules en tant que telle libre, selon la définition Mandelker (2008). Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant spontanément des électrons à d'autres molécules on retrouve bien le caractère oxydant qui consiste à prendre des électrons à une espèce réductrice qui, elle, en donne. *In vivo*, il peut produire, en cascade, à partir de l'anion superoxyde, des espèces activées oxydantes (radicalaires et non radicalaires) responsables de lésions cellulaires et tissulaires (Deby-Dupont *et al.*, 2002). En outre il existe également des espèces non radicalaires ayant tout de même une réactivité accrue, caractère oxydant, et qui peuvent donner après une réaction chimique des radicaux libres c'est le cas du peroxyde d'hydrogène H₂O₂, de l'oxygène singulet ¹O₂ et peroxynitrite NO₃⁻ (tableau 1) (Powers et Jackson 2008).

Tableau 1: Les espèces réactives de l'oxygène (Yohan., 2004).

Radicaux libres:	Espèces à l'origine de radicaux libres:
- O ₂ ^{•-} : radical anion superoxyde.	- ¹ O ₂ : oxygène singulet.
- OH [•] : radical hydroxyle .	-H ₂ O ₂ : peroxyde d'hydrogène.
- RO ₂ [•] : radical peroxyde.	-ROOH: hydroperoxyde.
- RO [•] : radical alcoxyle	
-HO ₂ [•] : radical hydroperoxyde.	

1.1. La toxicité de l'oxygène

Un aspect important de la toxicité d'O₂ se situe dans sa capacité à entretenir les réactions radicalaires. Lorsqu'une molécule passe à l'état radicalaire, la recombinaison des radicaux (dimérisation) arrête la réaction, mais la présence ubiquitaire d'O₂ empêche cette recombinaison. Le radical formé réagit avec l'O₂ pour produire de nouveaux radicaux et déclencher une réaction en

chaîne (Deby-Dupont *et al.*, 2002). Deby-Dupont *et al.* (2002) nous expliquent que chez l'homme sain, l'exposition à 100% d'O₂ à la pression atmosphérique provoque une situation d'hyperoxie et peut provoquer de graves lésions:

-Après 10 heures d'exposition, une trachéo-bronchite (réversible rapidement) apparaît.

-Après 24 heures d'exposition, un syndrome de détresse respiratoire aiguë se met en place.

-Après 24 à 48 heures d'exposition, on trouve une concentration élevée en albumine dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire ce qui signifie que la barrière alvéolo-capillaire est détériorée, signant une atteinte de l'endothélium capillaire.

-Enfin, des dégâts pulmonaires étendus sont visibles en 4 à 6 jours d'exposition. Les auteurs s'accordent sur le fait que la toxicité de l'oxygène est majoritairement liée à la production des ROS à des concentrations qui dépassent les capacités antioxydants de l'organisme. Ces ROS causent des dommages *in situ* et réagissent avec les cellules puis déclenchent une réaction inflammatoire avec production de médiateurs.

1.2. Le stress oxydant

C'est un déséquilibre de la balance entre la production des ROS et les systèmes de défenses antioxydants, en faveur des premières (Trenzado *et al.*, 2005). Notre mode de vie (le paraquat et la fumée de cigarette, alcoolisme (Roesler., 2011), obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des ROS dans notre organisme. Le stress oxydatif a été associée au développement des maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, les maladies de cœur et la dégénérescence neuronale, comme dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'être impliqué dans le vieillissement (Roesler., 2011), Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant chez un individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les ROS au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides.

1.3. les dommages biologiques du stress oxydant

1.3.1. Oxydation des protéines

Les modifications de conformations de protéines peuvent entraîner une augmentation de l'agrégation, la fragmentation, la distorsion de la structure primaire secondaire et tertiaire, la susceptibilité à la protéolyse, et une diminution de la fonction normale (Çakatay., 2005) par les ROS qui provoque l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (Levine., 2002). Via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. Les réactions

d'oxydation de protéines peuvent être classées en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique.

De telles modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées et deviennent généralement plus sensibles à l'action des protéases et sont donc éliminées (Levine., 2002). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui, après oxydation, deviennent inactives et beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Sen., 2001).

1.3.2. Oxydation de l'ADN

Les ROS ont une grande affinité de réaction avec certaines bases constitutives de l'ADN. La guanine est ainsi facilement transformée en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) par diverses sources de production des ROS; agents chimiques carcinogènes, radiations ionisantes, rayonnements ultraviolets (figure 1) (Pincemail *et al.*, 2001). La 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine est normalement éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN qui peuvent, elles aussi, être victimes de l'action des radicaux libres. Si ces systèmes de protection sont débordés ou défectueux, les altérations du matériel génétique s'accumuleront au sein de l'ADN représentant ainsi la première étape impliquée dans la mutagenèse, la carcinogenèse et le vieillissement (Lehucher-Michel *et al.*, 2001; Favier., 2003; Valko *et al.*, 2006). Les radicaux libres et en particulier OH (radical hydroxyle), peuvent s'attaquer à l'ADN. Ils réagissent avec les nucléotides. Ils peuvent mener, par exemple, à des modifications des bases azotées, à la fragmentation de l'ADN, à des ruptures de brins ou à des pontages entre des bases (Kadiiska., Gladen. *et al.*, 2005).

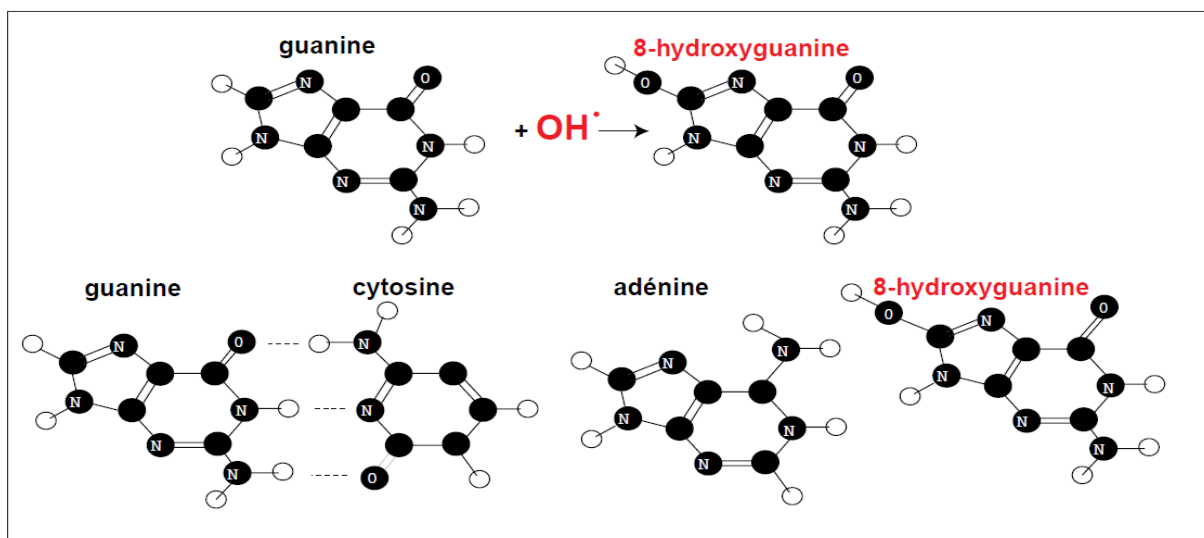


Figure 1 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine, base constitutive de l'ADN (Pincemail *et al.*, 1999).

1.3.3. L'oxydation des lipides

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée des ROS en raison de leurs hydrogènes bis allyliques facilement oxydables. Comme ces derniers sont les lipides majeurs des membranes cellulaires et des lipoprotéines, on comprend leurs vulnérabilités particulières. Les produits d'oxydation formés peuvent participer en tant que second messenger à la régulation de fonctions métaboliques, de l'expression des gènes et de la prolifération cellulaire (Beckman et Ames., 1998; Lehucher-Michel., 2001). La peroxydation des acides gras insaturés dans les membranes biologiques conduit à la diminution de la fluidité de la membrane et la rupture de l'intégrité et de la fonction membranaire. Un tel effet de peroxydation est impliqué dans les changements de pathologies sérieux dans le foie résultant en hépatotoxicité (Galilaet *al.*, 2012), modification de l'activité des enzymes et des récepteurs membranaires, libération du matériel à partir du compartiment subcellulaire (figure 3) (Beckman et Ames., 1998; Lehucher-Michel., 2001). La peroxydation lipidique, se déroule en trois phases suivantes (figure 2) :

a) L'initiation

L'attaque par un radical $\text{OH}\cdot$ du groupement méthylène présent entre deux doubles liaisons d'acide gras polyinsaturés produit un radical carboné $\text{R}\cdot$ ($\text{OH}\cdot$ enlève un atome d'hydrogène du CH_2 puis les doubles liaisons subissent un réarrangement moléculaire conduisant à la formation de diènes conjugués), en présence d' O_2 le radical carboné est transformé en radical peroxy $\text{RO}_2\cdot$ (Martínez-Cayuela., 1995).

b) La propagation

Le radical $\text{RO}_2\cdot$ enlève un hydrogène à un nouvel AGPI voisin qui à son tour produira un radical $\text{R}\cdot$ puis un radical $\text{RO}_2\cdot$, une réaction en chaîne s'installe. En présence de métaux de transitions, les hydroperoxydes formés peuvent subir un clivage au niveau des liaisons C-C pour donner naissance à divers produits de décompositions; le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal représentant les produits les plus toxiques de la peroxydation lipidique (Martínez-Caqueta., 1995 ; Lehucher-Michel., 2001).

c) La terminaison

Cette phase consiste à former des composés stables issus de la rencontre entre deux espèces radicalaires ou le plus souvent par la réaction d'un radical avec une molécule antioxydante dite 'briseur de chaîne' (Khohen et Nyska., 2002).

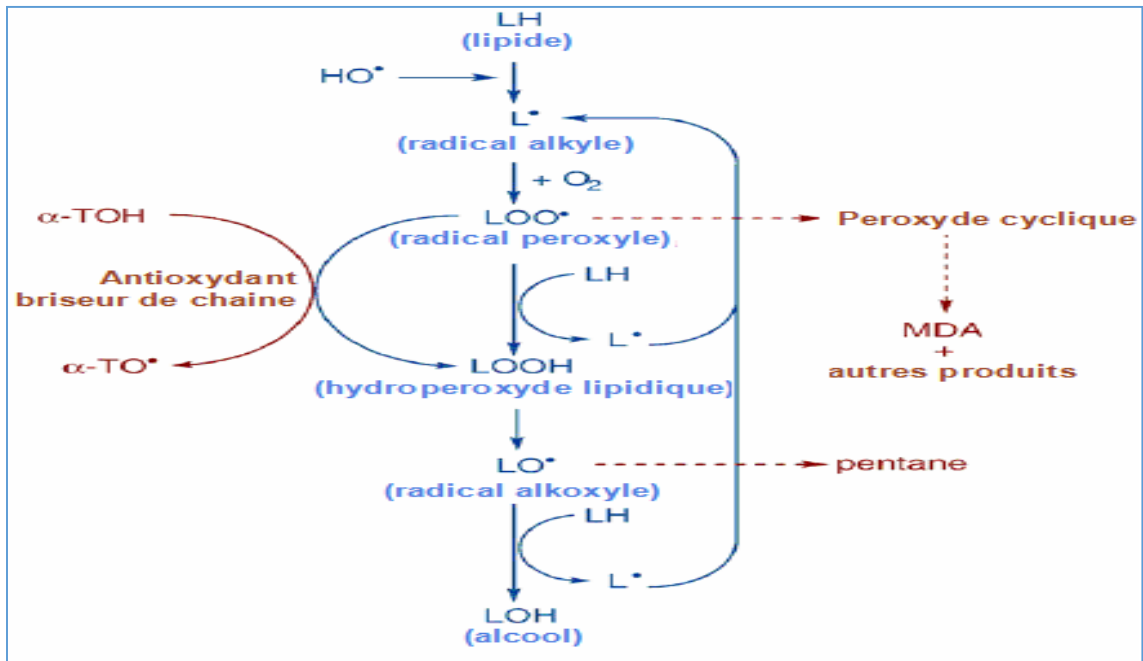


Figure 2 : Les trois étapes de la peroxydation lipidique (Sachdev et Davies., 2008).

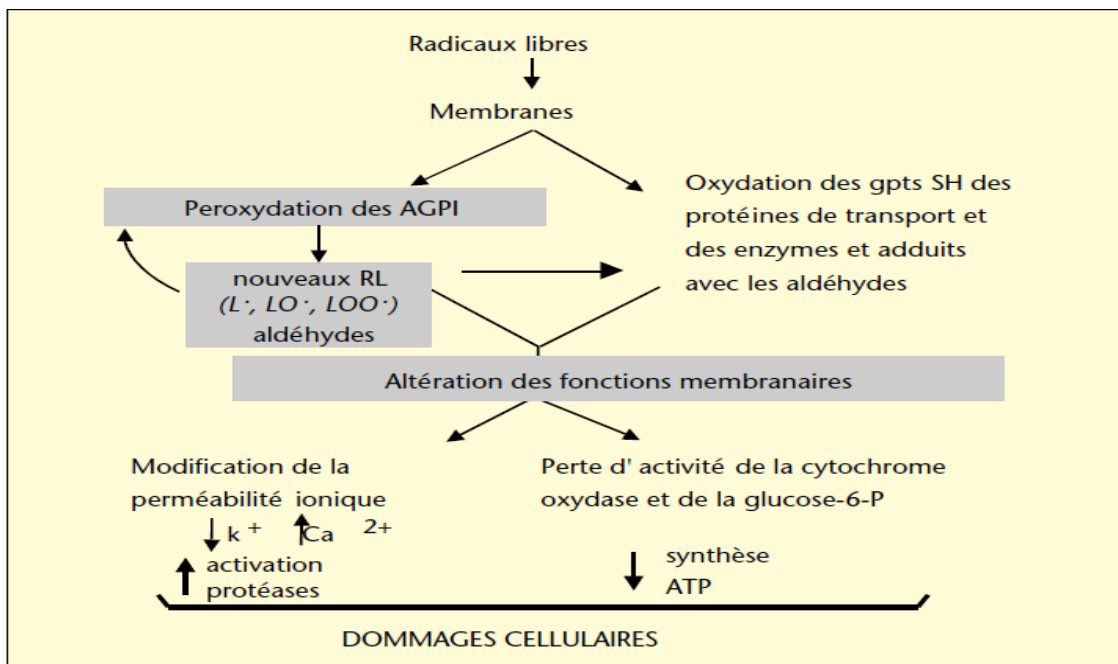


Figure 3 : Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique (Cillard *et al.*, 2006).

2. Les radicaux libres

2.1. Définitions des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécules, atomes ou ions) dont la couche périphérique contient un électron non couplé (électron dit célibataire)(Camara *et al.*, 2006). La

présence d'un électron célibataire confère souvent à ces molécules une grande instabilité, elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés dans des processus le plus souvent non spécifiques, et que, donc, leur durée de vie en solution est très courte (Halliwell., 1993). Ce caractère chimique rend les radicaux libres fortement réactifs. La réactivité varie d'un radical libre à un autre et dépend de l'environnement où ils sont présents. Les dérivés réactifs de l'oxygène sont pour la plupart des radicaux chimiques dérivés de l'oxygène.

2.2. Origine des radicaux libres

Ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose. Toutefois, au contact entre l'oxygène et certaines protéines du système de la respiration, une production d'anions superoxydes se produit lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (Mohammedi., 2005).

La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle OH en présence de cations métalliques tels que Fe^{2+} (Gardès-Albert *et al.*, 2003). Des sources importantes de radicaux libres sont les mécanismes de cycles redox que produit dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones. Ce cycle redox a lieu soit spontanément, soit surtout lors de l'oxydation de ces composés au niveau du cytochrome (Mohammedi., 2005). Les ROS peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l' O_2 et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ROS (Barouki., 2006).

L'ingestion d'alcool est suivie de la formation de radicaux libres selon divers mécanismes, également des antibiotiques, des anticancéreux L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres dans l'organisme (figure 4) (Mohammedi., 2005).

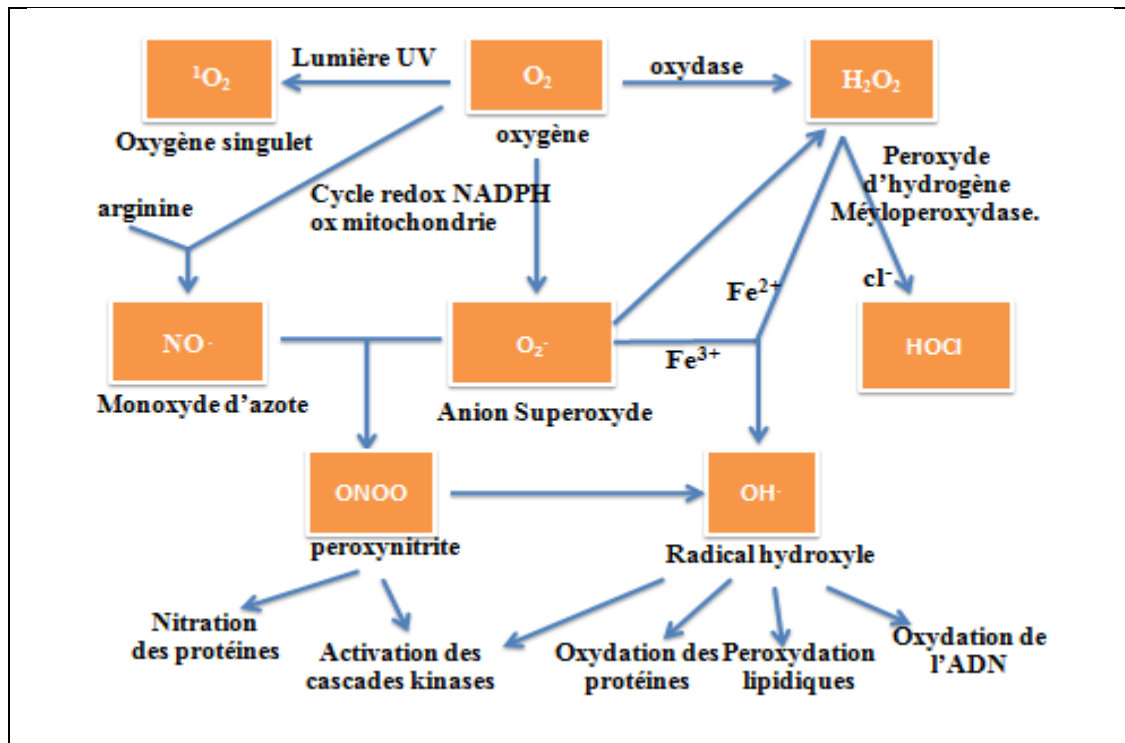


Figure4 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier., 2003).

2.3. Nature des radicaux libres

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Favier., 2003). Du point de vue de la terminologie, il est souvent fait mention d'espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces incluent non seulement des radicaux libres dérivés de l'oxygène anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), radical hydroxyle ($\cdot OH$), radical hydroperoxyde ($HO_2\cdot$), radical peroxyde ($RO_2\cdot$), radical alcoxyde ($RO\cdot$), mais d'autres espèces non radicalaires dérivées de l'oxygène le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), acide hypochloreux ($HOCl$), Ozone (O_3), Oxygène singulet (1O_2), peroxyde d'azote ($ONOO^-$) (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003), qui ne sont pas réactives mais peuvent être des précurseurs de radicaux (Favier., 2003). Par ailleurs, tous les radicaux libres ne sont pas des dérivés de l'oxygène, par exemple le monoxyde d'azote ($\cdot NO$) est un radical libre dérivé de l'azote (Bonfont-rousselot *et al.*, 2003). Il ne faut pas penser que tous les radicaux d'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde comme le monoxyde d'azote

ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives (Favier., 2003; Bouhadjra., 2011).

2.4. Devenir des radicaux libres

Les radicaux libres—oxygénés ou non —formés à partir des chaînes grasses se stabilisent selon plusieurs mécanismes.

La migration des doubles liaisons avec changement de configuration :

-La rupture de la chaîne avec création d'un nouveau radical.

-Le transfert de l'électron célibataire à une autre molécule; comme on l'avait vu initier une réaction en chaîne, il ne s'agit pas de piégeage de radical par une molécule capable de capter très facilement un électron célibataire et là c'est le rôle des antioxydants anti radicalaires comme la vitamine E (alpha-tocophérol) les gallates de propyle; les polyphénols ainsi que les flavonoïdes les diterpènes et les stérols.

-La création de terminaison par dimérisation ou contact avec autre radical fournit nécessairement des espèces nouvelles (Martin *et al.*, 1992).

1. Les systèmes pro oxydants

Dans les cellules eucaryotes, la réduction de l'oxygène en eau demeure incomplète et aboutit à la production mitochondriale d'anion superoxyde, faisant de l'organite la source première de radicaux (Casteilla., 2001; Turrens., 2003). Une fois produit, ce superoxyde est convertit en H_2O_2 , à la fois dans la matrice, où il est rapidement dismuté, et dans l'espace inter-membranaire, à partir duquel il peut rejoindre le cytoplasme via des canaux voltages-dépendants (Han *et al.*, 2003).

En effet, compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire mitochondriales (où 85% de l' O_2 sont métabolisés) la fuite des électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire des ROS devançant les autres sources telles que la NADPH oxydase membranaire (Gomes *et al.*, 2005). En faible concentration, les ROS ne sont pas toxiques et sont essentielles à la vie cellulaire en intervenant positivement dans plusieurs processus physiologiques telles que la signalisation cellulaire, la régulation cellulaire, la régulation de la réponse immunitaire et la défense contre les agents infectieux (Gomes *et al.*, 2005; Tezel G., 2006; Valko *et al.*, 2007).

1.1. Le fer

Le fer possède deux degrés d'oxydation : Fe^{2+} et Fe^{3+} qui lui permet d'accepter ou de donner des électrons. La réaction des sels de Fe^{2+} avec l'eau oxygénée, connue sous le nom de réaction de fenton, conduit au Fe^{3+} et au radical hydroxyle (HO) très réactif. Le fer hydrolyse aussi les hydroperoxydes lipidiques en radicaux alcoxy H hydroxy qui sont des initiateurs principaux de la peroxydation des lipides. Les métaux de transition peuvent agir comme des peroxydant dans les aliments, particulièrement dans les huiles et les graisses, dans le système digestif, et après absorption dans les tissus. Leur action est surtout importants dans les aliments et le système digestif car ils sont absorbés et presque complètement liés aux protéines et aux enzymes (Manfred., 2005).

1.2. Le cuivre

A concentration physiologique, le cuivre est un cofacteur d'enzymes antioxydantes (Rock., 2001). Comme la SOD, le cytochrome C oxydase, la dopamine β -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'ROS (réactions de Fenton) et peut lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau (Haleng., 2007).

1.3. Le zinc

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD (Haleng., 2007). La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre (Mezzetti *et al.*, 1998). Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg (Haleng., 2007).

1.4. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

La consommation d'huiles végétales riches en AGPI a augmenté ces dernières décennies car les graisses saturées étaient synonymes de facteurs de risques. Mais les AGPI sont particulièrement sensibles à l'attaque par les radicaux libres et l'on se tourne vers le acides oméga-3 considérés comme bénéfiques et ajoutés dans des formulations d'aliments dans certains pays (Manfred., 2005).

2. Les systèmes antioxydants

Lorsqu'une substance biologique (qui peut être un aliment ou une boisson) se trouve au contact de l'oxygène de l'air, elle peut réagir plus ou moins rapidement avec lui, les vitesses de réactions dépendant d'un certain nombre de facteurs comme le temps, la température, l'agitation, la nature des composés en présence (Manfred., 2005). Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques (Ribeiro., 2001). Les antioxydants jouent un rôle majeur dans la protection contre les dommages oxydatifs moléculaire (Evans., 2007). réagissant avec une connexion des radicaux, en neutralisant ou réduisant leurs effets néfastes dans le corps (Pereira P *et al.*, 2012), et le maintien d'un niveau non cytotoxique des ROS. Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Berger., 2006). Les cellules utilisent de nombreuses stratégies anti-oxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leurs niveaux d'espèces réactives de l'oxygène. La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire. Les défenses antioxydantes de notre organisme peuvent se diviser en systèmes enzymatiques et systèmes non enzymatiques (Goudable et Favier., 1997).

2.1. Sources naturelles d'antioxydants

Il est bien évident qu'une alimentation saine et équilibrée assure un apport considérable d'antioxydants naturels pour le bon fonctionnement de l'organisme humain, surtout lors de la consommation de fruits, de végétaux, de céréales, de la viande et du poisson. Ils existent d'autres sources de composés antioxydants bien intéressantes, dont l'application peut s'étendre à des domaines comme la pharmacologie, la microbiologie médicale et clinique, la phytopathologie et la conservation des aliments (Daferera *et al.*, 2000).

2.2. Les différentes localisations cellulaires des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en molécules liposolubles ou hydrosolubles selon leurs caractéristiques physico-chimiques, ils auront une localisation cellulaire préférentielle les membranes cellulaires pour les substances liposolubles et le cytosol et/ou le milieu extracellulaire pour les substances hydrosolubles. Ils seront particulièrement efficaces sur les radicaux libres présents dans chaque type de milieu, respectivement (figure 5) (Opara., 2002).

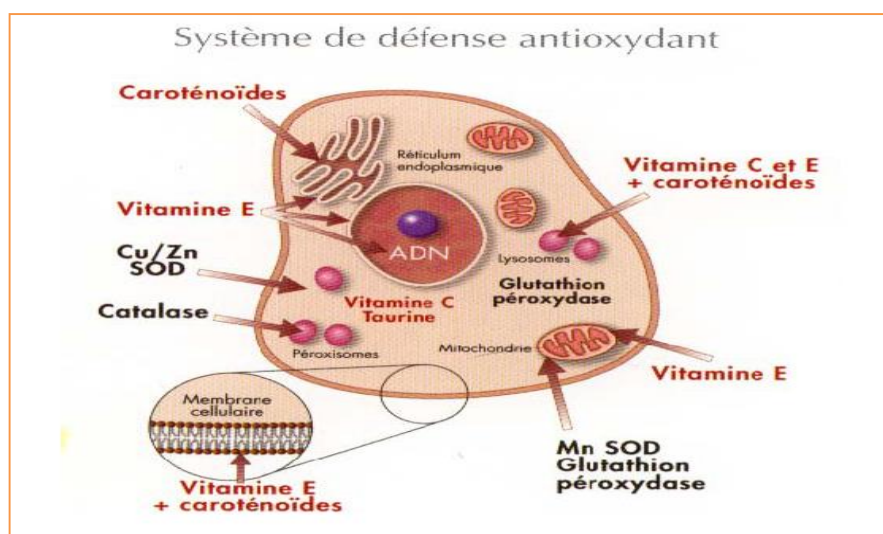
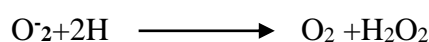


Figure 5 : Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes anti oxydantes (en noire) (Opara., 2002).

2.3. Le système antioxydant enzymatique

2.3.1. Les super oxydes dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) est une métalloprotéine qui catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène (Valko *et al.*, 2007). Composés stables moins toxiques (Comhair et Erzurum., 2002) selon la réaction suivante:

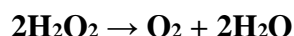


Ces enzymes accélèrent la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du superoxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci est un composé oxydant mais peut être ultérieurement catabolisé par la catalase et les glutathion peroxydases. Chez les mammifères, on distingue dans cette famille trois iso-enzymes qui catalysent la même réaction mais diffèrent selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer la SOD à cuivre-zinc présent dans le cytoplasme (Cu-Zn SOD), la SOD à manganèse (Mn SOD) présent dans les mitochondries, et une SOD extracellulaire c'est une SOD à cuivre zinc (Crapo., 1997).

Grâce à l'intervention du super-oxyde dismutase (SOD), l'anion superoxyde va aboutir à la formation de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . L'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène activent plusieurs voies de signalisation et jouent un rôle crucial lors de l'inflammation et dans le précieux équilibre entre croissance, sénescence et apoptose cellulaire (Barouki., 2006).

2.3.2. La Catalase

La Catalase est une enzyme responsable de la détoxification du peroxyde d'hydrogène produit dans les conditions physiologiques (Niki *et al.*, 2007; Nancy *et al.*, 2006). La catalase transforme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en simple molécule d'eau. Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (Pincemail *et al.*, 1998), l'activité catalytique de la catalase est très élevée et estimé comme 200000/sec par site catalyseur catalase (Ye-shih *et al.*, 2004) :

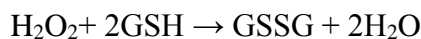


La catalase est omniprésente dans tous les procaryotes et les eucaryotes. À l'exception des érythrocytes, c'est un tétramère dont chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH sur la catalase augmente son efficacité et le protège contre l'inactivation (Kirkman *et al.*, 1999). Elle est principalement située dans les peroxysomes de tous les types cellulaires de mammifères où H_2O_2 est généré par les différentes oxydases (Purdue et Lazarow., 1996). Toute fois, une certaine quantité de catalase a également été trouvée dans les mitochondries du cœur de rat (Radi *et al.*, 1991). Cette enzyme est présente dans les cellules de presque tous les organismes vivants, c'est-à-dire les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux (Vainshtein *et al.*, 1986).

2.3.3. Les glutathion peroxydases

La glutathion peroxydase (GPX) est aussi une des défenses majeures de l'organisme (Arthur.,

2000), Constituent sans doute l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydro peroxydes résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion, le cytochrome c (cytochrome c peroxydases), le NADH (NADH peroxydases) (Thérond et Denis., 2005). Toutes les glutathion peroxydases contiennent dans leurs sous-unités à quatre atomes de sélénium selon l'isoenzyme. Des glutathion peroxydases à sélénium sont retrouvées dans le plasma (pGPx), dans le cytosol (cGPx), au niveau de la membrane cellulaire (HPGPx), et on retrouve une isoenzyme qui est spécifique aux cellules digestives (GIGPx) (Ganther., 1999). Elle accélère également la réaction d'oxydation du glutathion (thiol peptidique, symbolisé par GSH) par l'eau oxygénée selon la réaction suivante :



2.3.4. La glutathion réductase

La régénération du GSH à partir du GSSG se fait principalement grâce à l'intervention de la glutathion réductase, et elle consomme une molécule de NADPH. Le NADPH provient de la voie des pentoses phosphates pour la majorité des tissus, mais de l'isocitrate déshydrogénase dans le cas du muscle squelettique (figure 6) (Lawler *et al.*, 2001).

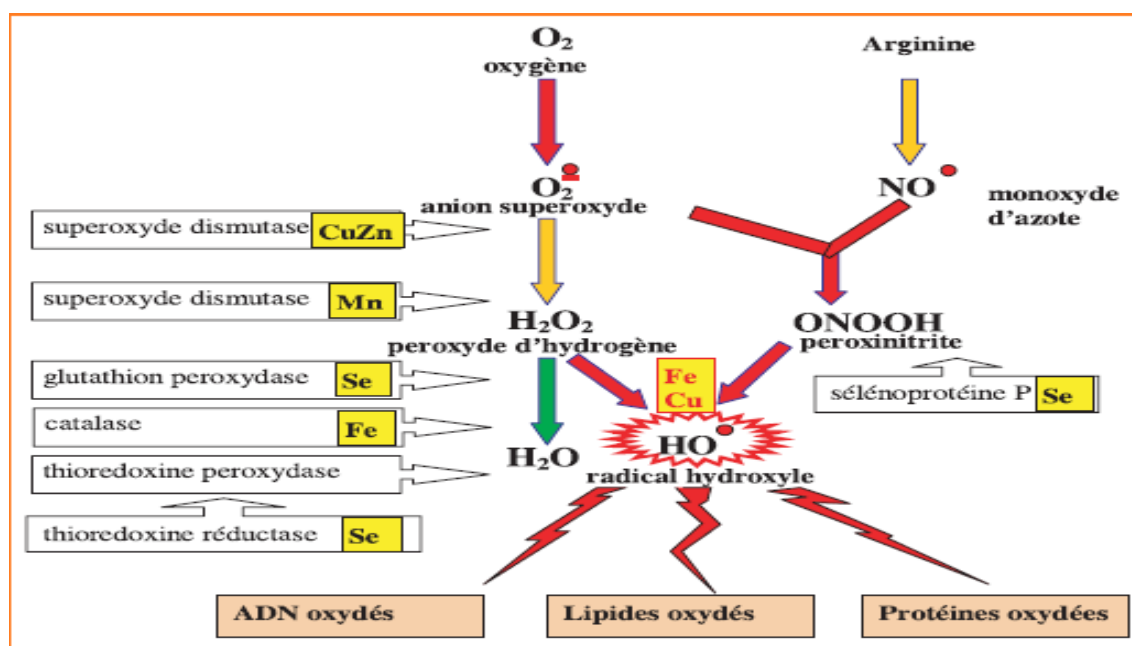
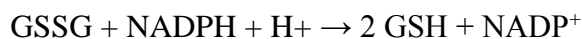


Figure 6 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Favier., 2003).

2.4. Les systèmes antioxydants non enzymatique

2.4.1. les vitamines

Une vitamine est une substance indispensable à notre organisme, à des doses infimes. A l'exception de la vitamine D, nous sommes incapables de les synthétiser nous-mêmes, il est donc obligatoire de les trouver dans notre alimentation quotidienne. Des apports insuffisants en vitamines provoquent à plus ou moins long terme des perturbations biologiques plus ou moins graves (De Kesel *et al.*, 2006).

a) Définition de la vitamines C (acide ascorbique)

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vitamine C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène (Césarini., 2004), comme HO• ou O₂•. Elle peut recycler l'α-tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (Vertuani *et al.*, 2004). La formule brute de l'acide ascorbique est C₆H₈O₆ (figure 7).

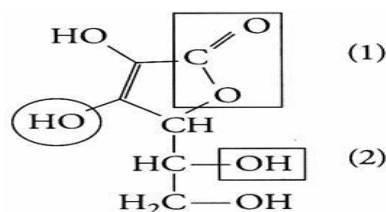
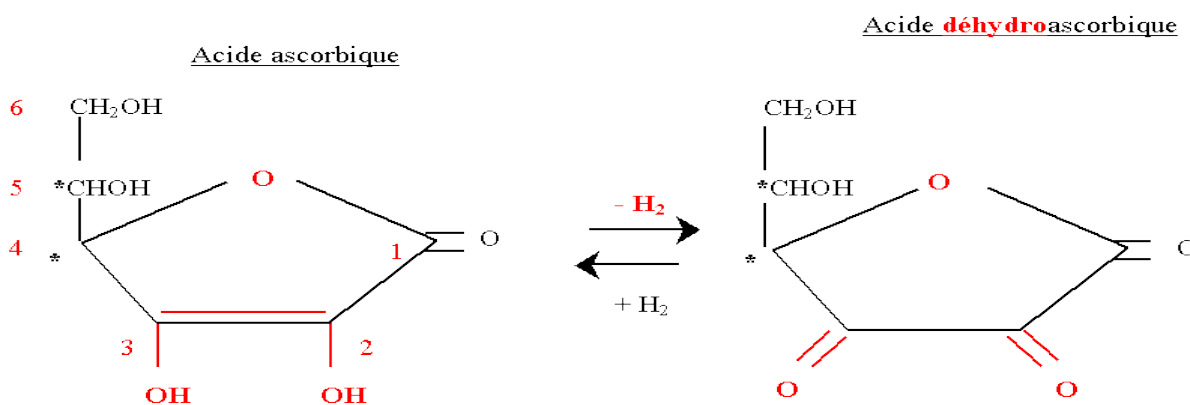


Figure 7 : La formule semi-développée de l'acide ascorbique (De Kesel *et al.*, 2006).

La vitamine C est représentée par deux formules chimiques, résultats d'un transformation réversible (figure 8) (Léger., 2006):



Fonction ène-diol : 2 OH portés par 2 C unis par une double liaison

Figure 8 : Structure des formes oxydée et réduite de l'acide ascorbique (Léger., 2006).

La vitamine C est nécessaire à la synthèse des vaisseaux sanguins et des muscles. Elle favorise l'absorption du fer présent dans les aliments. Elle intervient dans plusieurs mécanismes hormonaux. Elle joue également un rôle dans l'élimination des substances toxiques. Enfin, elle a des propriétés anti-oxydantes, c'est-à-dire qu'elle limite les effets néfastes des radicaux libres. Une déficience en acide ascorbique peut diminuer la résistance aux infections. La carence grave, très rare chez nous, se traduit par une maladie appelée scorbut les gencives deviennent spongieuses, les dents se déchaussent et la peau ainsi que les muqueuses se mettent à saigner.

La toxicité de la vitamine C est très faible et sans danger car la molécule étant hydrosoluble, elle est spontanément éliminée lors d'excès éventuels par l'urine. Antioxydant hydrosoluble majeur présente dans tous les végétaux mais en quantités variables (agrumes particulièrement riches, fruits rouges, poivrons, courgettes) (Garden., 2014). L'industrie agroalimentaire utilise l'acide ascorbique comme anti-oxydant sous la référence E300. Cet anti-oxydant, en réagissant avec le dioxygène de l'air, empêche ainsi le dioxygène d'oxyder d'autres molécules organiques, ce qui provoquerait un rancissement (mauvais goût) ou un changement de couleur (brunissement peu appétissant) (De Kesel *et al.*, 2006).

b) Propriétés physicochimiques

L'acide ascorbique se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre. Il est facilement soluble dans l'eau (300 g/L), peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. L'acide ascorbique est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En revanche, en solution aqueuse, il s'altère très rapidement au contact de l'oxygène de l'air. Cette oxydation est accélérée par la chaleur, les bases et les ions métalliques (Bourgeois., 2003).

c) Rôle et indication de la vitamine c

La vitamine C est un donneur d'hydrogène dans les réactions redox et dans les réactions d'hydroxylation a :

- Un rôle majeur dans la synthèse du collagène.
- Synthèse des hormones stéroïdiennes et des catécholamines.
- Une arme contre les radicaux libres qui renforcent notre système immunitaire :
 - Elle facilite l'absorption intestinale du fer.
 - Elle contrôle la formation du tissu conjonctif et de la matrice protidique du tissu osseux (Garden., 2014).
- L'augmentation de la phagocytose des polynucléaires.

- Stimulation de la transformation des lymphocytes.
- L'augmentation de la synthèse de l'interféron.
- Activation des NATURAL KILLER (Garden., 2013).
- Synergie avec la vitamine E.
- Métabolisme du glutathion.
- Rôle clé indirect antioxydant en recyclant les formes oxydées de la vitamine C (Garden., 2014).
- Protecteur cardiovasculaire :
 - Participe à la fibrinolyse.
 - Diminue le cholestérol.
- Protecteur musculaire :
 - Effet antalgique sur les douleurs musculaires.
 - Diminution de la consommation d'oxygène pour un même effort.
 - Résistance à l'hyper et à l'hypothermie (Gardan., 2013).

2.4.2. L'acide urique

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses (Baillie *et al.*, 2007), c'est un piègeur puissant de radicaux (OH•, ROO•, NOO•...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (Baudin., 2006). L'acide urique peut être oxydé en différents produit, puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos *et al.*, 2007). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les ROS, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (Haleng *et al.*, 2007). Enfin, notons l'acide urique capable d'éliminer un grand nombre de ROS (1O₂, •OH, HOCl, O₃, ONOO ROO) (Petersen *et al.*, 2008).

2.4.3. Les polyphénols

Les polyphénols sont un groupe de molécules de structures variées (Hennebelle *et al.*, 2004), Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour (Basdevant *et al.*, 2001; Scalbert et Williamson., 2000). Principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs

des ROS et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Delattre *et al.*, 2005). Les polyphénols possèdent une activité antioxydante puissante (Salvayre *et al.*, 2005).

2.4.4. Le sélénium

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anti-cancéreux et anti-vieillessement, attribués au sélénium (Wolters *et al.*, 2005).

2.4.5. Protéines de fixation des métaux

Elles diminuent la concentration des métaux de transition capables de réagir avec les hydroxyperoxydes. On retrouve:

1. La transferrine, qui ne transporte que de 20 à 30 % de sa capacité totale de fixation de fer, maintenant ainsi le fer libre plasmatique à des niveaux très faibles (Gutteridge *et al.*, 1982).
2. La lactoferrine, qui est produite par les neutrophiles et qui est similaire à la transferrine.
3. La céruloplasmine, qui a deux mécanismes antioxydants: la fixation des ions cuivre et l'oxydation du Fe^{2++} .
4. L'albumine par fixation des ions cuivre (Gutteridge et Wilkins., 1983).

2.4.6. Protéines liant l'hème libre et protéines liant les protéines hémiques:

L'hème libre et les protéines hémiques (ex: hémoglobine et myoglobine) sont des pro-oxydants. Ils peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène et entretenir la peroxydation lipidique. La protection contre ces événements est assurée par deux protéines : l'haptoglobine qui se lie fortement à l'hémoglobine, et l'hémopexine, qui se lie à l'hème libre, formant des complexes éliminés rapidement par l'organisme (Oshiro et Nakajima., 1988).

2.4.7. Éléments-traces dans l'homéostasie radicalaire

Les éléments-traces (zinc, sélénium, cuivre, manganèse et chrome) jouent un rôle important dans les mécanismes de défense antioxydants. Une déficience d'un ou de plusieurs de ces éléments diminue la protection cellulaire et contribue au développement des pathologies radicalaires (figure 9) (Tato Rocha *et al.*, 1994).

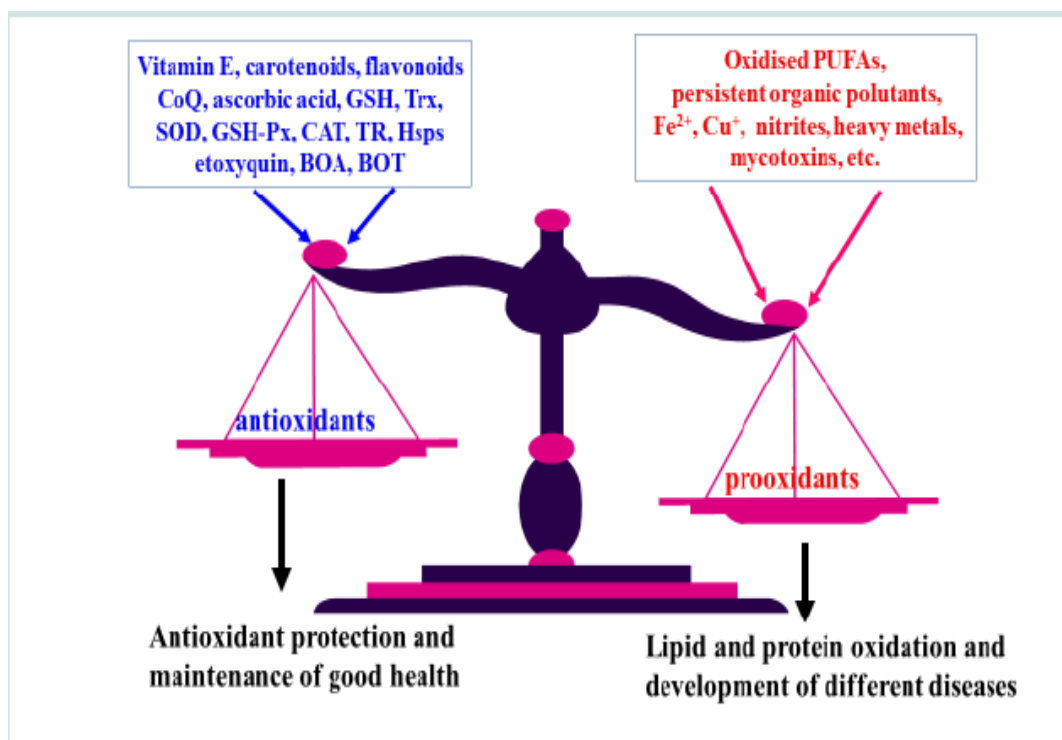


Figure 9 : Principaux prooxydants et antioxydants (Khandelwal *et al.*, 2002).

3. La propolis

3.1. Définition de la propolis

La propolis est une substance résineuse élaborée à partir de la salive des abeilles et de la résine récoltée sur les bourgeons et les écorces d'arbres blessés (Canet *et al.*, 2015; Nicolas *et al.*, 2012). C'est une substance visqueuse et collante, de couleur variant du jaune clair au noir en passant par le vert, et le brun. Elle est utilisée par les ouvrières pour colmater les fissures et trous de leur ruche, ou comme substance antiseptique pour enrober un corps et ranger putrescible, qu'elles ne parviennent pas à évacuer de la ruche. On a parfois trouvé au fond des ruches, cette dernière est aussi employée par les abeilles pour enduire les alvéoles et en général tout l'intérieur de la ruche, ce qui donne à celle-ci une protection bactéricide et antiseptique (Philippe., 2007).

3.2. La composition et l'utilisation de la propolis

L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique (Bankova *et al.*, 2000; Negri *et al.*, 2000; Popova *et al.*, 2002), l'autre facteur sera les modifications générées à travers les sécrétions hypopharyngiennes de l'abeille qui

vont apporter d'autres éléments spécifiques en plus de certaines transformations (Cardinault *et al.*, 2012).

La propolis est composé principalement par les résines végétales et les exsudats que les abeilles se rassemblent. Les abeilles ajoutent de la cire, et aussi quelques sécrétions et le pollen à elle. La composition de la propolis dépend de sa botanique et donc aussi sur son origine géographique. Plusieurs centaines de composés différents ont été caractérisés dans les différents types de propolis (Cvek *et al.*, 2008; Qian., 2008) le typique les composants de la propolis peuplier sont les composés phénoliques, flavonoïdes aglycones : (flavanones et des flavones), les acides phénoliques ainsi que leurs esters. Les flavonoïdes sont différents de ceux de propolis de peuplier (Dubero *et al.*, 2015). Elle contient une véritable richesse de constituants (plus de 300 identifiés) dont :

-plus de 40 flavonoïdes antioxydants.

-Des essences végétales.

-Des acides organiques.

-De nombreuses vitamines dont A et B.

-Des oligoéléments (Fe, Cu, Mn) (Ballot-Flurin., 2010).

Dans la ruche La propolis est stockée par les abeilles à différents endroits, en particulier sur les parois et sur le dessus des cadres (Henri., 2012), pour boucher les trous, pour éviter les courants d'air indésirables, pour lisser les parois intérieures, pour imperméabiliser les parois afin d'éviter une humidité excessive et pour protéger l'entrée contre les Intrus. C'est leur arme chimique la plus importante pour lutter contre les parasites et les pathogènes (figure 10) (Ballot-Flurin., 2010).

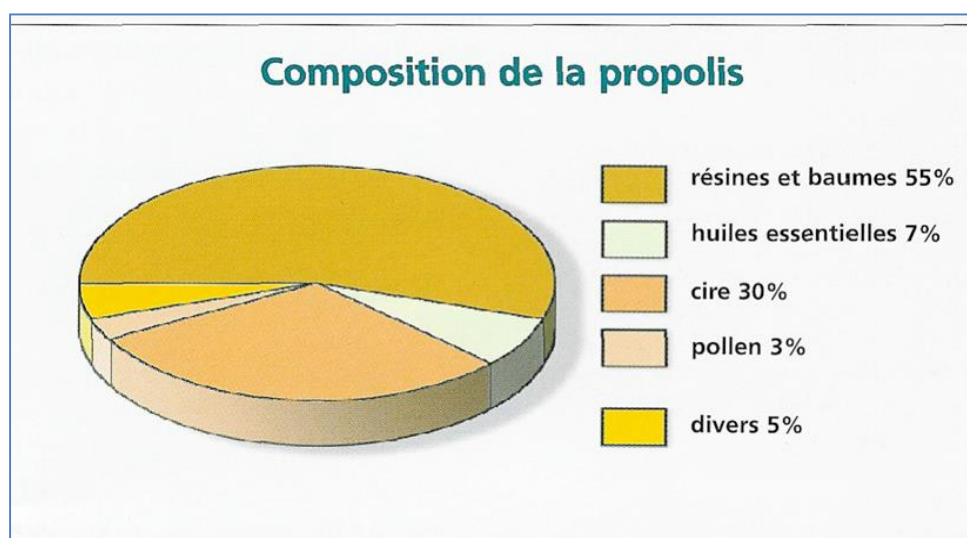


Figure 10 : La composition de la propolis (Sauvager., 2014).

3.3. Fonction de détoxification et d'épuration

Sont le siège de très nombreuses réactions d'anti-oxydation, une cascade d'enzymes permettent de neutraliser ou de rendre les substances étrangères (xénobiotiques) hydrosolubles pour les éliminer. Les familles d'enzymes les plus particulièrement concernées sont 15 familles de cytochromes P450. Notre organisme produit en continue des hormones comme par exemple de la Testostérone que le foie élimine pour maintenir un bon équilibre. Lorsqu'on prend des médicaments le foie diminue leur toxicité et prépare leur élimination. Les pesticides cancérigènes de notre environnement sont désactivés par le foie (Percie et Cardinault., 2013).

3.4. Activité antioxydante de la propolis

La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants : vitamines E et C et des polyphénols (Ahn *et al.*, 2004) (Gomez-Romero *et al.*, 2007). Des études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols (Gregoris *et al.*, 2010). De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple (Kumazawa *et al.*, 2004). In vivo, la propolis réduit significativement la lipopéroxidation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxydase) (Okutan *et al.*, 2005; Sobocanec *et al.*, 2006).

3.5. Activité anti-inflammatoire de la propolis

Plusieurs études ont démontré que la propolis pourrait agir comme anti-inflammatoire significatif (Ramos *et al.*, 2007). Les phénols sont les principaux composants de la propolis d'abeilles qui inhibent le développement de l'inflammation (Borrelli *et al.*, 2002), ils sont de puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T (Mookerjee *et al.*, 1986; Namgoong *et al.*, 1994). Certaines mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxydase, NADPH-oxydase, ornithinedé carboxylases) (Khayyal *et al.*, 1993).

1. Aspect cellulaire de l'inflammation

1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense du système immunitaire, causée par des dommages et des blessures aux tissus, caractérisée par une rougeur, une chaleur, un gonflement et une douleur. L'objectif principal de l'inflammation est de localiser et d'éliminer les irritants et de réparer les tissus environnants. L'inflammation est un processus nécessaire et bénéfique pour la survie d'une personne (Keibel *et al.*, 2009). Au contraire, Elle peut alors conduire à des dommages tissulaires irréversibles locaux ou généralisés, parfois à un choc septique entraînant dans les cas les plus graves le décès (Nathan., 2002; Barton., 2008), il est bien connu qu'une inflammation chronique contribue à la fois à la progression et à la prédisposition des différents tissus au cancer ou à d'autres maladies (Keibel *et al.*, 2009).

1.2. Les Phases de l'inflammation

1.2.1. Phase vasculo-exsudative

La réaction vasculo-exsudative regroupe 3 phénomènes :

- La congestion active.
- L'œdème inflammatoire.
- La diapédèse leucocytaire.

a) La congestion active

Elle se déroule essentiellement au niveau des veinules post-capillaires, là où le débit sanguin est le plus faible (Gonzalez-Amaro *et al.*, 1998), la vasodilatation est d'abord artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire.

Les capillaires sanguins sont dilatés et gorgés d'hématies, leur endothélium est turgescent. La congestion active est déclenchée principalement par des mécanismes nerveux (nerfs vasomoteurs) et sous l'action de médiateurs chimiques (Kindt *et al.*, 2008).

b) L'œdème inflammatoire

Résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, entraîne la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques) (Rousselet *et al.*, 2005).

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine et les kinines (Vergnier., 2011).

c) Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes (Rousselet *et al.*, 2005). Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

-**Margination** des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.

-**Adhérence** des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.

-**Passage trans-endothélial** des leucocytes. Ils émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis les leucocytes traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes (Fournet., 2003).

1.2.2. La phase cellulaire

Les phénomènes vasculo-exsudatifs initiaux permettent l'arrivée dans le foyer inflammatoire des leucocytes. Les premiers sur place (environ 6 heures) sont les polynucléaires. Le plus souvent, les polynucléaires sont progressivement remplacés sur le site inflammatoire par les cellules monocytes. Parmi celles-ci, les macrophages ont pour fonction d'assurer la détersion grâce à leur capacité de phagocytose. Il s'y associe des lymphocytes et des plasmocytes qui participent à la réponse immune spécifique de l'antigène (Nathan, 2002). Les cytokines en outre agissent au niveau systémique pour augmenter la défense de l'hôte sous forme de fièvre (Cui *et al.*, 2014).

1.2.3. La phase de réparation

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de régulation tels que les cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti radicaux libres. La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming *et al.*, 2007), et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) qui vont désactiver la cascade protéolytique et limiter ainsi la destruction du tissu conjonctif. Des antioxydants vont aussi limiter l'action des radicaux libres instables.

La réaction inflammatoire est alors stabilisée, une fois l'agresseur éliminé, la réaction s'éteint peu à peu. Le tissu initial se cicatrise grâce à la prolifération du tissu de soutien, la régénération du tissu

différencié nécessite une néo vascularisation. L'intégrité de ce tissu est alors restaurée (Bonotte., 2003).

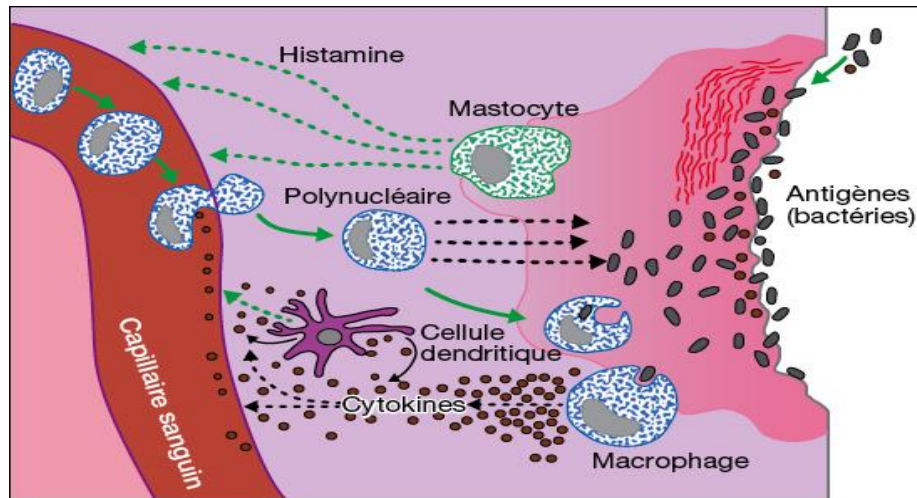


Figure 11 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (Patrice., 2014).

1.3. Les médiateurs de la réaction inflammatoire

La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires sur des cellules cibles. Ils provoquent des réactions en cascade : un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissant de façon synergique ou antagoniste. L'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale (Weill *et al.*, 2003).

1.3.1. Médiateurs cellulaires

a) Les amines vasoactives

Les amines vasoactives telle que l'histamine, les prostaglandines, les sérotonines sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes. Libérées dans l'espace extracellulaire, elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (congestion active et œdème inflammatoire) et une fuite capillaire et induisent la libération d'éicosanoïdes, de radicaux d'oxygène et d'enzymes lysosomiales par les cellules qui ont migré et causent des dommages aux pathogènes (Ehrnthaller *et al.*, 2011).

b) Les éicosanoïdes

Molécules d'acide gras produites à partir de l'acide arachidonique. Ce sont des molécules signaux lipidiques se trouvent dans toutes les membranes cellulaires synthétisées par les enzymes lysosomiales des granulocytes, neutrophiles et d'autres types cellulaires, impliqués dans un grand

nombre de processus physiologiques et pathologiques. Ils agissent de manière autocrine et paracrine car leur demi-vie est très courte (Mengual., 2012). Ils :

-Sensibilisent les vaisseaux sanguins aux effets d'autres médiateurs de la réaction inflammatoire.

-Une des étapes intermédiaire de la formation de prostaglandines produit des radicaux libres qui peuvent eux même provoquer l'inflammation (Laporte., 2007).

-Provoquent la douleur (Harris *et al.*, 2002).

Les éicosanoides régulent l'inflammation en ayant une action à la fois pro- et anti inflammatoire. L'effet global dépend du moment de la production des différents éicosanoides, de leur concentration et de la sensibilité des cellules cibles (Plantinga *et al.*, 2005).

c) Les cytokines

Le terme cytokine regroupe un ensemble de protéines ou de glycoprotéines soluble (Laydyarts *et al.*, 2000), de faibles poids moléculaires impliquées dans la communication entre les cellules. Elles exercent leur activité régulatrice de façon autocrine, paracrine, juxtacrine (par contact cellulaire) ou endocrine et par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Actuellement, plus de 150 cytokines ont été recensées. Certains auteurs ont tenté de les répertorier selon leur origine cellulaire (par ex : lymphokine ou monokine) ou selon leurs activités biologiques (par ex : chimiokines, cytokines cataboliques ou régulatrices).

Afin de faciliter la compréhension du lecteur, nous les classerons selon qu'elles exercent des actions pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. La balance entre les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-1ra, IL-10, IL-4, IL-13, TGFB) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire.

Le facteur nécrosant les tumeurs (TNF- α) est une cytokine inflammatoire, membre d'une famille de molécules apparentées aux cytokines qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs membranaires spécifiques et forment aussi une famille structurellement apparenté des protéines. Le TNF- α joue un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques comme l'inflammation, l'apoptose, l'auto-immunité (Keystone., 2010; Cibor *et al.*, 2016).

d) Le PAF acéther (*platelet activating factor*)

Le PAF acéther est un médiateur dérivé des phospholipides membranaires cellulaires, il constitue le premier exemple de phospholipide doué d'une activité biologique. Initialement décrit comme étant originaire des basophiles, sa libération par de nombreux autres types cellulaires inflammatoires a été démontrée. En effet, le PAF acéther est libéré par les monocytes, neutrophiles, plaquettes,

macrophages, éosinophiles et les cellules endothéliales. Pendant les réactions allergiques et inflammatoires tissulaires (Godesky., 2014).

Le PAF acéther active diverses cellules comme les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles (agrégation, dégranulation), les éosinophiles (libération de leucotriènes), les macrophages et les monocytes (libération de prostaglandines et d'anions superoxydes) et les lymphocytes (modulation de la production d'interleukine-2). Injecté sous la peau, le PAF acéther induit une augmentation de la perméabilité vasculaire accompagnée d'un œdème et de lésions vasculaires (Pretolani *et al.*, 1987).

1.3.2. Médiateurs plasmatiques

a) Les kinines : Système des kinines

Une protéine plasmatique à action vasoactive formée à partir du kininogène plasmatique grâce à l'action d'enzymes (les kallibréines). La plus importante est la bradykinine. Les facteurs déclenchant leur formation sont multiples : facteur XII de la coagulation, protéases libérées par les polynucléaires ou les tissus nécrosés, histamine.

Leur action est puissante mais brève car leur durée de vie est très courte, limitée à la phase initiale vasculo-exsudative (Rousselet *et al.*, 2005).

- Facilite la vasodilatation locale des artérioles.
- Augmente localement la perméabilité des capillaires, favorise une exsudat.
- Déclenche le chimiotactisme des leucocytes et stimule la libération d'enzymes lysosomiales par les granulocytes neutrophiles (favorise la formation d'autres kinines).
- La bradykinine provoque l'œdème et la douleur en agissant sur les neurofibres sensibles (Adam *et al.*, 2000).

b) Le système du complément

Le système du complément est une composante centrale de l'immunité innée, qui orchestre des processus inflammatoires et immunologiques (Ricklin *et al.*, 2010). Il est composé d'un réseau de plus de 30 protéines sérique et de surface cellulaire, dont les fonctions principales sont la reconnaissance et l'élimination des microorganismes (Walport., 2001), l'élimination des complexes immuns et des cellules apoptotiques (Manderson *et al.*, 2004) et la médiation de l'inflammation (Guo et Ward., 2005). Le complément humain est un acteur majeur du système immunitaire inné initialement décrit comme un système intervenant en « complément » du système adaptatif (Caroll., 2004).

Le système est activé par la réaction antigène-anticorps (c'est la voie classique), ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes comme les bactéries (c'est la voie alterne). Les voies classique et alterne ont l'une et l'autre la propriété d'activer l'initiation de ces voies ce fait

par la liaison et l'activation de l'unité de reconnaissance de chaque voies avec des ligands spécifiques pour chaque voies (Walport., 2001).

c) Les facteurs de la coagulation

Les relations entre l'inflammation et le système de la coagulation sont complexes. La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est quasi constante dans l'inflammation. La mise en jeu du système de la coagulation aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique. L'élaboration d'un réseau de fibrine (caillot) semblable à la gelée (Sussan *et al.*, 2006). Les facteurs de coagulation:

-Empêchent la propagation des bactéries et pathogènes dans les tissus environnants.

-Forment la structure qui permettra la réparation de la lésion.

Le système de la coagulation aboutit au caillot (qui peut être obtenu à partir du plasma *in vivo*, *in vitro*, ou après la mort). Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyses aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est un composé important de l'exsudat inflammatoire; elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (ou PDF), abondants lors de la « coagulation intra vasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme, par exemple sous l'action de toxines bactériennes. C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation (Adams *et al.*, 2009).

1.4.L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est définie par une réaction pouvant persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et pendant laquelle on observe dans le même temps l'inflammation, la destruction du tissu lésé et les processus de réparation. Lors de pathologies chroniques, l'inflammation est associée à une infiltration massive de cellules mononuclées comme les macrophages et les lymphocytes, elle est causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise. Il est prouvé que les macrophages dans les lésions produisent une série de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les fibroblastes pour fixer le collagène et activer les autres types cellulaires (Eddy., 2005).

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont

spécifiquement entrainer l'adhésion des monocytes et des lymphocytes et permettent leur transmigration dans le compartiment extravasculaire (Charles *et al.*, 2010).

1.5.L'inflammation aigue

Il s'agit d'une réponse immédiate à un agent agresseur, elle est de courte durée (quelques jours ou semaines), elle est caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. L'inflammation aiguë guérit spontanément ou avec un traitement, mais peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Rousselet *et al.*, 2005), (Charles *et al.*, 2010). Elle est caractérisée aussi par une résolution rapide, associée à des réponses vasculaires comme le changement du calibre des vaisseaux, du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire, à la formation d'œdèmes et à une infiltration de neutrophiles (Eddy., 2005).

2. Les maladies inflammatoires

2.1. Généralités sur les maladies inflammatoires

Les réactions inflammatoires sont un ensemble de mécanismes réactionnels constituant une réponse physiologique de l'organisme à des agressions d'origine exogène ou endogène. En général, la réaction inflammatoire est une réponse adaptée, contrôlée (par des mécanismes de régulation) et bénéfique à une agression donnée aboutissant à une neutralisation de l'agent agresseur ainsi qu'à une réparation des dommages tissulaires causés par ce dernier (Wu et al., 2015). Mais il arrive que la réponse inflammatoire soit inadaptée ou mal contrôlée et qu'elle ait ainsi des effets délétères sur l'organisme. Certaines maladies comme la maladie de parkinson, la maladie d'Alzheimer mais aussi la plupart des maladies chroniques évolutives comme les maladies rhumatismales inflammatoires, les maladies chroniques inflammatoires de l'appareil digestif, les maladies broncho-pulmonaires, les affections de la peau, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections virales chroniques s'accompagnent d'un stress oxydatif (Haleng et al., 2007). Cela se produit lors d'une agressivité trop importante de l'agent pathogène ou lors de sa persistance. C'est également fonction du siège de l'inflammation. Enfin une réponse inflammatoire néfaste peut se produire lors d'anomalies qualitatives et quantitatives des cellules de l'inflammation. (Nathan., 2002).

2.1.1. La Bronchite chronique

La bronchite chronique est définie par une toux et une expectoration chronique (Bouchentouf., 2012). Elle est caractérisée par une inflammation de la muqueuse bronchique, une hyperplasie des glandes muqueuses, une hypersécrétion bronchique et une augmentation de la perméabilité épithéliale (Mac Nee., 2005; Molfino et Jeffery., 2006). La fumée de cigarette, la pollution, l'allergie (l'asthme), l'infection (bronchite aigue à répétition) pouvant évoluer vers l'insuffisance

respiratoire chronique (Broek *et al.*, 2013), favorise la migration des cellules inflammatoires dans l'épithélium et l'hypersécrétion de mucus. Ils s'atteints des grosses bronches sont faiblement corrélées à la sévérité de l'obstruction évaluée sur le volume expiré maximal par seconde (VEMS). A ce titre, la bronchite chronique n'est pas obligatoirement associée à un trouble vésicatoire obstructif, mais en constitué un facteur de risque (Lams *et al.*, 2000; Shao *et al.*, 2004). 30 % des patients atteints de bronchite chronique développent ultérieurement un trouble ventilatoire obstructif. Cependant, les lésions inflammatoires des petites bronches et des bronchioles, présentes dès les stades précoces, sont d'autant plus importantes que la BPCO est sévère. Ces lésions inflammatoires sont caractérisées par l'épaississement de la paroi bronchique et par l'obstruction de la lumière bronchique par un exsudat inflammatoire et muqueux (Molfino *et al.*, 2005). L'infiltrat inflammatoire (macrophages, lymphocytes T et B) associé à un remodelage, l'hyperplasie des cellules caliciformes et la métaplasie de l'épithélium, participent à l'obstruction endoluminale et à l'épaississement de la paroi des petites bronches (figure 12) (Molfino et Jeffery., 2006).

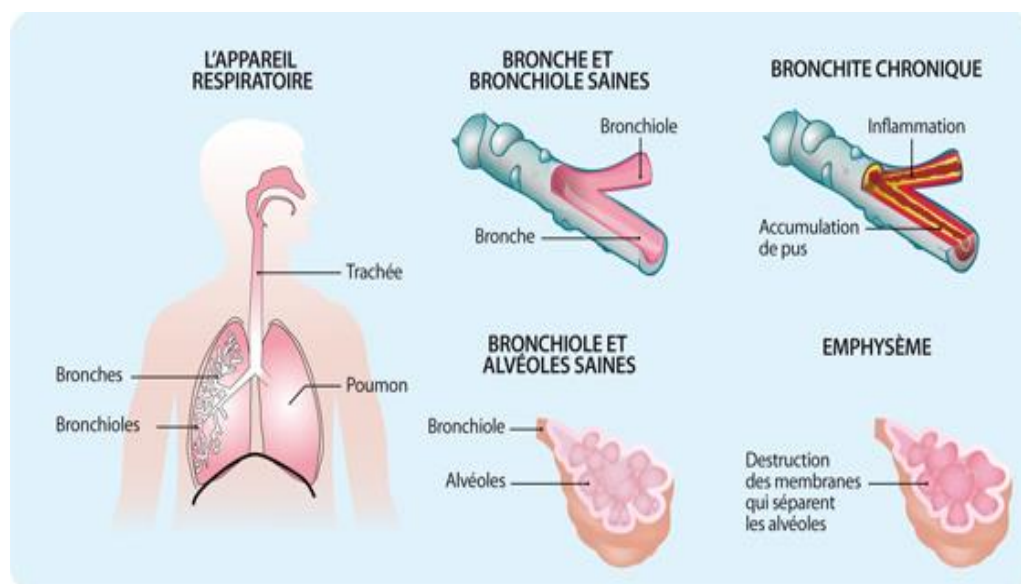


Figure 12 : La bronchite chronique (Boulet et Bourbeau., 2002).

2.1.2. La maladie de Crohn (MC)

La maladie de Crohn est une inflammation chronique de la muqueuse intestinale (Kim *et al.*, 2004), due à une activation de l'immunité cellulaire et humorale. L'équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire (Penagini *et al.*, 2016), la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire en réponse à une agression vraisemblablement infectieuse. Il s'ensuit une amplification de la cascade inflammatoire entraînant la sécrétion de médiateurs inflammatoires,

d'enzymes et de radicaux libres aboutissant à une destruction tissulaire responsable des symptômes de la maladie de Crohn (Schoepfer *et al.*, 2015). Le TNF- α joue un rôle central dans la MC. Une surexpression de TNF- α au niveau sérique, dans les selles et dans la muqueuse intestinale de patients Crohn a été rapportée. L'augmentation du taux de TNF- α induit la production d'autres médiateurs inflammatoires entraînant une fragilisation de la barrière épithéliale intestinale, permettant la pénétration d'antigènes et l'activation d'un processus inflammatoire chronique. Après traitement par anti-TNF- α , une réduction importante de l'inflammation intestinale est observée ainsi que la restauration d'une barrière épithéliale fonctionnelle entraînant une nette amélioration clinique (figure 13) (Brondolo *et al.*, 2010).

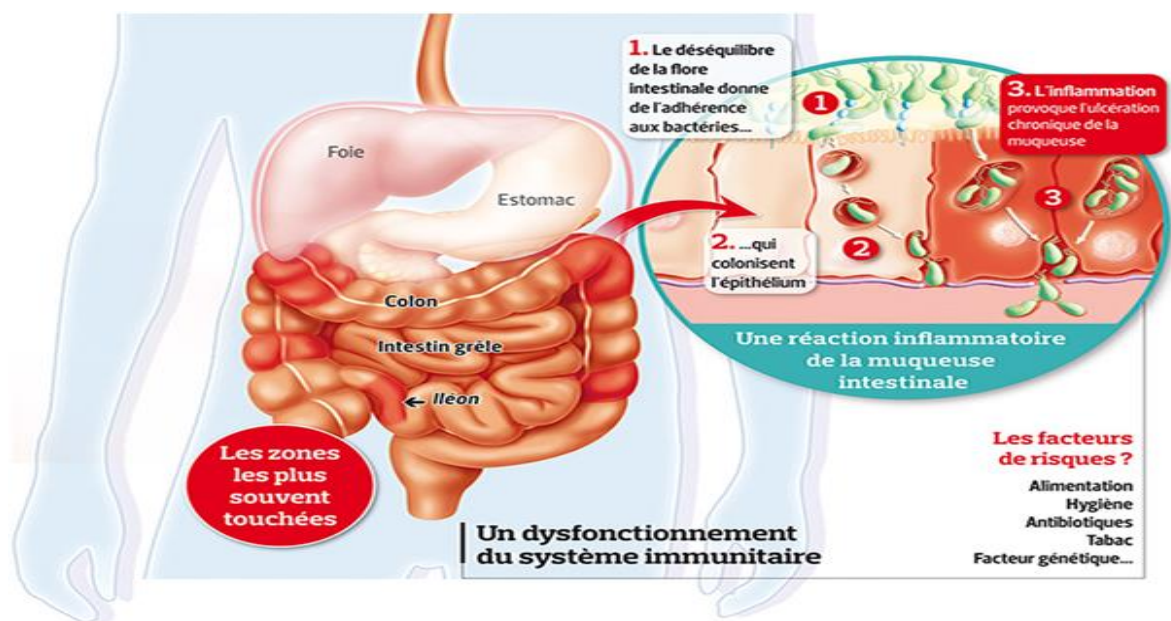


Figure 13 : Schéma explicatif de la maladie de Crohn (Schoepfer *et al.*, 2015).

2.1.3. Le diabète

a) Définition du diabète

Le diabète est une maladie métabolique liée à une dysfonction de la régulation de la glycémie menant à une hyperglycémie chronique (Dagorne et Rangé., 2014) qui résulte d'un déficit de la sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'action de celle-ci une diminution de la sensibilité des cellules cibles (hépatocytes, adipocytes, cellules musculaires striées) à l'insuline (Rigalleau., Lang., Gin., 2007). Selon les mécanismes pathogéniques à l'origine de l'hyperglycémie, différentes formes de diabète sont distinguées : diabète de type 1, de type 2.

b) Le diabète de type 2 : ou diabète non insulino-dépendant (DNID)

Ce type de diabète apparaît généralement à l'âge adulte, voire avancé, chez des individus obèses la plupart du temps (Busch-Brafin et Pinget., 2001) se caractérise d'une résistance à l'insuline associée à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline dans les tissus-cible, les muscle, les tissus adipeux et le foie, associée à un déficit insulino sécrétoire des cellules B du pancréas (Thompson et Trujillo., 2016). Ceci se traduit par une diminution du captage périphérique du glucose et à une incapacité de l'insuline à inhiber la production glucosée hépatique, le tout entraînant une hyperglycémie à jeun et postprandiale (Pierre-Jean *et al.*, 2000). Il survient généralement pendant la quarantaine et son incidence augmente avec l'âge (Koolman et Rihm., 2004).

c) Le stress oxydatif, inflammation et le diabète type 2

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours du diabète, tenant à la fois à l'augmentation de la production de radicaux oxygènes et à la diminution des capacités de leur dégradation, et peut induire des dommages importants sur les composants intracellulaires tels que les lipides, les protéines ou l'ADN (Vincent *et al.*, 2004), par la baisse des activités des enzymes antioxydantes, et des taux des vitamines antioxydantes (Furukawa *et al.*, 2004; Morrow., 2003). Celui-ci est la conséquence de concentrations anormalement élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires (Nicholson *et al.*, 2002).

Le stress oxydatif semble être largement impliqué dans le développement du diabète et les complications associées (Maritim., 2003). La génération de ces ROS est directement liée à l'hyperglycémie chronique qui provoque entre autre un déséquilibre de la balance redox, l'activation de PKC (protéine kinase c) et la surproduction d'ions superoxydes dans la mitochondrie (figure 14) (Pop-Busui *et al.*, 2006).

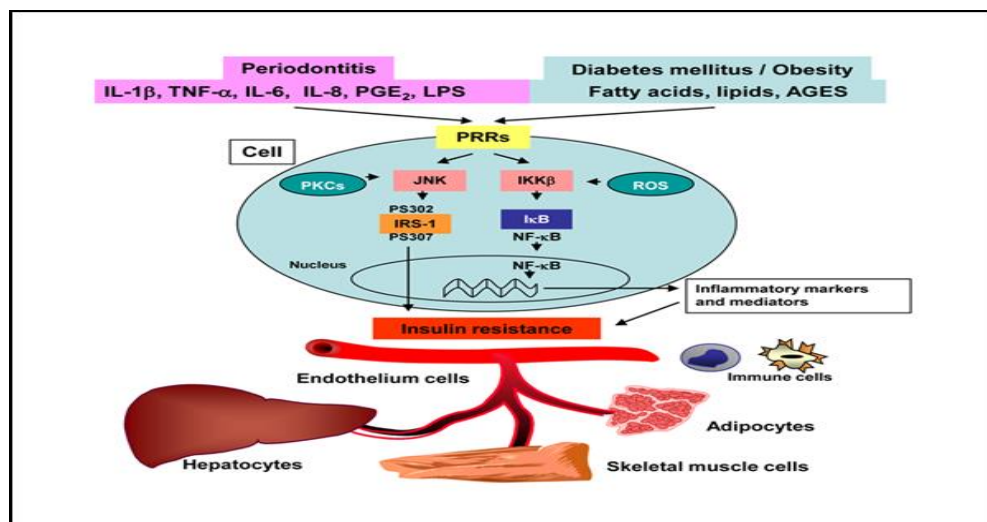


Figure 14 : Le stress oxydant et le diabète de type 2 (Koolman et Rihm., 2004).

3. Les espèces réactives de l'oxygène et le processus inflammatoire

3.1. Rôle des ROS dans la signalisation cellulaire

Récemment de nombreux travaux ont démontré que de nombreuses réactions d'oxydo-réduction dans la cellule sont impliquées dans la régulation de plusieurs fonctions cellulaires. Par leur effet oxydant naturel, les ROS influencent cet état redox et peuvent être responsables, selon leur concentration, de réponses positives (facteur de croissance) ou négatives (arrêt de la croissance cellulaire ou mort de la cellule). Les ROS jouent ainsi un rôle physiologique très important en agissant comme messagers secondaires. Une très belle démonstration en est donnée avec le radical du monoxyde d'azote (NO), produit par les cellules endothéliales et qui régule entre autres la pression sanguine par son effet de relaxation des cellules musculaires lisses (Suzuki et *al.*, 1997).

3.2. Production des ROS lors de l'inflammation

La réaction inflammatoire s'accompagne toujours d'une production de ROS dans le milieu inflammatoire et au sein des cellules du tissu inflammé. Cette production est due principalement à l'activation de plusieurs enzymes :

-La stimulation d'enzymes constitutives : les NOS endothéliales, la xanthine oxydoréductase (XOR), les cyclooxygénases-1 (COX 1), les Nox1.

-L'activation d'enzymes inductibles : iNOS, COX2 et Nox2 principalement.

Les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et dans une moindre mesure les polynucléaires éosinophiles sont les principales cellules productrices de ROS. Les autres cellules plus spécifiques du tissu génèrent aussi des ROS lors de l'inflammation : synoviocytes et chondrocytes dans le cartilage, fibroblastes, cellules endothéliales. La phagocytose est caractérisée par une augmentation de consommation d'oxygène, pouvant atteindre 10 à 20 fois la consommation basale chez les neutrophiles activés. Cette consommation en dioxygène est corrélée à une augmentation de la consommation en glucose et l'activation de la voie des pentoses phosphate produisant du NADPH. L'oxydation du NADPH par la NADPH oxydase est indispensable ensuite à la production de radical superoxyde (Halliwell et Gutteridge, 2008).

Les récepteurs membranaires TLR (*Toll Like Receptor*) peuvent activer la NADPH-oxydase et ainsi produire des radicaux libres lors la réponse inflammatoire et immunitaire. La dismutation du radical superoxyde produit par Nox2 en peroxyde d'hydrogène est favorisée par l'acidité du phagolysosome. D'autres enzymes complètent également le rôle de Nox dans la production des ROS :

-La myéloperoxydase, présente dans les phagolysosomes.

-La iNOs, présente essentiellement dans les macrophages, essentielle à la synthèse du peroxy-nitrite.

-La xanthine oxydase (XO), présente physiologiquement en quantité plus importante dans les cellules endothéliales et les cellules phagocytaires et pouvant être activée par les médiateurs classiques de l'inflammation (Halliwell et Gutteridge, 2008).

3.3. Rôle des ROS dans l'induction de l'inflammation

Le stress oxydant est la principale cause de plusieurs maladies (Suzuki *et al.*, 2003; Urakawa *et al.*, 2003). La plupart de ces maladies apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux (Favier., 2003). Ces pathologies peuvent se diviser en deux groupes : le premier regroupant celles liées principalement à une production excessive des ROS au niveau mitochondrial telles que le cancer ou le diabète de type 2; le second concerne les cas où une stimulation excessive des NOX ou de la xanthine oxydase entraîne une augmentation de la production d'ER (espèce réactif). Dans ce dernier groupe, une forte composante inflammatoire est également décrite. Les pathologies chroniques concernées sont notamment les maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose (Stentz *et al.*, 2004), maladies cardiaques ischémiques ou neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson) et la polyarthrite rhumatoïde (Droge., 2002; Valko *et al.*, 2007).

Des travaux récents ont mis en évidence que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies, (Suzuki *et al.*, 2003; Urakawa *et al.*, 2003), incluant le diabète de type 2, l'athérosclérose (Stentz *et al.*, 2004). Le rôle du stress oxydant a également été évoqué dans des processus physiologiques tel que le vieillissement (Holzenberger *et al.*, 2003).

3.4. Mécanismes moléculaires d'induction de l'inflammation par les ROS

S'il est vrai que l'inflammation entraîne du stress oxydant, un stress oxydant peut également entraîner une inflammation. En effet, on sait que les ROS agissent comme un second messenger dans plusieurs mécanismes transductionnels inflammatoires (Sagai et Bocci., 2011). Les ROS modulent notamment l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B, le facteur inductible par l'hypoxie HIF ou encore AP-1 chez de nombreux types cellulaires (cellules épithéliales bronchiques, cellules endothéliales, macrophages alvéolaires, neutrophiles et les mastocytes) (Mukandala *et al.*, 2016; Moran *et al.*, 2011).

Le facteur de transcription pro-inflammatoire NF- κ B activé par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-18 ou le TNF et en contrôlant l'expression d'un grand nombre de molécules qui directement ou indirectement participent à ce processus (IL-1, IL-8, TNF, etc.) (Xiao *et al.*,

2005). Les radicaux libres peuvent eux aussi mener à la dégradation de I κ B (inhibiteur de NF- κ B) et entraîner l'activation du NF- κ B (Halliwell et Guttridge., 2008; Précourt, 2011). Ceci déclenche une cascade de signalisation menant à la dégradation d'I κ B, la protéine inhibitrice du NF- κ B. Une fois libéré d'I κ B, le NF- κ B est transloqué au noyau où il se lie à l'ADN pour induire l'expression de différents gènes pro-inflammatoires.

L'activation de NF- κ B induit en effet l'expression des gènes codant pour l'IL-6, le TNF- α , MIP-1 α , IL-8, IL-1 β , COX-2 (à l'origine de la synthèse de PGE2 notamment) ou encore plusieurs autres facteurs responsable de réponse immunitaire de type Th-2 (Précourt., 2011) (Sagai et Bocci, 2011). NF- κ B intervient dans les processus de réponse inflammatoire, de réponse immunitaire innée et acquise, d'adhésion cellulaire par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion, et aussi dans contrôle du cycle cellulaire et de protection contre l'apoptose (Xiao *et al.*, 2005).

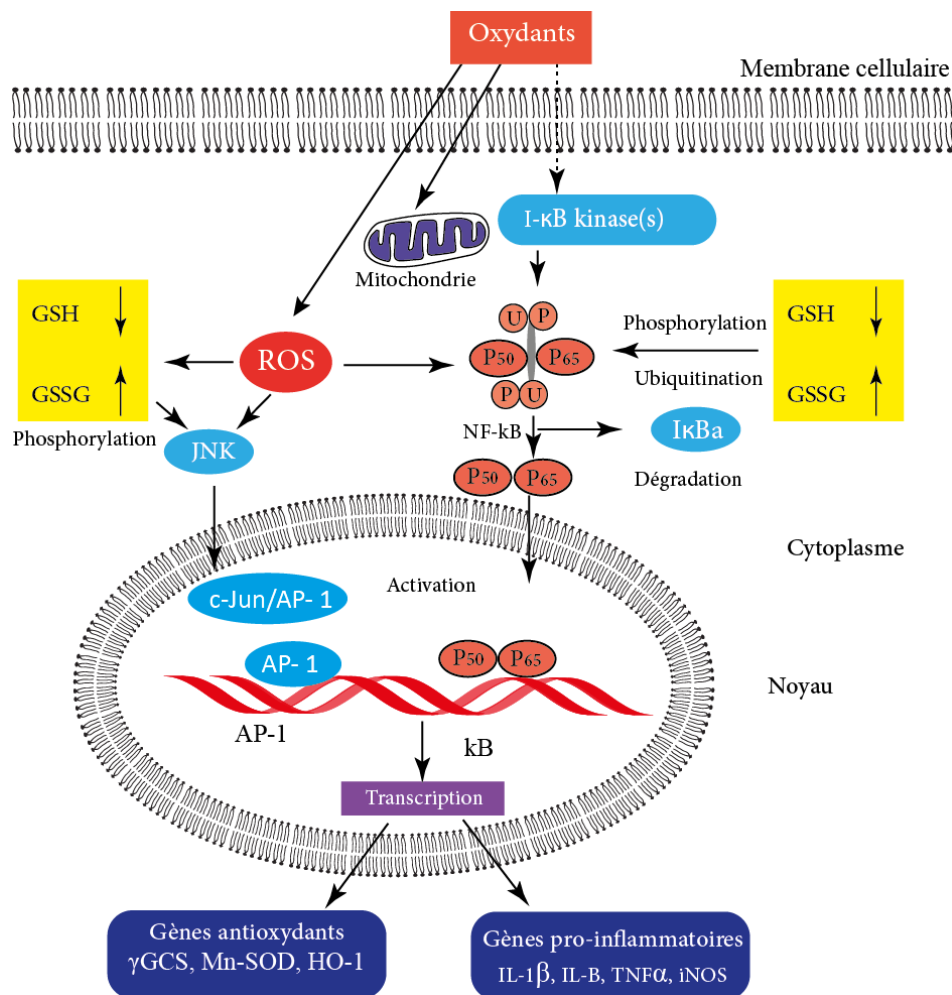


Figure 15 : Exemple de mécanisme d'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires par le stress oxydant et les voies d'AP-1 (« activation protein-1 ») et NF- κ B. D'après (MacNee et Rahman., 2001).

Le TNF- α est impliqué dans la production de radicaux libres de l'oxygène, notamment en entraînant un dysfonctionnement mitochondrial. C'est donc un mécanisme d'amplification inflammatoire et un cercle vicieux entre le stress oxydant et le TNF- α avec NF- κ B et AP-1 (Rahman *et al.*, 2006).

Certains produits finaux de dégradation du stress oxydant ont une cytotoxicité ou un pouvoir oxydant qui aggrave et prolonge les dégâts des ROS.

La plupart des étapes de la glycation s'accompagnent d'un stress oxydant, à tel point que l'ensemble du processus est souvent désigné sous le nom de glycoxydation (Gillery., 2006). Les produits issus de la glucoxydation favorisent également le maintien de l'inflammation (Alcaraz *et al.*, 2013). Les effets délétères pro-inflammatoires des produits de la glycoxydation sont aussi médiés par des récepteurs. Au moins quatre récepteurs ont été mis en évidence. Il a été montré que lorsque l'un d'entre eux, le récepteur *RAGE* (pour « *receptor of AGEs* »), largement répandu dans les tissus, est incubé avec des AGEs (Advanced glycation end products), on observe dans plusieurs types cellulaires (dont les neutrophiles) une synthèse de radicaux libres accrue et l'activation du facteur NF- κ B (Sagai et Bocci., 2011). Également, un modèle expérimental d'étude de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme a montré que les protéines fortement oxydées, dont les *AGEs*, agissent comme des médiateurs du stress oxydant dans l'activation et l'amplification du « *respiratory burst* » chez les monocytes et les macrophages (Witko-Sarsat *et al.*, 1998).

De même, les produits issus de l'oxydation de l'ADN mitochondrial (comme les guanosines déméthylées) peuvent activer le facteur NF- κ B (Collins., 2004). Enfin, certains isoprostanes sont instables même à la température corporelle et peuvent subir des réarrangements spontanés et former des prostaglandines biologiquement actives et pro-inflammatoires (Halliwell et Gutteridge., 2008).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont impliquées physiologiquement dans la signalisation et dans l'homéostasie cellulaire (notamment redox), ainsi que dans la formulation de nombreuses réponses ciblées et ponctuelles. L'excès seulement peut être délétère, et considérée comme une menace qui s'illustre par leur capacité à dégrader de nombreuses molécules organiques piliers de l'intégrité des mammifères (protéines, lipides et acides nucléiques). L'organisme doit y faire face tous les jours par des mécanismes de défense complexes et finement régulés. Dans le cadre cellulaire le stress oxydant est l'acteur majeur dans l'apparition et l'évolution de nombreuses pathologies inflammatoire qui due à la différente perturbation moléculaires.

Les antioxydants administrés par voie alimentaire comme les fruits et les légumes riche particulièrement en polyphénols semblent être à l'origine d'effets protecteurs efficaces et complexes dans les tissuspour la prévention contre l'apparition de diverses maladies. Un champ d'investigation important est donc en train de s'ouvrir dans le domaine du diagnostic du stress oxydant et de thérapies permettant de limiter ses effets néfastes. Si elle est bien appliquée, cette nouvelle discipline devrait révolutionner la médecine de demain et avoir un impact économique important en termes de soins de santé.

INTRODUCTION

L'oxygène c'est la molécule indispensable à la vie, est susceptible d'entraîner des effets délétères dans l'organisme via la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées activées. Au cours de l'évolution, les organismes aérobies se sont adaptés à l'oxygène atmosphérique par la mise en place de systèmes métabolisant la molécule d'oxygène. Cependant, cette production de *reactive oxygen species* (ROS) peut être amplifiée de façon excessive par différents mécanismes physiopathologiques, ou facteurs environnementaux créant un déséquilibre de la balance prooxydant/antioxydant : C'est le stress oxydant. La cellule recrute des systèmes antioxydants comportant des enzymes et des vitamines spécifiques permettent de capter et de neutraliser ou bien éliminer, et de remplacer les molécules endommagées (Zhang., 2001).

La perte de l'homéostasie suite à une infection ou une blessure est toujours accompagnée par une réponse inflammatoire dont la fonction est de rétablir l'intégrité du tissu et des processus physiologiques. Le système immunitaire inné est un élément critique de la réponse inflammatoire et ses activités incluent le confinement et l'élimination de l'agent infectieux et/ou blessant et la promotion de la réparation du tissu (Pierre., 2003). Mais il arrive que les dommages cellulaires causés par les ROS rendre la réponse inflammatoire inadaptée ou mal contrôlée se qui génère ainsi des effets délétères sur l'organisme, peut produire de nombreuses maladies chroniques évolutives comme les maladies rhumatismales inflammatoires, les maladies chroniques inflammatoires de l'appareil digestif, les maladies broncho-pulmonaires, les affections de la peau, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections virales chroniques s'accompagnent d'un stress oxydatif parfois important (Haleng *et al.*, 2007).

L'objectif de notre travail est d'élucider la relation entre le stress oxydant et le processus inflammatoire, et d'éclaircir la responsabilité des espèces réactives de l'oxygène à l'apparition de certaines maladies inflammatoires chroniques. Cette étude consiste à étudier les points suivants :

- Les espèces réactives de l'oxygène et leurs cibles biologiques.
- La relation entre le stress oxydatif et le développement du processus inflammatoire.
- Les maladies inflammatoires chroniques issues de stress oxydatif.
- Les mécanismes moléculaires d'action des espèces réactives de l'oxygène sur les gènes impliqués dans le déclenchement de l'inflammation.

Liste des abréviations

1O ₂	Oxygène singulet
AGE	Advanced glycation end products
AGPI	Acides gras polyinsaturés
AP-1	Activated Protein-1
CGP _x	Glutathion peroxydase aux cytosol
COX-2	Cyclo-oxygenase de type 2
GPX	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Forme oxydée du glutathion
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HO ₂ •	Radical hydroperoxyle
HOCl	Acide hypochloreux
iNOS	Inductible NOS
IκB	Inhibiteur de κB
MC	La maladie de Crohn
MIP-1α	Macrophage-Inflammatory Protein-1α
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NO•	Monoxyde d'azote
NO ₃ ⁻	Peroxynitrite
NOS	Monoxyde d'azote synthétase
NOX	NADPH-oxydase
O ₂ • ⁻	Anion superoxyde
OH•	Radical hydroxyle
ONOO ⁻	Peroxynitrite
RO•	Radical alcoxyle
RO ₂ •	Radical peroxyde
ROOH	Hydroperoxyde
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Superoxyde dismutase
TGFB	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
XO	Xanthine oxydase
XOR	Xanthine oxydoréductase

Liste des figures

Figure 01	Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine, base constitutive de l'ADN.....	03
Figure 02	Les trois étapes de la peroxydation lipidique.....	05
Figure 03	Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique.....	05
Figure 04	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	07
Figure 05	Sites d'action des nutriments antioxydants et des enzymes antioxydantes.....	11
Figure 06	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	13
Figure 07	La formule semi-développée de l'acide ascorbique.....	14
Figure 08	Structure des formes oxydée et réduite de l'acide ascorbique.....	14
Figure 09	Principaux prooxydants et antioxydants.....	18
Figure 10	La composition de la propolis.....	19
Figure 11	Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë.....	23
Figure 12	La bronchite chronique.....	28
Figure 13	Schéma explicatif de la maladie de crohn.....	29
Figure 14	Le stress oxydant et le diabète de type 2.....	30
Figure 15	Exemple de mécanisme d'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires par le stress oxydant et les voies d'AP-1 et NF- κ B.....	33

Adam A., Blais Jr Ch., Loute G. Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Néphrologie*, 2000, vol. 21, n° 4, p. 163-172.

Adams R., Bird R. Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part1 : Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*, 2009, vol 14, p. 462-70.

Alcaraz M J., Gualillo O., Sánchez-Pernaute O. *Studies on Arthritis and Joint Disorders*. Springer New York, 2013.

Arthur J R. "The glutathione peroxidases". *Cell Mol Life Sci*, 2000, vol 57, p. 1825-35.

Baillie JK., Bates MGD., Thompson AAR., Waring WS., partridge RW., Schnopp MF., Simpson A., Guilliver-Sloan F., Maxwell SRJ., Webb DJ. Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous. Urate Production Augments. *Chest*, 2007, vol 131, p. 1473-8.

Ballot-Flurin C (2010). *Les bienfaits de l'apithérapie*. Paris : Groupe Eyrolles, p 1-157

Bankova V B., Decastro S L., Marcucci M C. *Apidologie*. 2000, Vol 31, P. 3-15.

Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/Science*, 2006, vol 22, p. 266-72.

Barton G M. A calculated response : control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*, 2008, vol 118, p. 413-420.

Basdevant A., Laville M., Lerebours E. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. 2001.

Baudin B. Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio*, 2006, vol 2, n°1, p.43-52.

Beckman K B., Ames B N. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*, 1998, vol 78, p.547-581.

Berger M M (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 20, p.48-53.

Bonotte B., Olsson N.O., Lorcerie B. Le syndrome inflammatoire. *La revue du praticien*, 2003, vol 53, p. 489-494.

Borrelli F., Maffia P., Pinto L., Ianaro A., Russo A., Capasso F., Ialenti A. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, 2002, vol 1, p. 53-63.

Bouchentouf R. Les manifestations respiratoires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Journal of French-Vietnamese Association of Pulmonology*, 2012, vol 3, p. 1-45.

Bouhadjra K. Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge. thèse pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mouloud Mammeri. Tizi-Ouzou, 2011.

Boulet L P., Bourbeau J. L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique : Comment les différenciers? *Le clinicien*, 2002, p. 105-116.

Broek I., Harris N., Henkens M., Mekaoui H., Palma P P., Szumilin E (2013). *Guide Clinique et Thérapeutique*. Médecins Sans Frontières, p. 1-348.

Bush-Brafin MS., Pinget M. Le diabète de type 2 Imagerie fonctionnelle et métabolique. *Médecine nucléaire*, 2001, vol 25, p. 103-114.

Çakatay U. protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetis Metab*, 2005, vol 31, p. 515-557.

Camara C M., Djessou P. Evaluation des marqueurs. du stress oxydant dans une population de Hanseniens en Côte d'Ivoire. *Sciences et Médecine*, 2006, vol 4, p. 40-43.

Can Z. et al. Phenolic Profile and Antioxidant Potential of Propolis from Azerbaijan. *Mellifera*, 2015, vol 15, p. 16-28.

Capron F. Forme anatomo-clinique de l'inflammation, in trouble de la mortalité et de la sensibilité digestive. *Revue du praticien*, 1998, vol 20, p. 2273-2276.

Cardinault N., Cayeux M O. et al. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 2012, vol 10, p.298–304.

Caroll M. The complement system in regulation of adaptative immunity. *Nat Immunol*, 2004, vol 23, p. 981-86.

Casteilla L., Rigoulet M., Pénicaud L. Mitochondrial ROS metabolism : modulation by uncoupling proteins. *IUBMB Life*, vol 52, 2001, p. 181–188.

Césarini J.P (2004). Le sélénium : actualités. John Libbey Eurotext Edition, p 14. *Chemical Toxicology* 33, 1061-1080. *Clin. Exp. Metastasis.*, 9, 13-25. *Complementary & Alternative Medicine*, 1-13.

Cibor D., Domagala-Rodacka R., Rodacki T., Jurczynszyn A., Mach T., Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases : Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*, 2016, vol 22, p.1067-1077.

Cillard J., Cillard P. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Ocl*, 2006, vol 13, n°1, p. 27.

Bourgeois C. les vitamines dans l'industries agroalimentaires. Paris : collection sciences et techniques agroalimentaires, 2003, p. 1-693.

Collins L V. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *Journal of Leukocyte Biology*, 2004, vol 75, n 6, p. 995-1000.

Comhair S A., Erzurum S C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, vol 283, p.246-255.

Crapo JD. Mouse extracellular superoxide dismutase : primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, vol 17, p.393-403.

Cui J., Chen Y., Wang H Y., Wang R F. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014, vol 10, n°11, p. 3270-3285.

Cvek J., Medic-Saric M., Vitalii D., Mornar A., Vedrina-Dragojevic I., Smit Z., Tomic S. The content of essential and toxic elements in Croatian propolis samples and their tinctures. *J Apic Res*, 2008, vol 47, p. 35-45.

Daferera DJ., Ziogas BN., Polissiou MG J. *Agric. Food Chem*, 2000, vol 48, p. 2576-2581.

Deby-Dupont G., Deby C., Lamy M. Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. *Réanimation*, 2002, vol 11, p. 28-39.

De Kesel M., Hautier P (2006). *Vis ta mine. dossier enseignant-festival des sciences .UCL*, p. 1-16.

Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot D (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, p. 114-167.

Delattre J., Durand G., Jardillier JC (2003). Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires Paris : Médecine-sciences Flammarion, p. 59-81.

Droge W. "Free radicals in the physiological control of cell function." *Physiol Rev*, 2002, vol 82, n°1, p. 47-95.

Dubero S., Atlabachew M. Total phenols and antioxydant activities of natural honeys and propolis collected from different geographical regions of ethiopia. *Bull Chem Soc Ethiop*, 2015, vol 29, n°2, p. 163-172.

Eddy A A. Progression in chronic kidney disease. *Adv.Chronic Kidney Dis*, 2005, vol 12, p. 353–365

Ehrnthaller C., Ignatius A., Gebhard F., Huber-lang M. New Insights of an Old Defense System : Structure, Fonction, and Clinical Relevance of the Complement System. *Mol Med*, 2011, vol 17, p. 317-29.

Eming S A., Krieg T., Davidson J M. Inflammation in Wound Repair : Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, vol 127, p. 514–525.

Evans J L. Antioxidants: do they have a role in the treatment of insulin resistance?. *Indian Journal Medical Research*, 2007, vol 125, p. 355–372.

Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *l'actualité chimique*, 2003, p. 108-115.

Sauvager F (2014). La propolis : définition, récolte, propriétés et utilisation, p1-67.

Friedman S. Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006, vol 35, n°3, p. 621-39.

Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O. Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2004, vol 114, p. 1752-1716.

Galila A. et al. Hepatoprotective effect of basil (*Ocimum basilicum* L.) on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *African Journal of Biotechnology*, 2012, vol 11, n°90, p.15702-15711.

Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*, 1999, vol 20, n°19, p. 1657-1666.

Gardan J (2013). Prévention et prise en charge du vieillissement général et sensorial. *Medecine integral*, p. 53-57.

Gardan J (2014). Affections saisonnières et allergies,leur prevention. *Medecine integral*, p. 6-10.

Gardès-Albert M. et al. Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *l'actualité chimique*, 2003, p. 91-96.

Gillery P. Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Ann Biol Clin*, 2006, vol 64, P. 309-14.

Godesky F (2014). Métabolisme de l'acide Arachidonique. *Lyon Sud*, p. 1-50.

Gomes A., Fernandes E., Lima JLFC. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species. *J.Biochem.Biophys.Methods*, 2005, vol 65, p. 45-80.

Gonzalez-Amaro R., Diaz-Gonzalez F., Danchez-Miadrid F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*, 1998, Vol 56, p. 977-88.

Goudable J., Favier A (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol 11, p. 115-20.

Guo R., Ward P. Role of c5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*, 2005, vol 23, p. 821-52.

Gutteridge J M., Rowley D A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts. Detection of 'catalytic' iron and anti-oxidant activity in extracellular fluids. *Biochem J*, 1982, vol 206, p. 605-609.

Gutteridge J M., Wilkins S. Copper salt-dependent hydroxyl radical formation. Damage to proteins acting as antioxidants. *Biochim Biophys Acta*, 1983, vol 759, p. 38-41.

Haleng J., Pincemail J., Defraigne J O. et al. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007, vol 62, n°10, p.628-638.

Halliwell B., Gutteridge J M C (2008). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Edition. Oxford University Press.

Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*, 2001, vol 18, p. 685-716.

Han D., Antunes F., Canali R., Rettori D., Cadenas E. Voltage dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *J Biol Chem*, 2003, vol 278, p. 5557–5563.

Harris SG., Padilla J., Koumas L. et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002, vol 23, p. 144-150.

Hennebelle T., Sahpaz S., Bailleul F. Polyphénols végétaux , sources , utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2004, vol 1, p. 3-6.

Henri C. une vie pour les abeilles, rue de l'échiquier, Paris, 2012, p.90.

Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Geloën A., Even P C., Cervera P., Lebouc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 2003, vol 421, n°6919, p. 182-187.

Kadiiska M B., Gladen B C., et al. Biomarkers of oxydative stress study II. Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCL4 poisoning?. *Free radical biology and medicine*, 2005, vol 38, p. 698-710.

Keibel A., Singh V., Sharma MC. Inflammation, Microenvironment, and the Immune System in Cancer Progression. *Curr Pharm Des*, 2009, vol 15, p. 1949-1955.

Kessler Brondolo V K., Maillard M H., Delarive J., Mottet C., Michetti P. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : «Survival kit» pour internistes et généralistes. *RevMed*, 2010, vol 6, p.108-5.

Keystone E C., Ware C F. Tumor Necrosis Factor and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *The Journal of Rheumatology*, 2010, vol 37, p. 27-39.

Khandelwal S., Shukla LJ., Shanker R. Modulation of acute cadmium toxicity by *Emblica officinalis* fruit in rat. *Indian J Exp Biol*, 2002, vol 40, p.564-570.

Khayyal MT., el-Ghazaly MA ., el-Khatib AS. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res*, 1993, vol 19, p. 197–203.

Kim S C., Ferry G D. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients : clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*, 2004, vol 126, p. 1550–60.

Kim S H., Chu H J. et al. NF- κ B Binding Activity and Cyclooxygenase-2 Expression in Persistent CCl₄-Treated Rat Liver Injury. The Korean Academy of Medical Sciences, 2002, vol 17, p. 193-200.

Kindt T., Goldsby R., Osborne B (2008). Activation des leucocytes et migration : processus inflammatoire. Paris : Immunologie, p. 343-350.

Kirkman H N., Rolfo M., Ferraris A M., Gaetani G F. Mechanisms of protection of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry. J Biol Chem, 1999, vol 274, p. 13908-13914.

Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. Toxicologic Pathology, 2002, vol 30, p.620-650.

Koolman J., Rohm KH (2004). Atlas de poche de biochimie. 3^{ème} édition. Médecine Sciences, p. 160-176.

Lams BE., Sousa AR., Rees JP., Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 2000, vol 15, p. 512-516.

Laporte F (2007). Biochimie structurale-Biochimie des lipides. Grenoble : MED@TICE PCEM1, p. 1-15.

Laydyarts P M., Whelan A., Fanger M W. Essentiel en immunologie. Edition Berti, 2000, Vol 107, p. 139-145.

Lawler J M, Demaree S R. "Relationship between NADP-specific isocitrate dehydrogenase and glutathione peroxidase in aging rat skeletal muscle." Mechanisms of Ageing and Development, 2001, vol 122, n°3, p. 291-304.

Lehucher-Michel M P., Lesgards J F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. Stress oxydant et pathologies humaines. La Presse médicale, 2001, vol 30, p.1076-1081.

Leger CL. anti-oxydants d'origine alimentaire : diversité, mode d'action anti-oxydante, interaction. Oléagineux, Corps Gras, lipides, 2006, vol 13, n° 2, p 213-222.

Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. Free Radic Biol Med, 2002, vol 32, p. 790-796.

MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, vol 2, p. 50-60.

MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, vol 7, n 2, p. 55-62.

Magnard P (2014). *La réaction inflammatoire aiguë*. Paris : Copyright.

Manderson A., Botto M., Walport M. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol*, 2004, vol 22, p. 431-56.

Manfred et nicole moll (2005). *Précis des risques alimentaires*. paris: TEC et DOC, p. 154-156.

Martin M C., Seller M. *Actifs et additifs en cosmétologie*. lavoisier, 1992, p. 112.

Martínez-Cayuella M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 1995, vol 77, p. 147-161.

Mengual R (2012). *Métabolisme des Eicosanoïdes*. Alistair Baber, p. 1-11.

Mohammedi Z (2005), *Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et falvonoides de quelques plantes de la région du Tlemcen*, Thèse de magistère, Université-Abou Bakr Belkaid-Telemcen.

Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J J. The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS. *Brain Sci*, 2016, vol 6, p.1-14.

Molfino NA. Drugs in clinical development for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2005, vol 72, p. 105-112.

Molfino NA., Jeffery PK. Chronic obstructive pulmonary disease : Histopathology, inflammation and potentiel therapies. *Pul Pharm Therap*, 2006.

Moran G., Folch H. Recurrent airway obstruction in horses—an allergic inflammation : a review. *Veterinarni Medicina*, 2011, vol 56, n 1, p. 1–13.

Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, vol 23, p. 368-370.

Mookerjee B K., Lee T P., Logue G P., Lippes H A., Middleton E. The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. *Prog Clin Biol Res*, 1986, vol 213, p.511-520.

Nancy J., Linford., chriner S L., Peter E., Rabinovitch1 S. Oxidative Damage and Aging: Spotlight on Mitochondria .Cancer Res, 2006, vol 66, p. 2497-2499.

Namgoong SY., Son K H., Chang HW., Kang SS., Kim HP. Effects of naturally occurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. Life Sci, 1994, vol 54, p. 313-320.

Nathan C. Points of control in inflammation. Nature, 2002, vol 420, p. 846-852.

Negri G., Marcucci M C., Salatino A M., Salatino L F. Comb and propolis waxes from Brazil (states of Sao Paulo and Panama). J Braz 1, 2000, p. 5453-457.

Nicolas N Y ., Leopold T N. et al. Antiradical activity and polyphenol content of ethanolic extracts of Propolis. International Journal of Biosciences, 2012, vol 2, n°4, p. 56-63.

Nicholson JP., Wolmarans MR., Park GR. The role of albumin in critieal illness. Br J Anaesth, 2002, vol 85, p. 599-610.

Niki L., Reynaert S W., Aesif T., McGovern., Amy Brown., Emiel., Wouters F M., Charles., G., Yvonne I., Janssen-Heininger M W. Catalase Overexpression Fails to Attenuate Allergic Airways Disease in the Mouse. The Journal of Immunology, 2007, vol 178, p. 3814-3821.

Nourshargh Sussan, Fritz Krombach, and ElisabettaDejana. The role of JAM-A and PECAM-1 in modulating leukocyte infiltration in inflamed and ischemic tissues. Journal of Leukocyte Biology, 2006, vol 80, p. 714-718.

Opara E S. Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. J of the Royal Soc for the promotion of Health, 2002, vol 122, p. 28-34.

Penagini F., Dilillo D., Borsani B., Cococcioni L., Galli E., Bedogni G., Zuin G., Zuccotti G V. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease : From Etiology to Treatment. A Systematic Review. Nutrients, 2016, vol 334, p. 1-27.

Pereira P. et al. Comparison of Antioxidant Activity in Extracts of Myrtus communis L. Obtained by SFE vs. Solvent Extraction. Journal of Environmental Science and Engineering, 2012, p. 115-120.

Percie P., Cardinault N (2013). Interaction entre la propolis de peuplier et les Mécanismes de détoxification de l'organisme. paris : AMPP 37 Quai de Grenelle 75015, Tiss santé 78, p. 5-6.

Petersen Shay K., Moreau RF., Smith EJ., Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo?. Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life*, 2008, vol 60, p. 362-367.

Philippe JM (2007). *Le guide de l'apiculteur*. France : Aix-en-Provence, p. 221.

Picklo T. Vitamin E and vitamin C do not reduce insulin sensitivity but inhibit mitochondrial protein expression in exercising obese rats. *Appl Physiol Nutr*, 2016, vol 40, n°4, p. 343–352.

Pierre-Jean G., Virally M., Mauvais-Jarvis F., Martinez M., Kévorkian J P., Warnet A. Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2000, vol 12, n°10, p. 658-63.

Pierre M., *Physiopathologie de l'inflammation*. *Revue du praticien*, 2003, vol 53, p. 1-6.

Pineda M., Dooley M.P (2003). *Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction*. Iowa : 25^{ème} Edition State University Press, p. 141-163.

Pincemail J., LeGoff C., Charlier C. et al. Evaluation biologique du stress oxydant Application en routine clinique. *Nutrition & Endocrinologie*, 2009, p.16-31.

Pincemail J., Limet R. Stress oxydant et transmission cellulaire: implication dans le développement du cancer. *MED ISPHERE*, 2001, p.1-4.

Pincemail J., Meurisse M. et al. Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 1999, vol 4, n°4.

Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne JO. Mesure et utilisation des antioxydants en médecine humaine. *MED ISPHERE*, 1998.

Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters. *Vet Res Commun*, 2005, vol 29, p. 281-286.

Précourt L P. Rôles et régulation des enzymes antioxydantes paraoxonases au niveau intestinal et implication dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Thèse de Doctorat en nutrition : Université Montréal, 2011.

Pop-Busui R., Sima A, et al. "Diabetic neuropathy and oxidative stress." *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, vol 22, p. 257-73.

Popova M., Bonkova V., Chimov A., Sileva M. A scientific note on the high toxicity of propolis that comes from Myroxylan balsamum trees. *Apidologie*, 2002, vol 33, p. 87-88.

Powers S., Jackson M. "Exercise-induced oxidative stress : cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 2008, vol 88, p.1243-1276.

Purdue P E., Lazarow P B. Targeting of human catalase to peroxisomes is dependent upon a novel COOH-terminal peroxisomal targeting sequence. *The Journal of Cell Biology*, 1996, vol 134, p. 849-862.

Pretolani M., Vargaftig B. Rôle du PAF-acéther dans les réactions inflammatoires et allergiques. *médecine/sciences*, 1987, Vol 3, p.508-514.

Qian W L., Khan Z., Watson D G., Fearnley J. Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2008, vol 21, n°1, p. 78-83.

Radi R., Turrens J F., Chang L Y., Bush K M., Crapo J D., Freeman B A. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*, 1991, vol 266, p. 22028-22034.

Rahman I., Adcock I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, 2006, vol 28, p.219-242.

Ramos AFN., Miranda JL. Propolis: a review of its antiinflammatory and healing actions. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2007, vol 13, p. 697–710.

Rangé H., Dagorne C. Diabète et maladies parodontales. *AOS*, 2014, vol 267, p. 27-34.

Ribeiro M A., Bernardo-Gil M G. et al. study of antioxidant activity in supercritical residues. *Journal of Supercritical Fluids*, 2001, p. 51-60.

Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 2010, vol 11, p. 785-797.

Rigalleau V., Lang J., Gin H. Etiologie et physiopathologie du diabète de type2. *Endocrinologie-Nutrition*, 2007, p. 65-79.

Rock E (2001). Bases théorique du stress oxydant et mécanismes d'action des antioxydants. Saint Genès Champanelle: Centre de Recherche en Nutrition Humaine, p. 2-22.

Rousselet M C., Vignaud J M., Hofman P., Chatelet F P. Inflammation et pathologie inflammatoire. AFECAP, 2005, p. 1-57.

Sachdev S., Davies K J A. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. Free Radical Biology & Medicine, 2008, vol 44, p. 215–223.

Sagai M., Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress. Medical Gas Research, 2011, vol 1, p. 29.

Salvayer A N., Salvayer R. Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : Implication en physiopathologie vasculaire. OCL, 2005, vol 12, n° 5-6, p. 433-438.

Sanchez-Escalante A., Djenane D., Torrescano G., Beltran J A., Beltran J A., Roncales P.

Antioxidant action of borage, rosemary, oregano and ascorbic acid in beef patties packaged in modified atmosphere. J. Food Sci, 2003, vol 68, p. 339-344.

Scalbert A., Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. Journal of Nutrition, 2000, vol 130, p. 2073-2085.

Schoepfer A., Temperli R. Que savoir des maladies inflammatoires du tube digestif?. Swiss Medical Forum, 2015, vol 15, p. 898-902.

Sen CK. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: Introduction. Med Sci Sports Exer, 2001, vol 33, p. 68-370.

Serhan C N., Ward P A., Gilroy D W. Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, 2010, p. 2-3.

Shao M X., Nakanaga T., Nadel JA. Cigarette smoke induces MUC5AC mucin over production via tumor necrosis factor- α converting enzyme in human airway epithelial (NCI-H292) cells. Am J Physiol, 2004, vol 287, p. 420-427.

Stentz F.B., Umpierrez G.E., Cuervo R., Kitabchi A E. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes, 2004, vol 53, n°8, p. 2079-286.

Suzuki K., Ito Y., Ochiai J., Kusuhara Y., Hashimoto S., Tokudome S., Kojima M., Wakai K.,

Tato Rocha RE., Cardenas V E., Herrero H E. Selenium : the physiopathological and clinical implications. An.Med Interna, 1994, vol 11, p. 457-463.

Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration : Mechanism and consequence. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2006, vol 25, p. 490-513.

Thérond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A., Conti M., Legrand A. Biomarkers of oxidative stress : an analytical approach. *Curr Opin Nutr Metab Care* 3, 2000, n°5, p. 373-384.

Thompson M A., Trujillo M J. Advances in the treatment of type 2 diabetes : impact of dulaglutide. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* , 2016, vol 9, p. 125–136.

Trenzado C., Hidalgo C M. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in sturgeon *Acipenser naccarii* and trout *Oncorhynchus mykiss*. A comparative study. *Aquaculture*, 2006, vol 254, p. 758–767.

Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*, 2003, vol 552, p. 335–344.

Toyoshima H., Tamakoshi K., Watanabe Y., Hayakawa N., Maruta M., Watanabe M., Kato K., Ohta Y., Tamakoshi A. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2003, vol 4, n°3, p. 259-266.

Urakawa H., Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E C., Murashima S., Morioka K., Maruyama N., Kitagawa N., Tanaka T., Hori Y., Nakatani K., Yano Y., Adachi Y. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol 88, n°10, p. 4673-4676.

Vainshtein. et al. Three-dimensional structure of catalase from *Penicillium vitale* at 2.0 Å resolution. *J Mol Biol*, 1986, vol 18, p. 49-61.

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M T., Mazur M., Telser J. "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease". *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, vol 39, n°1, p. 44-84.

Valko M., Rhodes C J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, vol 160, p. 1-40.

Vasconcelos SML., Goulart MOF., Moura JBF., Manfredini V., Benfato M., Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio et de nitrogênio, antioxidantes, marcadores de dano oxidativo em sangue humano : principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova*, 2007, vol 30, n°5, p. 1323-38.

Vertuani S., Angusti A., Manfredini S. The antioxidants and pro-oxidants network : an overview. *Curr Pharm Des*, 2004, vol 10, p. 1677-1694.

Vincent A M., Russell J W. et al."Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy". *Endocr Rev*, 2004, vol 25, p. 612-28.

Walport M. Advance in immunology : complement (first of two parts). *N Engl J Med*, 2001, vol 344, p. 1058-66.

Weill B., Batteux F., Dhainaut J (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Paris : Eds, p. 12-23.

Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T., Capeillère-Blandin C., Nguyen A T., Canteloup S., Dayer J M., Jungers P., Drüeke T., Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *The Journal of Immunology*,1998, vol 161, n°5, p. 2524-2532.

Wolters M., Hermann S., Golf S., Katz N., Hahn A. Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. *Eur J Clin Nutr*, 2005, vol 24.

Wu Y., Antony S., Meitzler J L., Doroshov J H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation associated cancers. *Cancer Lett*, 2015, vol 345, n°2,p. 164-173.

Xiao C., Ghosh S. NF-KB, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses. *Adv Exp Med Biol*, 2005, vol 560, p. 41-5.

Ye-Shih Ho., Ye Xiong., Wanchao Ma., Abraham. Spector,Dorothy,S. Ho. Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury.*J of biological chemistry*, 2004, vol 279, p. 32804-32812.

Yohan R. Antioxydants naturels végétaux. *ocl*, 2004, vol 11, n°6, p. 419-424.

Zhang L., Lin X. Covalent modification of glassy carbon electrode with glutamic acid for simultaneous determination of uric acid and ascorbic acid. *Analyst*, 2001, vol 126, p.367-370.

*Références
bibliographiques*

DEBBACHE Amel DELILECHE Samira	<i>Stress oxydant et maladies inflammatoires</i>	<i>Date de soutenance :</i> <i>Le : 03/06/2016</i>
<p>Résumé</p> <p>Les fondements biochimiques du stress oxydant reposent sur la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de leur réactivité pour de nombreux composants cellulaires. La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers processus physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable. Cette production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. On parle alors de stress oxydant à l'origine bien souvent d'altérations moléculaires participant à la physiopathologie de nombreux processus pathologiquesy compris le dysfonctionnement de la réponse inflammatoire, ce qui favorise le développement et la progression de plusieurs maladies chroniques communes, par exemple l'asthme, les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer. Les plantes constituent une source potentielle de molécules naturelles bioactives. Elles font l'objet d'études scientifiques rigoureuses pour leur éventuelle utilisation pour la protection contre le stress oxydant et le traitement des maladies inflammatoires.</p> <p>Mots clés : Inflammation, les antioxydants, stress oxydatif, les maladies inflammatoires chroniques.</p>		
<p>Abstract</p> <p>The biochemical basis of oxidative stress is based on the excessive production of reactive oxygen species and their reactivity for many cellular components. The discovery of the radical chemical species present in the body normally has revolutionized our understanding of biological mechanisms. Various physiological processes produce these free radicals, as they are useful for the organism at reasonable dose. This production can become excessive or result from exogenous toxic phenomena, thus the body will have to protect themselves from these excesses by various antioxidant systems. It is called oxidative stress causing often many molecular alterations involved in the pathophysiology of many disease processes including the dysfunction of the inflammatory response, which promotes the development and progression of many common chronic diseases such as asthma, cardiovascular diseases, diabetes and cancer. The plants are a potential source of natural bioactive molecules. They are the subject of many scientific studies for their potential use to protect against oxidative stress and the treatment of inflammatory diseases.</p> <p>Key words: Inflammation, antioxidants, oxidative stress, chronic inflammatory diseases.</p>		
<p style="text-align: right;">ملخص</p> <p>إن أساس الكيمياء الحيوية يستند على الإفراط في الأوكسدة وإنتاج الأنواع الأوكسجينية النشطة وتفاعلها مع العديد من المكونات الخلوية. إن اكتشاف الأنواع الكيميائية الجذرية الموجودة في الجسم بشكل طبيعي قد غير فهمنا للآليات البيولوجية، هذه الجذور الحرة التي تنتج عن طريق مختلف الآليات الفسيولوجية تستعمل من طرف الجسم بكميات معقولة، لكن هذا الإنتاج يمكن أن يصبح مفرطاً أو ناتج عن الظواهر الخارجية السامة ويجب على الجسم حينئذ توفير الحماية بمختلف النظم المضادة للأوكسدة. ويمكن القول إن الأوكسدة في كثير من الأحيان هي التلف الجزيئي الذي ينجم عنه تغير في الفسيولوجيا المرضية للعديد من الأمراض و الاختلال الوظيفي في الاستجابة الالتهابية، وبالتالي تحفز تطور و تقدم العديد من الأمراض المزمنة الشائعة مثل الربو وأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري والسرطان. تعتبر النباتات مصدراً محتملاً للجزيئات الحيوية النشطة الطبيعية حيث تخضع لدراسات علمية دقيقة لإمكانية استخدامها للحماية من الإجهاد التأكسدي وعلاجاً لأمراض الالتهابية.</p> <p style="text-align: right;">الكلمات المفتاحية : الالتهاب، مضادات الأوكسدة، الإجهاد التأكسدي، الأمراض الالتهابية المزمنة.</p>		
<i>Encadreur : OUMEDDOUR Abdelkader.</i>		

Sommaire

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

Rappels bibliographiques

Chapitre I : Stress oxydant

1.	Les espèces réactives dans la cellule.....	1
1.1.	La toxicité de l'oxygène.....	1
1.2.	Le stress oxydant	2
1.3.	les dommages biologiques du stress oxydant.....	2
1.3.1.	Oxydation des protéines.....	2
1.3.2.	Oxydation de l'ADN.....	3
1.3.3.	Oxydation des lipides.....	4
2.	Les radicaux libres.....	5
2.1.	Définitions des radicaux libres.....	5
2.2.	Origine des radicaux libres.....	6
2.3.	Nature des radicaux libres.....	7
2.4.	Devenir des radicaux libres.....	8

Chapitre II : Les systèmes pro oxydants et antioxydants

1.	Les systèmes pro oxydants.....	9
1.1.	Le fer.....	9
1.2.	Le cuivre.....	9

1.3.	Le zinc.....	10
1.4.	Acides gras polyinsaturés (AGPI).....	10
2.	Les systèmes antioxydants.....	10
2.1.	Les sources naturelles d'antioxydants.....	11
2.2.	Les différentes localisations cellulaires des antioxydants.....	11
2.3.	Le système antioxydant enzymatique.....	11
2.3.1.	les super oxydes dismutase (SOD).....	11
2.3.2.	La Catalase.....	12
2.3.3.	Les glutathion peroxydases.....	12
2.3.4.	La glutathion réductase.....	13
2.4.	Les systèmes antioxydants non enzymatique.....	14
2.4.1.	les vitamines.....	14
2.4.2.	L'acide urique.....	16
2.4.3.	Les polyphénols.....	16
2.4.4.	Le sélénium.....	17
2.4.5.	Protéines de fixation des métaux.....	17
2.4.6.	Protéines liant l'hème libre et protéines liant les protéines hémiques.....	17
2.4.7.	Éléments-traces dans l'homéostasie radicalaire.....	17
3.	La propolis.....	18
3.1.	Définition de la propolis.....	18
3.2.	La composition et l'utilisation de la propolis.....	18
3.3.	Fonction de détoxification et d'épuration.....	20
3.4.	Activité antioxydant de la propolis.....	20
3.5.	Activité anti-inflammatoire de la propolis.....	20

Chapitre III : L'inflammation

1.	Aspect cellulaire de l'inflammation.....	21
1.1.	Définition de l'inflammation.....	21
1.2.	Les Phases de l'inflammation.....	21
1.2.1.	Phase vasculo-exsudative.....	21
1.2.2.	La phase cellulaire.....	22
1.2.3.	La phase de réparation.....	22
1.3.	Les médiateurs de la réaction inflammatoire.....	23
1.3.1.	Médiateurs cellulaires.....	23
1.3.2.	Médiateurs plasmatiques.....	25
1.4.	L'inflammation chronique.....	26
1.5.	L'inflammation aigue.....	26
2.	Les maladies inflammatoires.....	27
2.1.	Généralités sur les maladies inflammatoires.....	27
2.1.1.	Bronchite chronique.....	27
2.1.2.	La maladie de Crohn (MC).....	28
2.1.3.	Le diabète	29
3.	Les espèces réactives de l'oxygène et le processus inflammatoire.....	31
3.1.	Rôle des ROS dans la signalisation cellulaire.....	30
3.2.	Production des ROS lors de l'inflammation.....	31
3.3.	Rôle des ROS dans l'induction de l'inflammation.....	32
3.4.	Mécanismes moléculaires d'induction de l'inflammation par les ROS.....	32

Conclusion

Références bibliographique

