

N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

THEME

**Effet du stress oxydatif sur la variabilité du rythme
cardiaque**

Dirigé par :

AOUIMER Meriem

Présenté par :

BOURAS Haoua
BEKAKRA Assia
BEKAKRA Mouna
HALOUADJI Maroua

Année universitaire 2013/2014

Remerciements

*N*ous devons et nous nous déplaçons nos pas dans la dernière vie universitaire de la pause remontent aux années que nous avons passées dans le campus de l'université avec nos professeurs valeur qui nous ont tant donné épargner de grands efforts dans la construction de la prochaine génération de la nation à envoyer une nouvelle *Et* avant de nous aller le plus profond Merci et gratitude, reconnaissance et amour à ceux qui portaient la lettre plus sacrée dans la vie à ceux de grande nous de science et de la connaissance.

À Tous *les professeurs* distingués dans la *faculté de biologie* qui nous ont formé et nous à fourni une assistance et des installations, des idées et des informations, peut-être sans se rendre compte de leur rôle, avec nos remerciements et la reconnaissance et la gratitude au professeur :

Rouimer Meriem

qui nous à supervisez la recherche, puisse *Allah* la récompenser avec tous nos remerciements et le respect.

Et également remercier tous ceux qui ont aidé à compléter cette thèse et nous ont soutenus et nous donner un coup de main et nous à fourni les informations nécessaires pour effectuer cette recherche.

*N*os dernières remerciements s'adressent à nos *chers parents*, à nos *sœurs* et à nos nièces adorées, à toute nos *familles* et à tous nos *amis* pour leurs encouragements qui ont constitué une aide précieuse.

MAROUA

HAOUA

ASSIA

MOUNA

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Introduction	
Chapitre I : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	
I. Anatomie de cœur.....	03
I.1. Parois du cœur.....	04
I.1.1. Endocarde	04
I.1.2. Myocarde	04
I.1.3. Péricarde	05
I.2. Cavités cardiaques	05
I.2.1. Auriculaires	05
I.2.2. Ventriculaires	06
I.2.3. Septum	06
I.3. Valves cardiaques	06
I.4. Vascularisations du cœur	07
I.5. Innervation du cœur.....	07
II. Anatomie des vaisseaux sanguin.....	08
II.1. Arêtes.....	08
II.2. Veines	09
II.3. Capillaire.....	10
II.4. Système lymphatique	10
III. Physiologie du cœur	11
III.1. Phénomènes électriques	11
III.1.1. Automatisme	11
III.2. Phénomènes mécaniques	12
III.2.1. Révolutions cardiaques.....	12
IV. Rythme cardiaque	13
IV.1. Variabilité du rythme cardiaque	13
IV.2. Fréquence cardiaque.....	13
IV.3. Mesure la variabilité du fréquence cardiaque.....	13
IV.3.1. Méthode du domaine temporel.....	13
IV.3.2. Analyse fréquentielle.....	14

Chapitre II :STRESS OXYDATIF

I-Stress oxydatif.....	15
II.Radicaux libres.....	15
III.Espèces réactives des l'oxygène	15
III.1. Radical superoxyde.....	16
III.2. Radical hydroxyle	16
III.3. Peroxyde d'hydrogène	17
III.4.Acide hypochlorique.....	18
III.5.Autre espèces réactives oxygénées.....	18
III.5.1.Oxygène singulet	18
III.5.2.Radicaux peroxydes	18
IV. Espèces réactives azotée.....	18
IV.1.Monoxyde d'azote.....	19
IV.2.Péroxynitrite.....	19
V. Principales sources des espèces réactives oxygéné et azoté.....	20
V.1.Sources endogènes.....	20
V.1.1.Mitochondrie.....	20
V.1.2.Peroxisomes	21
V.1.3.Cellules phagocytaires.....	22
V.1.4.Réticulum endoplasmique.....	22
V.1.5.NADPH oxydases.....	22
VI.1.6.Oxyde nitrique synthétase.....	23
VI.1.7.Xanthines oxydases/xanthine déshydrogénases.....	23
VI.1.8.Myéloperoxydase.....	24
VI.1.9.Ions métallique.....	24
VI.2.Source exogène.....	24
VII. Systèmes de défense antioxydant.....	25
VII.1.Système antioxydant non enzymatique.....	25
VII.1.1.Vitamine C.....	25
VII.1.2.Vitamine A.....	26
VII.1.3.Vitamine E.....	27

VII.1.4.Glutathion.....	27
VII.1.5.Autre antioxydant non enzymatique.....	28
VI.1.5.1.Coenzyme Q10.....	28
VII.1.5.7.Polyphénols.....	29
VII.2.Système Antioxydant enzymatique.....	29
VII.2.1.Superoxyde dismutases.....	29
VII.2.2.Catalase (CAT).....	30
VII.2.3.Glutathion – peroxydases.....	30
VII.2.4.Glutathion réductase.....	31
VII.2.5 Glutathion-S-transférase.....	32
Chapitre III : STRESS OXYDATIF ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE	
I. Athérosclérose.....	33
I.1.Définition.....	33
I.2.Composition de plaque d'athérome.....	33
I.3.Formation de plaque d'athérome	33
I.3.1.Pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle, et leur transformation de macrophage.....	33
I.3.2.Formation d'une chape fibreuse	34
I.3.3.Évolution de la plaque jusqu'à la rupture.....	34
I.4.Symptômes.....	35
I.5.Conséquences de l'athérosclérose	35
II.Thrombose artérielle.....	36
II.1.Définition	36
II.2.Mécanisme de thrombose artérielle	36
II.3.Symptômes	37
II.4.Conséquences de thrombose artérielle	37
II.5.Traitement.....	38
III. Ischémie de myocarde	38
III.1.Définition	38
III.1.1.Ischémie régionale.....	39
III.1.2.Ischémie globale.....	39
II.2.Implication de stress oxydant dans l'ischémie.....	39

IV. Infarctus du myocarde	39
IV.1.Définition.....	39
IV.2.Espèces réactives oxygéné et infarctus du myocarde.....	40
IV.3.Mécanisme de l'infarctus du myocarde.....	40
IV.4.Symptômes.....	41
IV.5.Traitement de l'infarctus du myocarde	41
V. Hypertension artérielle	42
V.1.Définition.....	42
V.2.Implication le stress oxydant dans l'HTA.....	42
V.3.Symptômes	43
V.4.Traitement.....	43
VI. Insuffisance cardiaque.....	43
VI.1.Définition	43
VI.2.Implication stress oxydatif dans l'insuffisance cardiaque	43
VI.2.1.Altération de la fonction endothéliale.....	43
VI.2.2.Diminution du recaptage du calcium.....	44
VI.2.3 Diminution de la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium.....	44
VI.2.4.Implication des radicaux libres dans le remodelage cardiaque.....	44
VI.3.Symptômes.....	45
VI.4.Traitement de l'insuffisance cardiaque droite et gauche	45
VI.4.Conséquences de l'insuffisance cardiaque.....	46
VII. Effet de stress sur autre maladies	46
VII.1.Maladies neurodégénératives.....	46
VII.1.1.Alzheimer.....	46
VII.1.2.Maladie de Parkinson.....	46
VII.2.Cancer	47
VII.4.Diabète de type 1	47
VII.3.Diabète de type 2.....	47
Conclusion.....	49
Résumé.....	50
Référence bibliographique.....	52

LISTE DE FIGURES

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Anatomie du cœur	04
Figure 2	Tuniques cardiaques	05
Figure 3	Cavités et valves cardiaques	07
Figure 4	Anatomie de l'artère.	08
Figure 5	Structure des vaisseaux sanguins	10
Figure 6	Potentiel d'action des cellules du nœud sinusal	11
Figure 7	Cycle cardiaque	12
Figure 8	Représentation de la variabilité des intervalles	14
Figure 9	Sources des radicaux libres	25
Figure 10	Structure de l'acide ascorbique	26
Figure 11	Structure de vitamine A	26
Figure 12	Structure de vitamine E	27
Figure 13	Représentation de la molécule de glutathion réduit	28
Figure 14	Formation d'une plaque d'athérosclérose.	34
Figure 15	Formation d'un thrombus sur plaque athéromateuse	36
Figure 16	Rôles des plaquettes dans les thromboses artérielles	37
Figure 17	Processus évolutif de l'athérombose.	38
Figure 18	Mécanisme de formation de l'infarctus du myocarde	40

LISTE DE TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Principales espèces oxygénées et Azotées réactives générées dans les systèmes biologiques	16
Tableau 2	Enzymes responsables de production du ROS dans le Mitochondrie	20
Tableau 3	Différentes isoformes de la Nitric Oxide Synthase et leurs caractéristiques chez l'homme. NA : non applicable.	23

Liste des abréviations

A : Amyloïde bêta.

ADP : Adénosine Diphosphate.

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AngII : Angiotensine II.

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

APP : Amyloïde Protéin Précurseur.

AT : Antithrombine.

AT1R : Récepteur de type-1 de l'angiotensine II.

ATP : Adénosine Triphosphate.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

-TG : -Thromboglobuline.

CAT : Catalase.

CML : Cellules Musculaires Lisses.

CLO⁻ : Hypochlorite.

CO₂ : Dioxyde de Carbone.

Cu-Zn : Cuivre et le Zinc.

DHOH : Dihydroorotate Déshydrogénase.

ERO : Espèces Réactives Oxygénées.

ERN : Espèces Réactives Azotées.

eNOS : endothélial Nitric Oxide Synthase.

FC : Fréquence Cardiaque.

LISTE DES ABREVIATIONS

Fe : Fer.

Fe⁺² : Ions ferreux.

Fe⁺³ : Ions ferriques.

F1+2 : Fragment 1+2 de la prothrombine.

FII : Prothrombine.

Fg : Fibrinogène.

-GCS : -Glutamylcysteine Synthétase.

GPx : Glutathion – Peroxydases.

GP : glycoprotéine.

GR : Glutathion Réductase.

GSH : Glutathion.

GST : Glutathion S-Transférase.

GSSG : Glutathion Disulfide.

HOCl : Acide Hypochlorique.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HCl : Acide Chlorhydrique.

H₂O : Eau.

HTA : Hypertension Artérielle.

IC : Insuffisance cardiaque.

IDM : Infarctus De Myocarde.

IRS-1 : Insulin Receptor Substrat-1.

LDL : Low Density Lipoprotein.

MAP kinases : Mitogen-Activated Protein kinases.

MDA : Malondialdéhyde.

LISTE DES ABREVIATIONS

MPO : Myéloperoxydase.

\cdot NO : Oxyde Nitrique.

NO \cdot : Monoxyde d'azote.

NAD: Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide.

NAD⁺ : Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide (forme oxydée).

NADPH : Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide-Phosphate.

NAV : Nœud Auriculo-Ventriculaire.

NH : Nodo-Hissieu.

NN : Normal to Normal.

Nnos : Neuronal nitric oxide synthase.

NO⁺ : Cation Nitronium.

NOX: NADPH Oxydase.

NOS : Nitrique Oxyde Synthéase.

NO⁻ : Anion Nitroxyl.

8-OHdG : 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine.

\cdot OH: Radical hydroxyle.

OH⁻ : Anion hydroxyle.

O₂⁻: Anion superoxyde .

O₂ : Oxygène moléculaire.

¹O₂: Oxygène singulet.

ONOO⁻ : Peroxynitrite.

O₃ : Azone .

ONOOH : Acide Peroxynitrique.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

LISTE DES ABREVIATIONS

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PF4 : Facteur Plaquettaire 4.

PI3-kinase : Phosphatidylinositol 3-kinase.

PLA2 : Phospholipase A2.

ROO[·] : Radicaux peroxytes.

RO[·] : Alkoxytes.

R[·] : Radical peroxyte.

ROO[·] : Radicaux peroxytes.

SNA : Système Nerveux Autonome.

SOD : Superoxyde Dismutase.

SDH : Succinate Déshydrogénase.

SH : groupements Sulfhydryles (ou groupement thiol).

SRA : Système Rénine Angiotensine.

TAT : Thrombine-Antithrombine.

TFR : Transformation de Fourier Rapide.

TNF : Tumor Necrosis Factor- .

TXA2 : Thromboxane A2.

R-R : Intervalle de temps entre deux ondes R

VRC : Variabilité du Rythme Cardiaque.

UV : Ultraviolet.

INTRODUCTION

Introduction

Dans une cellule eucaryote normale, l'énergie nécessaire à son fonctionnement se fait de façon aérobie en utilisant des réactions d'oxydoréduction. Ces réactions font intervenir des oxydants ou accepteurs d'électrons et des réducteurs ou donneurs d'électrons. Elles ont lieu dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie, qui fournit 90% de l'énergie nécessaire (**Rolfe D.F. Brown G.C., 1997**). Dans cet organite intracellulaire, l'oxygène est l'accepteur final d'électron après une cascade de réactions d'oxydoréduction, faisant intervenir quatre complexes protéiques. Lorsque l'oxygène est transformé en molécule d'eau, cela permet de générer de l'ATP (adénosine triphosphate), molécule à haute potentiel énergétique.

Cependant 2 à 3% de l'oxygène n'est pas réduit en eau ; il est dévié pour former des radicaux libres ou des espèces dérivées de l'oxygène très réactives (**Koppenol W.H., 2001**). Ces entités oxydants sont physiologiquement maintenues en équilibre par de nombreux systèmes antioxydants. Quand un déséquilibre apparaît entre molécules pro-oxydant et antioxydants, en faveur des entités oxydantes, on parle alors de stress oxydant (**Sies H., 1991**). Une production importante d'espèces réactives oxygénée (ERO) joue un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies comme les maladies cardiovasculaires. Il joue aussi un rôle important dans la formation de l'athérosclérose (**Madamanchi N.R. et al., 2005 ; Mueller. et al., 2005**) une obstruction des artères pouvant mener à des complications telles que l'infarctus (**Andrich D., 2011**). Les biomarqueurs des espèces réactives ont été impliqués, par des études cliniques et épidémiologiques, dans de nombreuses maladies comme le diabète, les maladies respiratoires, les cancers, les maladies neurodégénératives, les ischémies reperfusion, l'inflammation, l'arthrite rhumatoïde, l'endométriose.

L'influence des dérivés réactifs de l'oxygène sur le système nerveux autonome, particulièrement au niveau du cœur, a aussi été démontrée (**Danson E.J., Paterson D.J., 2006**). Faisant partie du système nerveux périphérique, le système nerveux autonome (SNA) contrôle diverses fonctions du cœur, du système sanguin périphérique, nerveux, respiratoire, digestif, endocrinien, urinaire, reproductif et tégumentaire. Le SNA est divisé en deux branches : les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Complémentaires, ces deux systèmes contribuent à maintenir l'homéostasie (**Dorland W.A., 2007**). Un déséquilibre entre les deux composantes du système nerveux autonome est associé à plusieurs pathologies cardiaques, incluant la mort subite cardiaque (**Lown B., Verrier R.L., 1976 ; Schwartz P.J., 1981 ; Levy M.N., Schwartz P.J., 1994**). La littérature démontre que le stress oxydatif

INTRODUCTION

participe au processus menant à l'insuffisance cardiaque en stimulant la composante sympathique du système nerveux autonome (**Lindley T.E. *et al.*, 2004**).

L'activité du système nerveux autonome est facilement quantifiable, de manière non invasive, grâce à l'utilisation de la variabilité de fréquence cardiaque (VFC) qui se base sur le principe suivant : le rythme cardiaque n'évolue pas d'une manière constante au cours du temps et il existe une fluctuation battement par battement autour d'une valeur moyenne.

L'analyse de cette variabilité de la fréquence cardiaque par les méthodes temporelle et spectrale permet d'obtenir des indices reflétant l'activité de la fonction autonome. Cette méthode permet d'évaluer la modulation du système nerveux autonome dans différents contextes mettant en jeu une modification de la balance sympatho-vagale, aussi bien chez le sujet sain que chez le sujet porteur de pathologie (**Leti T., 2012**).

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet de certains antioxydants sur quelques paramètres du stress oxydant et les dommages qu'ils puissent provoquer au niveau du cœur et vaisseaux sanguin. Pour cela, pour cela on a suivi un plan travail qui contient 3 chapitre ; 1^{ère} chapitre concerne l'anatomie et physiologie du système cardiovasculaires, le 2^{ème} chapitre concernant le stress oxydatif et les différents dérivés oxydatif, et dernier chapitre est consacré pour évaluer quelques maladies causées par le stress oxydatif en précisant les maladies du système cardiovasculaires.

CHAPITRE I

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est constitué du cœur et du système vasculaire. Sa fonction principale est d'assurer la circulation du sang dans l'organisme afin de satisfaire aux besoins énergétiques et au renouvellement cellulaire, quelles que soient les conditions ambiantes et l'activité de l'individu (**Silbernagl S., Despopoulos A., 2001**). Pour ce faire, l'activité cardiaque et la pression sanguine doivent être soumises à une régulation permanente, ce qui définit la notion d'homéostasie. En effet, l'homéostasie se définit comme "la capacité de l'organisme de maintenir un état de stabilité relative des différentes composantes de son milieu interne et ce, malgré les variations constantes de l'environnement externe (**Cabasson A., 2008**).

I. Anatomie du cœur

Le cœur est la pompe du corps, composé principalement de tissus musculaires cardiaques. Il trouve sa place dans la poitrine, entre les deux poumons. Il est ainsi protégé par le sternum et la cage thoracique. Chez l'adulte, il pèse de 270 g à 300 g et occupe à peu près la place d'un poing allant de 10 à 12 cm de diamètre (**Méthol L., 2008**). Le cœur se compose d'un moteur composé de fibres musculaires striées (le myocarde) dans lequel il y a quatre cavités (deux oreillettes et deux ventricules) et quatre portes (valves et valvules) (**Figure 1**). Le tout est entouré par un sac (péricarde) qui suspend le cœur à la cage thoracique et maintient le cœur dans sa position. Outre les nombreux conduits électriques régis par le système nerveux, le cœur est lié au reste du corps par des vaisseaux sanguins qui, d'une part, amènent le sang au cœur (veines) ou, d'autre part, l'expulsent vers les autres organes et les tissus musculaires (artères). La partie droite du cœur reçoit le sang pauvrement oxygéné (veineux), la partie gauche du cœur reçoit le sang bien oxygéné (artériel) (**Keith Lean M. et al., 2001**).

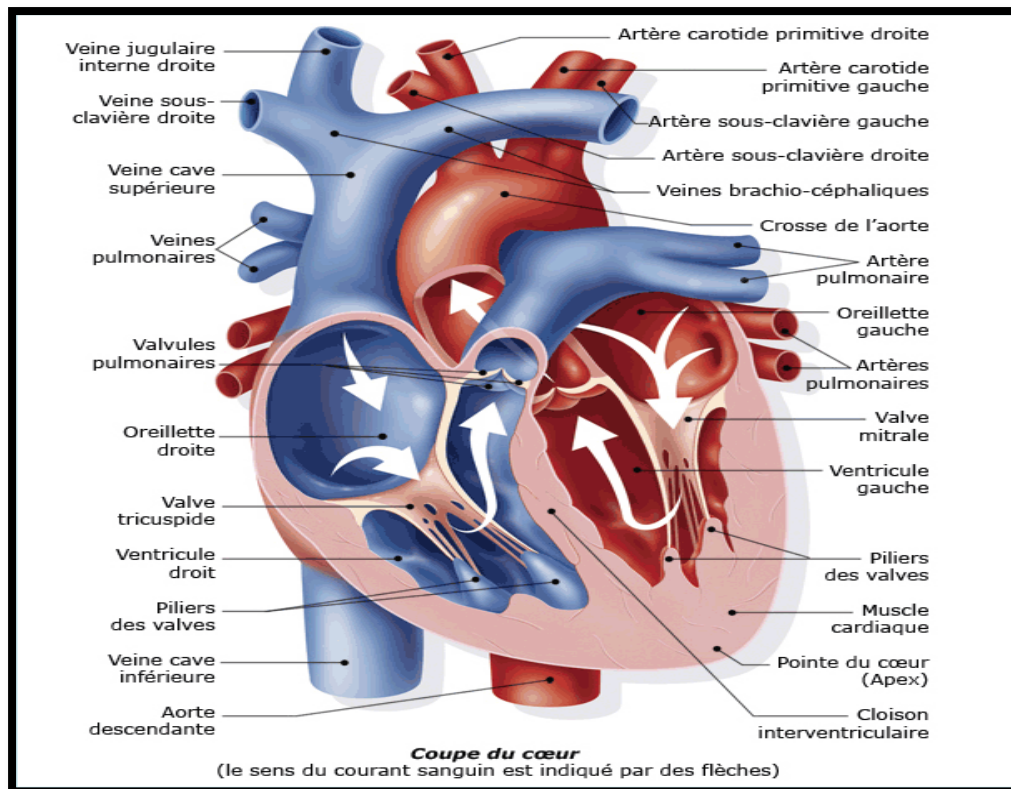


Figure 1 : Anatomie du cœur (Delmas V. *et al.*, 2008).

I-1- Parois du cœur

I.1.1. Endocarde

L'endocarde (littéralement, "intérieur du cœur") est un endothélium d'un blanc brillant posé sur une mince couche de tissu conjonctif lâche (**Figure 2**). Accolé à la face interne du myocarde, il tapisse les cavités du cœur et recouvre le squelette de tissu conjonctif des valves. L'endocarde est en continuité avec l'endothélium des vaisseaux sanguins qui aboutissent au cœur (veines) ou qui en émergent (artères). Il constitue un revêtement parfaitement lisse qui diminue la friction du sang contre les parois cardiaque (**Elaine N.M., 1996**).

I.1.2. Myocarde

Tissu musculaire constitué des deux hémicœur droit et gauche, séparés par une paroi longitudinal (septum inter-ventriculaire et septum inter-auriculaire) (**Figure 2**). Chaque hémicœur est constituée d'une oreillette et d'un ventriculaire séparés par une valvule auriculo-ventriculaire. Les vaisseaux qui guident le sang vers les oreillettes sont nommés des «veines».

Le myocarde assure par sa contraction (automatisme cardiaque) l'expulsion du sang d'une Cavite à une autre (**Marie-José M., Jean-Marie F., 2008**).

I.1.3.Péricarde

Est une membrane sérofibreuse qui enveloppe le cœur et l'origine de ses vaisseaux (**Figure 2**). Il est constitué de deux parties :

- Le Péricarde séreux (organe de glissement) : Est formé de deux feuillets (le feuillet viscéral, et feuille pariétal) limitant une cavité virtuelle, la cavité péricardique, espace de glissement qui permet les mouvements cardiaques.

- Le péricarde fibreuse (organe de fixité et de protection) : Est une membrane épaisse, résistante qui recouvre le feuillet pariétale du péricarde séreux et épouse la forme du cœur, il engaine également l'origine des gros vaisseaux de cœur, de la même façon que le péricarde séreux.

Le péricarde fibreux fixe le cœur aux organes voisins par les ligaments suivants :

- Les ligaments stérno-péricardiques.
- Les ligaments vertèbro-péricardiques.
- Les ligaments phrèno- péricardiques (**Bourouina R. et al ., 2004**).

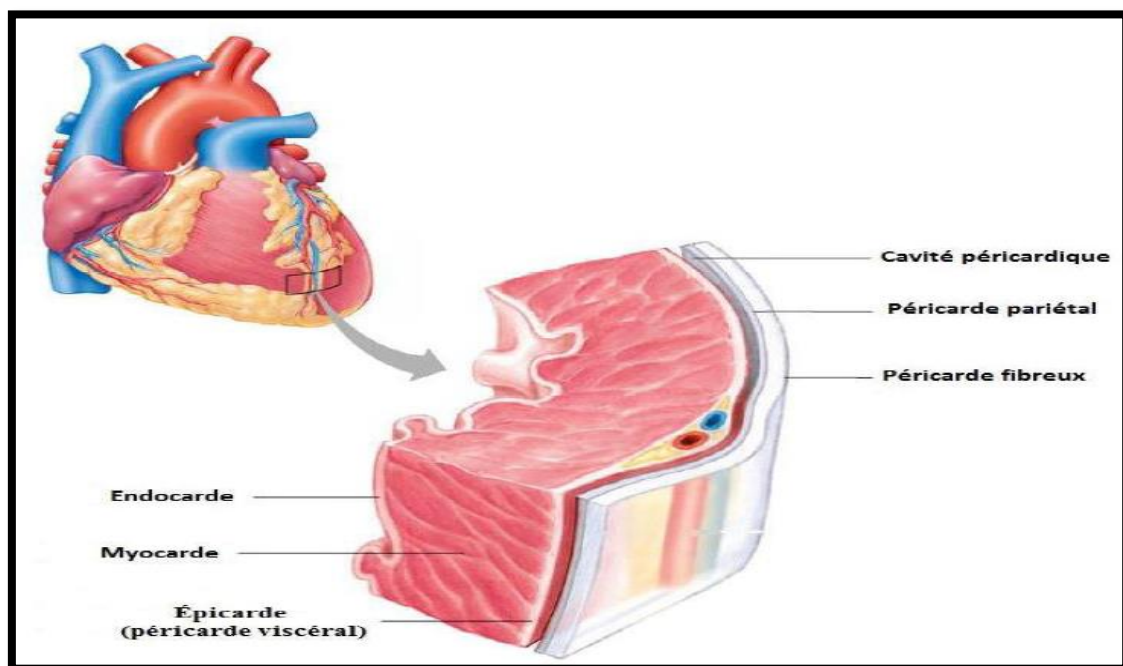


Figure 2 : Tuniques cardiaques (Aziouz F., 2013).

I.2.Cavités cardiaques

I.2.1.Auriculaires

Le cœur possède deux oreillettes (droit et gauche) séparées par le septum interauriculaire. Les cavités des oreillettes droite et gauche reçoivent respectivement le sang pauvre en O₂ provenant des organes et le sang riche en O₂ provenant des poumons. Chez l'homme, le sang pauvre en O₂ est acheminé vers le cœur par les veines caves inférieure qui

s'ouvrent, à travers deux orifices, dans la cavité auriculaire droite tandis que le sang riche en O₂ arrive au cœur par les veines pulmonaires qui s'ouvrent à travers quatre orifices dans la cavité auriculaire gauche. La surface du cœur en regard des cavités auriculaires forme des replis très minces sous forme pectinée qui ont pour rôle d'augmenter la surface de contact avec le sang (Moïsse Bakehe P.D., 2013).

I.2.2.Ventricules

Grande cavité à paroi épaisse, la surface interne des ventricules est pourvue de saillies musculaires nommées muscles papillaires (ou piliers) ces derniers sont reliés aux valves auriculo-ventriculaires au moyen de structure appelées cordages tendineux. Les ventricules sont en relation avec des vaisseaux sanguins dits efférents (des artères) en conséquence, les ventricules constituent les points de départ du sang vers circulation (pulmonaire ou systémique), en d'autres termes, ce sont les véritables «pompes» du cœur (Manuelle C., 2008).

I.2.3.Septums

Est une cloison qui divise verticalement le cœur. Le septum inter-auriculaire sépare les oreillettes droite et gauche, et le septum inter-ventriculaire sépare les ventricules droit et gauche, l'épaisseur des cloisons de chaque cavité est différente. La cloison des oreillettes est plus mince que celle des ventricules, et la cloison ventriculaire gauche est de deux à trois fois plus épaisse que la paroi ventriculaire droite. C'est grâce à ses épaisseurs musculaires que le ventricule gauche produit la force de contraction nécessaire à la propulsion du sang dans la circulation systémique (Margaret M., 2011).

I.3.Valves cardiaque

Les valves cardiaques correspondent au système antiretour. Elles sont toutes constituées de feuillets valvulaires, ou valvules ou cuspidés ou sigmoïdes. Toutes les valves cardiaques sont tricuspides c'est-à-dire qu'elles ont trois valvules, sauf la mitrale qui n'en a que deux (Figure 3).

Il existe deux types de valves qui ont des architectures spécifiques en fonction de leur physiologie :

- Les valves atrioventriculaires présentent une organisation en appareil valvulaire avec un anneau, les feuillets valvulaires, des cordages tendineux et des muscles papillaires. Ces deux derniers éléments constituent l'appareil sous-valvulaire. Ces valves sont faites pour fonctionner en systole, donc pour résister à l'éjection sanguine (flux à haute pression) sans gêner le remplissage ventriculaire en diastole.

- Les valves artérielles (aortique et pulmonaire) présentent une organisation de feuillets appendus à la paroi du vaisseau. Elles sont classiquement en «nid de pigeon». Elles ne présentent pas d'appareil sous-valvulaire ; elles sont faites pour fonctionner en diastole et pour résister au reflux sanguin (flux à basse pression) sans gêner l'éjection ventriculaire en systole (Delmas V. *et al.*, 2008).

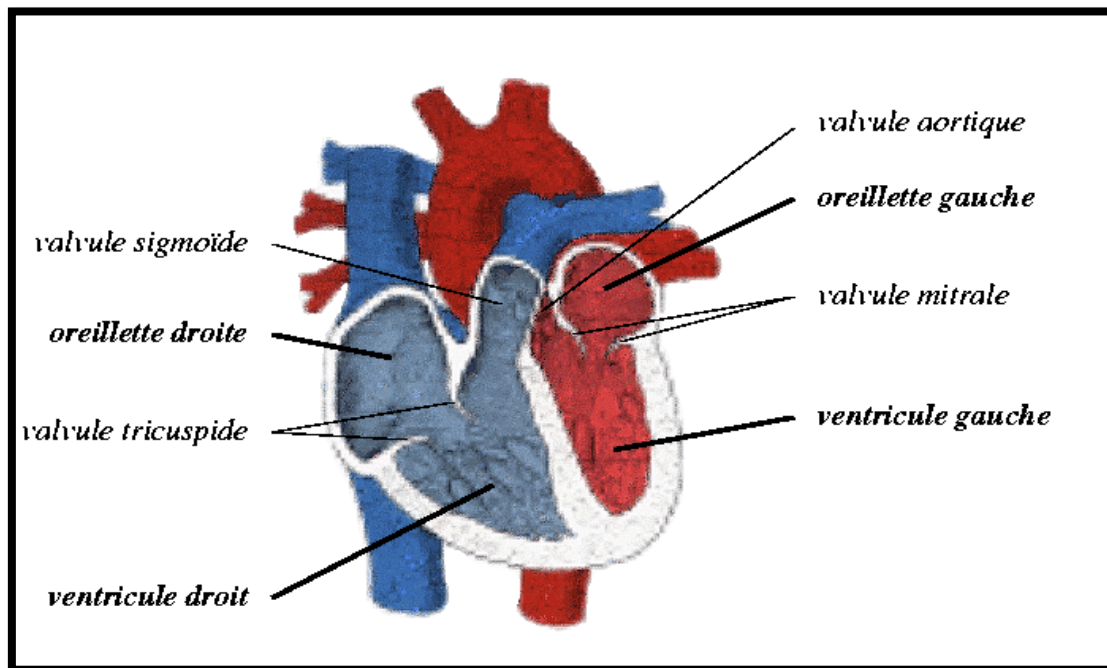


Figure 3 : Cavités et valves cardiaque (Declerck J., 1997).

I.4. Vascularisation du cœur

La paroi du cœur est irriguée par deux artères appelées artères coronaires. Ces artères forment un réseau vasculaire très dense. Elles prennent naissance au niveau de l'artère aorte juste après les valves aortique (Mekhfi H., Legssyer A., 2010).

I.5. Innervation du cœur

Le cœur est innervé par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Le parasympathique véhiculé par le nerf pneumogastrique (appelé aussi nerf vague ou nerf X) innerve uniquement le nœud sinusal. Le sympathique par contre innerve l'ensemble du cœur : nœud sinusal et myocarde (Mekhfi H., Legssyer A., 2010).

II. Anatomie des vaisseaux sanguins

Il existe trois types de vaisseaux sanguins : les artères, les veines et les capillaires.

II.1. Artères

Les artères transportent le sang à partir du cœur et le distribuent au corps. Le sang emprunte des artères dont le calibre est de plus en plus petit. La paroi artérielle est formée de trois couches ou tuniques (**Keith Lean M. et al., 2001**) :

- L'adventice ou tunique externe : Correspondant à la tunique externe, l'adventice est formée de tissu conjonctif. Outre son rôle de protection, elle permet la fixation du vaisseau aux structures environnantes (**Manuelle C., 2008**).

- La média ou tunique moyenne : est la tunique moyenne, elle est la plus épaisse. C'est le constituant principale de l'artère. Elle est constituée : Essentiellement de cellules musculaires lisses, empilées de façon concentrique en couche appelées unités lamellaires. Le nombre de ces couche varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, à plusieurs couches, pour les artères élastiques. Chaque unité lamellaire est composée de cellules musculaires et élastique (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides (**Boukli H., Inal L., 2008**).

- L'intima ou tunique interne : est recouverte d'une couche de cellules épithéliales aplaties, aux multiples fonctions très spécialisées, appelées cellules endothéliales (endothélium). Elles reposent sur une lame basale, sous laquelle se trouvent habituellement une mince couche de fibres de collagène et quelques fibres élastiques (**Figure 4**) (**Stevens A., Lowe J., 2002**).

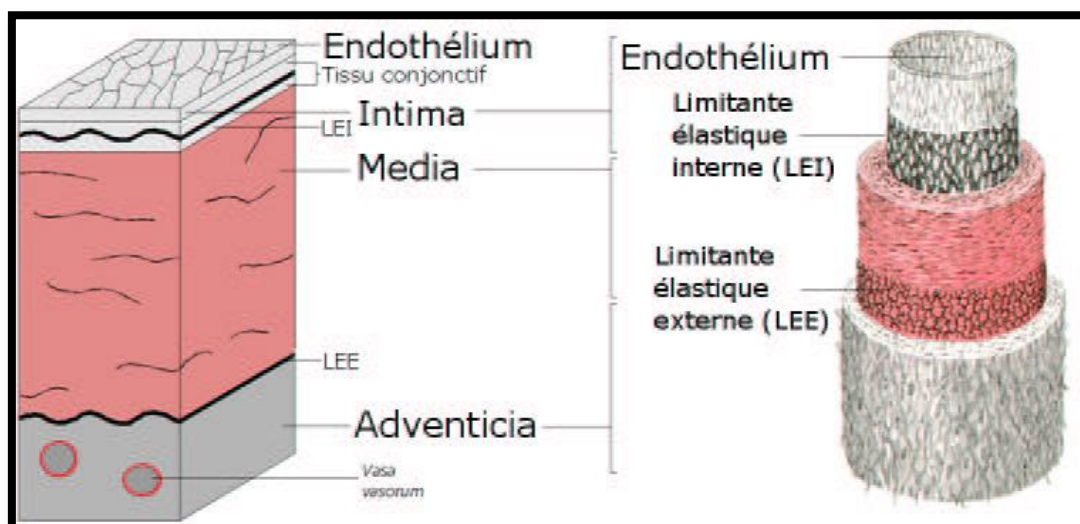


Figure 4 : Anatomie de l'artère (**El khateb N., 2009**).

Les différents types d'artères se distinguent par leur épaisseur et par des différences dans la constitution de leurs tuniques, notamment du média. Le trajet d'une artère forme un continuum, c'est-à-dire que ses caractéristiques morphologiques se modifient graduellement en passant d'un type d'artère à un autre type. Il existe trois types d'artères :

- Les artères élastiques (artères de conduction) sont les plus volumineuses : l'aorte et les branches de l'arc aortique en sont de bons exemples. C'est grâce à l'élasticité de ces artères que la pression sanguine peut être maintenue au sein du système artériel entre les contractions du cœur. Cette qualité leur permet de s'élargir lorsque le cœur se contracte et de revenir à la normale entre les contractions cardiaques.

- Les artères musculaires (artères de distribution), par exemple l'artère fémorale, distribuent le sang aux différentes parties du corps. Leur paroi se compose principalement de fibres musculaires lisses à disposition circulaire qui, en se contractant, contribuent à rétrécir leur lumière-espace interne des artères (vasoconstriction). Les artères musculaires contrôlent le flux sanguin vers différentes parties du corps en fonction des besoins locaux.

- Les artérioles sont les artères les plus petites ; elles ont une lumière relativement étroite et épaisse paroi musculaire. Le niveau de pression artérielle le système vasculaire est principalement contrôlé par l'intensité du tonus de la musculature lisse des parois artériolaires (**Keith Lean M. et al., 2001**).

II.2. Veines

Le sang quitte le réseau capillaire par les veinules qui se réunissent pour former les veines, ces dernières se rassemblent pour former les veines caves. Les veines sont formées des trois tuniques que nous avons décrites, mais elles contiennent moins de fibres élastiques, une couche musculaire plus fine et une adventice plus épaisse que celle des artères. Elles se laissent facilement distendre et, comme elles ont un plus grand diamètre, présentent très peu de résistance au débit sanguin.

Les veines sont des vaisseaux capacitifs (c'est-à-dire capable de contenir une certaine quantité de sang), et contiennent 60 à 65% du volume sanguin. Cette capacité est variable car la taille des vaisseaux peut être modifiée par le tonus veineux, qui résulte de la contraction ou du relâchement de la couche musculaire en réponse à l'activité sympathique. Lorsque les veines sont partiellement vides, elles s'aplatissent et prennent une forme elliptique (**Brooker C., 2001**).

II.3. Capillaire

Les capillaires sanguins sont des micro-vaisseaux qui relient les artérioles précapillaires aux veinules post-capillaires avec des diamètres intérieurs de 0.8 à 10 μm . Les vrais capillaires sont très petits puisqu'ils ne laissent passer qu'un seul globule rouge à la fois. Dans les capillaires post-artériel et pré-veineux, trois à quatre cellules endothéliales sont suffisantes pour former la lumière capillaire tandis que dans les capillaires vrais, une seule cellule endothéliale est capable de s'enrouler sur elle-même pour former la lumière du micro-vaisseau. Les capillaires sont généralement entourés de péricytes enveloppés par la lame basale. Les analyses ultra-structurales de ces micro-vaisseaux ont permis de définir quatre types de capillaires : les capillaires continus avec fentes, les capillaires continus sans fentes, les capillaires fenêtrés discontinus, et capillaires fenêtrés continus (**Figure 5**) (Moïsse Bakehe P.D., 2013).

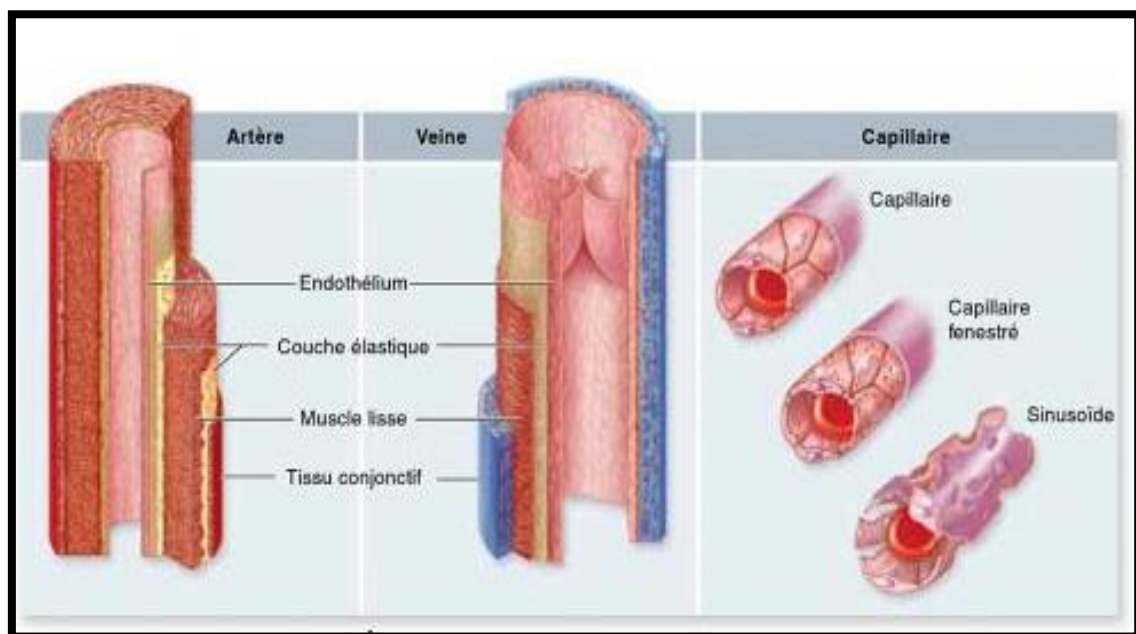


Figure 5 : Structure vaisseaux sanguin Artère, veine et capillaire (Peter H.R. *et al.*, 2011)

II.4. Le Système lymphatique

Le système lymphatique est constitué de la lymphe, des ganglions lymphatiques, et capillaires lymphatiques et des vaisseaux lymphatiques.

- Lymphe : il se forme à partir du liquide des espaces interstitiels, leur composition est peu de choses près à celle du plasma sanguin, notre corps constitue 2 à 3 litre de lymphe.

- Ganglion lymphatique : organe producteur du lymphocyte. Elle constitue par une substance propre enveloppée dans une coque d'aspect fibreux et traversée par des cloisons ou trabécules issues de cette dernière, cloison capsulaires, mais aussi du hilaires, forment le plus souvent des groupes ganglionnaires appelés lymphes centres.

- Capillaires lymphatiques : sont les vaisseaux les plus fins de la canalisée du système lymphatique perçant presque tous les organes du corps humain ; ce sont les racines du système lymphatique (**Hammoudi S., 2004**).

III. Physiologie du cœur

III.1. Phénomènes électriques

La capacité de dépolarisation et de contraction du muscle cardiaque est toutes ses connexions nerveuses, le cœur continue de battre régulièrement, comme on peut le constater au cour des greffes du cœur ; il n'en demeure pas moins que le cœur sain est largement alimenté par des neuro-fibres qui peuvent modifier le rythme de l'activité du cœur régi par des facteurs intrinsèques (**Elaine N.M., 1996**).

III.1.1. Automatisme

Certaines cellules du tissu de conduction possèdent une propriété d'auto-excitation spontanée appelée automatisme. Il s'agit des cellules du nœud sinusal, de fibres spécialisées de l'oreillette, de cellules de zone NH du NAV et système His-Pukinje. Cet automatisme est possible grâce à une «pente de dépolarisation diastolique lente» (**Figure 6**) représente le potentiel d'action d'une fibre myocardique (en haut) et d'une fibre pacemaker (en bas) (**Vaubourdolle M., 2007**).

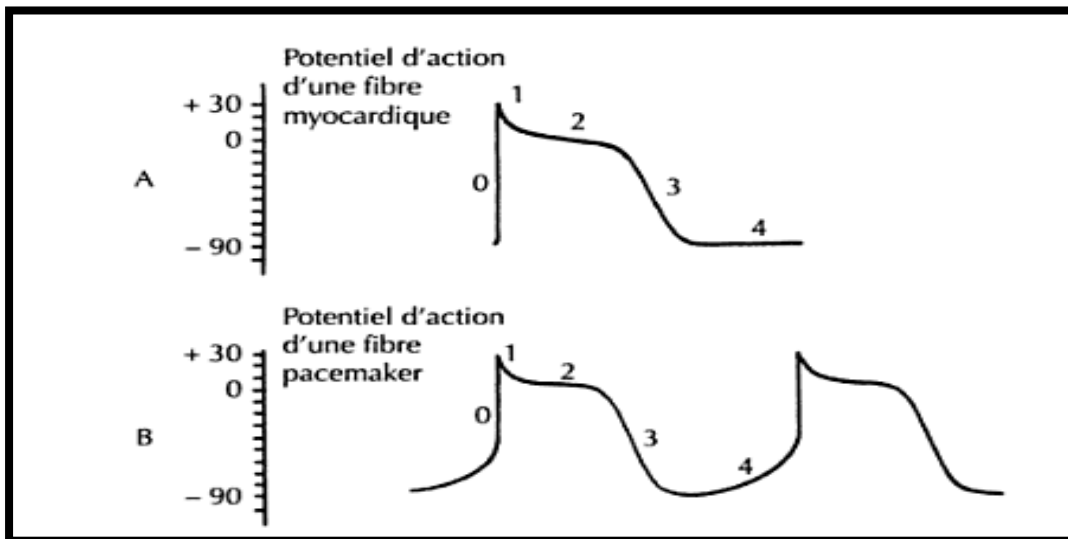


Figure 6 : Potentiel d'action des cellules du nœud sinusal (**Vaubourdolle M., 2007**).

III.2. Phénomène mécanique

III.2.1. Révolutions cardiaques

La révolution cardiaque appelée aussi cycle cardiaque comprend deux phases : la phase de contraction ventriculaire appelée systole et la phase de relâchement ventriculaire appelée diastole (Hanos G., 2013).

-Systole ventriculaire :

Quand toute l'épaisseur de la paroi ventriculaire est excitée, c'est-à-dire au pic de l'onde R de l'électrocardiogramme ; la contraction débute. La pression artérielle intraventriculaire monte. Cette phase est appelée phase iso-volumétrique. Lorsque la pression dans le ventricule atteint la pression aortique, les sigmoïdes aortiques s'ouvrent et l'injection débute. Rapidement d'abord, puis plus lentement, jusqu'à la fermeture des sigmoïdes aortiques. 70 à 90 ml de sang sont ainsi éjectée par chaque ventricule.

-Diastole Ventriculaire : C'est la phase de remplissage des ventricules à partir du sang provenant des oreillettes. Elle débute juste après la fermeture des sigmoïdes aortiques par une phase de relaxation iso volumétrique au cours de laquelle la pression s'abaisse dans le ventricule. Puis s'ouvrent des valves auriculo-ventriculaires dès que la pression auriculaire. Enfin le remplissage ventriculaire débute d'abord rapidement puis de plus en plus lentement (Aulagnier F., 1998).

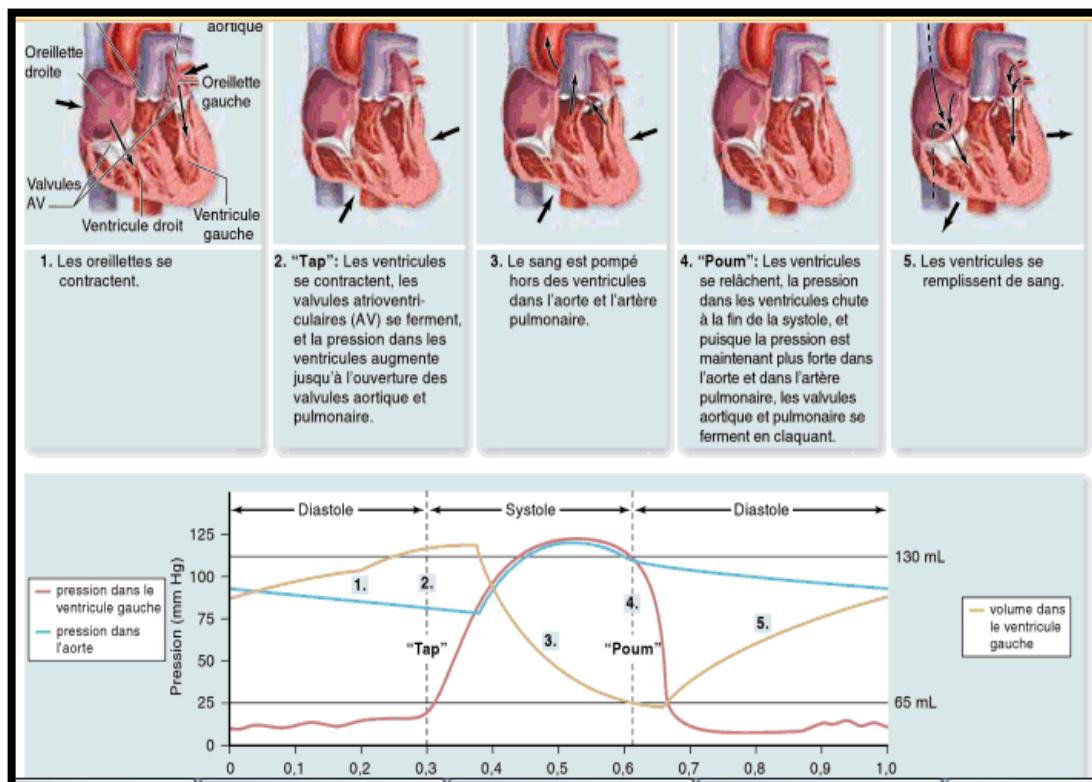


Figure 7 : Cycle cardiaque (Peter H.R. et al., 2011).

IV. Rythme cardiaque

IV.1. Variabilité du rythme cardiaque

La variabilité du rythme cardiaque (VRC) est la mesure de l'oscillation des intervalles mesurés entre chaque battement cardiaque, plus précisément entre chaque pic de l'onde R d'un complexe QRS (de l'onde d'un électrocardiogramme). Mesure étudiée, entre autres, par Sayers dans les années soixante-dix, son importance clinique a été confirmée vers la fin des années quatre-vingt, alors qu'il a été démontré qu'elle était une prédictrice de mortalité suivant un infarctus du myocarde. Outre ses multiples applications, la VRC est une mesure fiable et reproductible de l'activité de SNA. En plus de développer sur les autres phénomènes physiologiques pouvant l'influencer, les mesures et usages cliniques de la VRC seront explorés plus en détail dans cette section (**Andrich D., 2011**).

IV.2. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est le nombre de cycles cardiaques par unité de temps (par minute). Elle est très rapide chez un nouveau-né, rapide chez un enfant et légèrement plus lente chez une personne âgée.

La fréquence cardiaque diminue pendant l'expiration et augmente durant l'inspiration ou lors d'une activité physique légère ou intense et en présence de stress. Un bon entraînement cardiovasculaire permet de diminuer la fréquence cardiaque au repos, la tension artérielle, le pourcentage de graisse et le taux de cholestérol. Il permet aussi d'augmenter la capacité aérobie nécessaire au maintien d'un effort soutenu en plus de réduire le stress et l'anxiété (**Cabasson A., 2008**).

IV.3. Mesure la variabilité de la fréquence cardiaque

La variabilité du rythme cardiaque peut être analysée dans le domaine temporel ou dans le domaine fréquentiel (transformée de Fourier, méthodes des ondelettes, analyse des composants fractals). Chaque méthode comporte des avantages et des inconvénients, mais la limitation potentielle provient du fait que ces méthodes sont destinées à analyser des signaux continus et périodiques, alors que le rythme cardiaque constitue un signal discret et pas toujours périodique. L'analyse fréquentielle du rythme cardiaque nécessite donc une mise en forme du signal pour être valide (**Chatard J.C., 2003**).

IV.3.1. Méthode du domaine temporel

Méthode la plus ancienne, elle consiste à déterminer la FC à tout instant t . Chaque complexe QRS sera déterminé et permettra d'isoler les intervalles R-R successifs (ou normal to normal, NN). (**Figure 8**). Plusieurs données sont ensuite calculées selon les orientations

cliniques (moyenne des intervalles R-R, moyenne du rythme cardiaque, etc...). Cette méthode temporelle ne permet pas de différencier spécifiquement les actions modulatrices des deux branches sympathique et parasympathique. Cependant elle rend globalement compte de la variabilité totale du SNA, principalement sous la dépendance du système parasympathique.

Elle doit être complétée par des méthodes plus fines, pour estimer la modulation sympathique (Leti T., 2006).

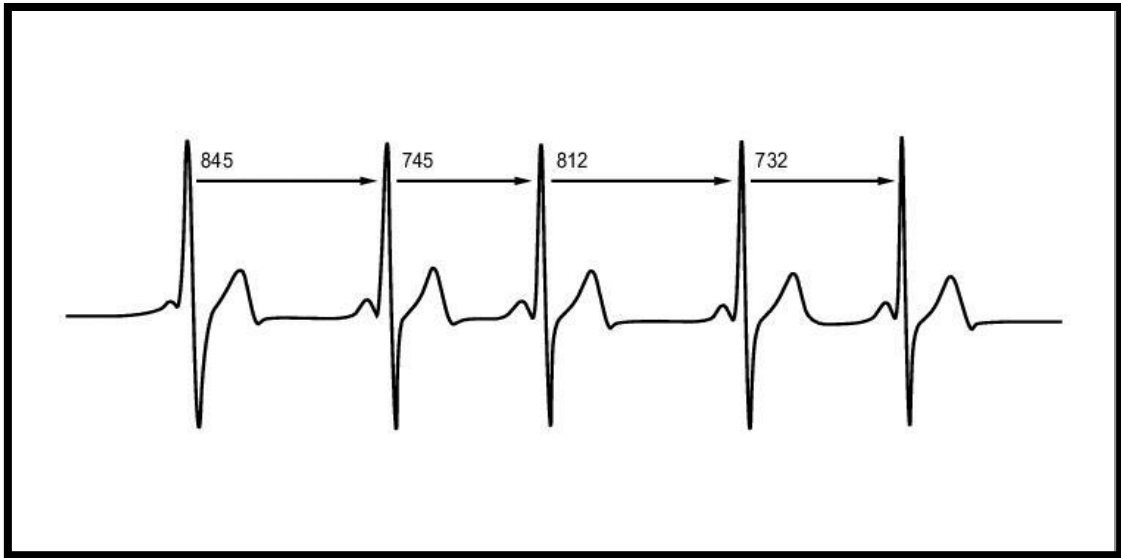


Figure 8 : Représentation de la variabilité des intervalles R (Leti T., 2006).

IV.3.2. Analyse fréquentielle

L'analyse fréquentielle est le calcul du contenu spectral d'une série chronologique des intervalles R-R consécutifs (Akselrod S. *et al.*, 1981). Cette méthode d'analyse consiste à imaginer les courbes d'intervalle R-R comme une combinaison d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences qui peuvent être extraites de la courbe. Cela fournit des informations sur la distribution de la puissance (la variance des intervalles R-R) en fonction de la fréquence.

Il existe deux grandes méthodes pour cette d'analyse, paramétrique et non paramétrique. Les techniques non paramétriques sont caractérisées par leur simplicité et leur rapidité. L'analyse non paramétrique est réalisée à l'aide de la technique de la Transformation de Fourier Rapide (TFR) et plus récemment à l'aide de la transformée en Ondelettes (Task F., 1996).

Les techniques paramétriques peuvent être employées sur des échantillons de petites tailles, mais il faut bien noter la complexité du modèle et la nécessité de vérifier sa validité. (Shaikh Al Arab A., 2012).

CHAPITRE II

STRESS OXYDATIF

I. Stress oxydatif

Le stress oxydant, défini comme le résultat d'un déséquilibre entre la production de composés pro-oxydants et leur élimination par les antioxydants (Uno K. Nicholls S.J., 2010). Il existe de nombreux systèmes de défense antioxydant endogènes ou exogènes, enzymatiques ou non (Rezaie A. *et al.*, 2007). Cet état observé physiologiquement au cours du vieillissement et il accompagne également de nombreuses pathologies (athérosclérose : diabète de type 2 (Pitocco D. *et al.*, 2010), maladie neuro-dégénératives, et les maladies cardiovasculaires, l'asthme, l'apoptose et le cancer...). Il se traduit par l'accumulation de produit d'oxydation des biomolécules (lipides, protéines, acide nucléique...) au niveau plasmatique ou cellulaire, ce qui permet d'évaluer ce stress oxydant par la détermination de ces produits d'oxydation (Genevisier D., Jean L., 2011).

II. Radicaux libres

Un radical libre est un atome, une molécule ou une espèce chimique caractérisés par la présence d'un électron non apparié sur leur couche électronique supérieure (le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$; l'anion superoxyde O_2^- , l'oxyde nitrique $\cdot\text{NO}$ etc.). Le caractère radicalaire est le plus souvent centré sur un atome d'oxygène, mais peut l'être aussi sur l'azote (l'oxyde nitrique $\cdot\text{NO}$). Cependant, il ne constitue pas toujours le critère de réactivité des ROS. L'oxygène moléculaire (O_2) est un biradical pratiquement inerte vis-à-vis de la matière vivante. Par contre, l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), HOCl et H_2O_2 ne sont pas radicalaires mais bel et bien réactifs (Serteyn D. *et al.*, 2002).

III. Espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou (ROS)

L'oxygène est indispensable à la vie des animaux, des plantes et de certains microorganismes vivants en aérobie. En effet, il est essentiel pour la production d'énergie sous forme d'ATP qui est réalisée par des mécanismes d'oxydoréduction, c'est à dire de transfert d'un ou plusieurs électrons d'une molécule à l'autre (Eleonor C., 2009). Les espèces réactives de l'oxygène regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de cet atome mais également d'autres composés non-radicalaires très réactifs. Les principales espèces réactives de l'oxygène sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 1) (Bensegueni A., 2007).

Tableau 1 : Principales espèces oxygénées et azotées réactives générées dans les systèmes biologiques

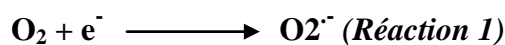
Nom	Symbole
<i>Espèces radicalaire</i>	
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet -}$
Radical hydroxyl	OH^{\bullet}
Monoxyde d'azote	NO^{\bullet}
<i>Espèces non radicalaires</i>	
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Acide hypochlorique	$HOCl$
Oxygène singulier	1O_2
Péroxynitrite	$ONOO^-$

(Metizi A., 2008).

L'appellation espèces oxygénées réactives (EOR) inclut les radicaux libres de l'oxygène (radical superoxyde, radical hydroxyle, monoxyde d'azote, etc....) mais aussi certains dérivés réactifs non radicalaires dont la toxicité est plus importante tels que le peroxyde d'hydrogène et le péroxynitrite (Metizi A., 2008)

III.1. Radical superoxyde ($O_2^{\bullet -}$)

L'anion superoxyde est une ERO primaire, formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire (**Réaction 1**). Radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques. Il est cependant hautement réactif avec certains métaux de transition comme le cuivre, le fer et le manganèse (Lenoir L., 2011).



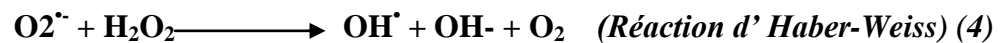
III.2. Radical hydroxyle ($\bullet OH$)

Le radical hydroxyle ($\bullet OH$) est lui extrêmement réactionnel sa demi vie de 10^{-9} secondes à la température du corps humain. Ceci signifie qu'il est capable d'endommager les molécules qui se situent dans son voisinage immédiat uniquement. Il est produit à partir de $O_2^{\bullet -}$ et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), en présence d'ions ferriques (**Réactions, 3 et 4**). Tous les processus susceptibles de libérer de (Fe^{3+}) libre in vivo et de le réduire à l'état (Fe^{2+}) peut donc être le point de départ de la production des formes réactives de l'oxygène (en particulier le radical hydroxyle $\bullet OH$) susceptible d'engendrer divers dommages tissulaires. Il faut aussi noter que l'anion superoxyde peut s'attaquer à la ferritine et y libérer son Fer qui peut alors catalyser la réaction de Fenton. on a aussi suggéré qu'outre la production de forme

réduites de l'oxygène, la réaction de l'oxygène avec le Fer pourrait produire des complexes possédant un très grand pouvoir oxydant tel le complexe ion perferryl (Fe(II) O_2) ou le complexe $\text{Fe(II), O}_2, \text{Fe(III)}$. Il existerait donc une proportion optimale des valences du fer (II) (III) pour initier les lésions tissulaires. Dans plusieurs tissus, la formation de formes réactives de l'oxygène suite à une période d'ischémie (libération de Fe(II)) pourrait aussi favoriser la formation de l'oxydant peroxy-nitrite qui aggraverait les lésions cellulaires (Robert R., Louwerys R., 2007) ..



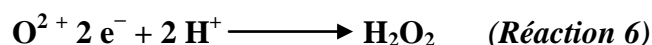
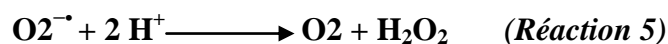
Haber et Weiss, en 1934, proposèrent le concept selon lequel le radical hydroxyle, OH^{\cdot} , pouvait être généré suite à l'interaction entre $\text{O}_2^{\cdot-}$ et H_2O_2 (Kehrer J.P., 2000).



L'addition de deux nouveaux électrons élimine la liaison O-O et conduit à la formation de deux ions oxydes (O^{2-}). De la même manière, dans les systèmes biologiques, la réduction de O_2 par quatre électrons ou celle de H_2O_2 par deux électrons conduit à la formation d'eau (Pourrut B., 2008). De ce fait, il est nécessaire pour la cellule de contrôler la quantité des ROS et non de l'éliminer complètement. Le contrôle de ces espèces est réalisé par le système antioxydant.

III.3. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est produit soit par la dismutation de l'anion superoxyde (réaction 5) soit par la réduction bivalente de l'oxygène (Réaction 6).



Peroxyde d'hydrogène est considéré comme une ERO de par sa contribution essentielle à d'autres réactions radicalaires. Le peroxyde d'hydrogène n'est pas une espèce très réactive ; son temps de demi-vie de l'ordre de 10^{-3} secondes est long. Il peut par conséquent diffuser loin de son site de production et même traverser les membranes biologiques. H_2O_2 va être métabolisé par la CAT ou GPx. S'il n'est pas éliminé et en présence de NO, il réagit plus rapidement avec ce dernier qu'avec le superoxyde dismutase (SOD) conduisant à la formation de peroxy-nitrite, une des espèces les plus réactives et toxiques (Yzodorczk C., 2011).

III.4. Acide hypochlorique (HOCl)

Il est spécifiquement produit par la Myéloperoxydase et l'éosinophile peroxydase à partir de H₂O₂ et de Cl⁻ (Deby D. *et al.*, 1999). La molécule est stable ; c'est un puissant bactéricide indispensable dans la lutte anti-infectieuse. Cependant, il oxyde les structures biologiques (lipides, protéines, fonctions amines) et forme des dérivés comme les sulfoxydes, les aldéhydes, les chloramines, etc. Par les effets toxiques de ces dérivés, HOCl est impliqué dans la carcinogenèse (Serteyn D. *et al.*, 2002). Il réagit également avec les nitrites et les peroxy-nitrites et produit des intermédiaires instables (NOCl, NO₂Cl) qui forment d'autres espèces réactives ([•]NO, [•]NO₂ et [•]Cl) capables de nitrosation, de nitration et de chloration.

III.5. Autre espèces réactives oxygénées

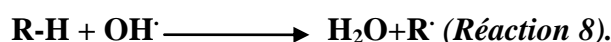
III.5.1. Oxygène singulet ¹O₂

L'oxygène singulet ¹O₂, forme « excitée » de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilé à un radical libre en raison de sa forte réactivité. En présence de peroxyde d'hydrogène, HClO donne naissance à l'oxygène singulet (Réaction 7) (Milane H., 2004) :



III.5.2. Radicaux peroxy (ROO[•])

L'attaque des molécules biologiques (R-H), principalement les lipides (peroxydation lipidique), l'ADN et les protéines (Halliwell B., Chirico S., 1993), par HO[•] Génère les radicaux organiques (R[•]) (Réaction 8), qui peuvent réagir avec l'oxygène pour former le radical (ROO[•]) (Réaction 9). Celui-ci existe sous une forme protéinée (hydroperoxydes, ROOH), très réactive. La dégradation des hydroperoxydes peut générer des radicaux peroxy (ROO[•]) et les alkoxy (RO[•]) (Ress J.F. *et al.*, 2004).



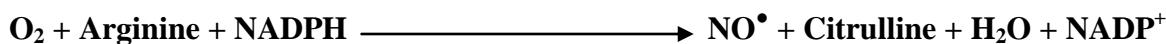
IV. Espèces réactives de l'Azote (ERN)

Par analogie avec les espèces réactives de l'oxygène, les métabolites dérivés de l'azote sont nommés espèces réactives de l'azote ; il s'agit du monoxyde d'azote ([•]NO) et du peroxy-nitrite (ONOO[•]) (Rao C.V., 2004).

IV.1. Monoxyde d'azote (NO^\bullet)

Le monoxyde d'azote (NO^\bullet) est produit chez les organismes supérieurs par l'oxydation de l'un des atomes N terminaux de la L-arginine, cette réaction est catalysée par le nitrique oxyde synthase (NOS) (Sorg O., 2004) selon la réaction suivante (**Réaction 10**) :

Nitrique oxyde synthase



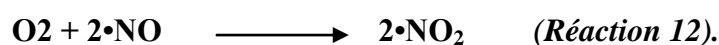
Cette production est physiologique et joue un rôle majeur dans la neurotransmission, régulation de la pression sanguine, mécanisme de défense, relaxation des muscles lisses, régulation immune (Valko M. *et al.*, 2007). Mais à forte concentration, le NO devient délétère pour les cellules notamment en réagissant avec le O_2^\bullet pour former un puissant oxydant le peroxy-nitrite (ONOO^\bullet) qui peut secondairement se décomposer en d'autres oxydants comme le NO_2 et le OH^\bullet (Densiov E.T., Afanas'ev I.B., 2005).

IV.2. Peroxy-nitrite

La réaction du NO avec anion superoxyde donne naissance au Peroxy-nitrite. Le Peroxy-nitrite est un dérivés d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation des LDL. Peroxy-nitrite apparait comme l'espèce le plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neuro-dégénératif et des lésions rénales. Le peroxy-nitrite (OONO^-) est capable d'oxyder les protéines et les bases azotiques des brins d'ADN par une grande similarité de l'oxydation par le radical hydroxyle (**Réaction 11**) (Hamadi N., 2009):



Le radical NO^\bullet est la seule espèce radicalaire contenant un atome d'azote qui, dans les conditions aérobiques est capable de réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner naissance au dioxyde d'azote ou nitrite (NO_2 : **Réaction 12**) et au nitrate (NO_3). Du fait de son grand pouvoir oxydant, le NO_2 est impliqué dans plusieurs voies oxydatives (Hochscheid R. *et al.*, 2005 ; Kirsch M. *et al.*, 2002), incluant la peroxydation lipidique au sein des molécules de cholestérol (LDL) en circulation (Byun J. *et al.*, 1999 ; Jayaraman S. *et al.*, 2007) et la formation de résidus de nitrotyrosine (Bartesaghi S. *et al.*, 2006).



V. Principales sources des espèces réactives oxygénées et azotées

V.1.Sources endogènes

Dans l'organisme, il existe de nombreuses sources de ROS parmi lesquelles l'auto oxydation des petites molécules, la xanthine oxydase et la NADPH oxydase, le réticulum endoplasmique, les peroxysomes.

V.1.1.Mitochondrie

Est un organite intracellulaire qui est responsable de la majorité de la production de l'énergie sous forme d'ATP pour la cellule et représente donc une structure cruciale du fonctionnement cellulaire. Elle est considérée comme une des principales sources de ROS dans la cellule par le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (**Servais S., 2004**). Dans la mitochondrie, neuf enzymes sont responsables d'une production de ROS (**Andreyev A.Y. et al., 2005**) (**Tableaux 2**) :

Tableau 2 : Enzymes responsables de production du ROS dans le Mitochondrie

Enzyme	Fonction
Le cytochrome b5 réductase	-Catalyse la réduction du cytochrome <i>b5</i> à partir du NAD (P) H cytosolique. rapportent que la cytochrome <i>b5</i> réductase pourrait produire $O_2^{\cdot -}$.
La monoamine oxydase (MAO- A/B)	-Catalysent l'oxydation des amines qui s'accompagne d'une libération de H_2O . Les MAO des mitochondries du cerveau jouent un rôle dans la synthèse des neurotransmetteurs à monoamine (dopamine, sérotonine).les MAO pourraient être une source importante de H_2O_2 au cours de l'ischémie et du vieillissement.
La dihydroorotate déshydrogénase (DHOH)	-Intervient dans la synthèse des nucléotides pyrimidiques en convertissant le dihydroorotate en orotate .en absence de son accepteur naturel d'électrons, le coenzyme Q situé dans la membrane interne mitochondriale, la DHOH peut produire H_2O_2 in vitro.

<p>L'α-glycérophosphate déshydrogénase(ou glycérol 3-phosphate déshydrogénase)</p>	<p>-Utilise également le coenzyme Q comme accepteur d'électrons. Cette enzyme, dépendante du FAD, catalyse l'oxydation du glycérol-3-phosphate impliquée dans le métabolisme des lipides et dans la navette du glycérol-3-phosphate. Une production de H₂O₂ a été démontrée.</p>
<p>La succinate déshydrogénase(SDH) et l'aconitase</p>	<p>-Mitochondriales sont deux enzymes qui interviennent dans le cycle de Krebs : La succinate déshydrogénase est une flavoprotéine qui oxyde le succinate en fumarate en utilisant le coenzyme Q comme accepteur d'électrons. Elle pourrait produire O₂⁻, probablement via le FAD réduit en absence du coenzyme Q, L'aconitase est responsable de la conversion du citrate en isocitrate. O₂⁻ inhibe l'aconitase en induisant la libération de Fe²⁺ qui induit la formation de OH.</p>
<p>L'enzyme dihydrolipoamide déshydrogénase également appelée E3, est une flavoprotéine commune aux complexes et α-cétoglutarate déshydrogénase (KGDHC) et pyruvate déshydrogénase (PDHC)</p>	<p>Ce sont des complexes enzymatiques constitués de trois enzymes(nommées E1,E2,E3). Plusieurs équipes ont montré que l'enzyme E3 peut produire O₂⁻ et H₂O₂. La production de ROS par le complexe α-cétoglutarate déshydrogénase est stimulée par une faible disponibilité en NAD⁺ qui est l'accepteur final des électrons de complexe.</p>

(Morel C.,2007).

V.1.2.Peroxisomes

Le peroxysome est une source importante dans la production cellulaire de H₂O₂ car cet organite contient de nombreux enzymes générant du H₂O₂. Toutefois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein. Il semble cependant que seule une faible

quantité de H_2O_2 produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase (Servais S., 2004).

V.1.3. Cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires (polynucléaires et macrophages) sont pourvues de la NADPH oxydase, pour voyeur qu'a si exclusif en radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Cette enzyme n'est habituellement activée que lorsque la cellule phagocytaire est elle-même mise en activité forcée. Il en découle une intense consommation d'oxygène qui se décline sous la dénomination universelle : «respiratory burst». Le superoxyde ainsi synthétisé est responsable du processus de production d'autres particules chimiques réactives à l'image du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'hypochlorite (ClO^-), éléments destructeurs probablement uniques du matériel phagocyté. Ce mécanisme de synthétisé des dérivées réactifs de l'oxygène est surtout provoqué au cours des diverses infections et serait impliqué dans le stress oxydatif ce qui est évidemment de nature à pouvant compliquer ces processus de désordre pathologique (Fahn S., Cohen G., 1992).

V.1.4. Réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ROS. Il semble que cette production radicalaire régule certaines fonctions du réticulum (Garait B., 2006).

V.1.5. NADPH oxydases (NOX)

Ces enzymes sont localisées au sein du lysosome des macrophages ou des neutrophiles. La NADPH oxydase se présente sous la forme d'un complexe enzymatique qui est localisé au niveau de la membrane plasmique. Elle est constituée d'une flavocytochrome b qui est un hétéro dimère formé par une sous-unité de 91 KDa (gp91-phox) et d'une sous-unité de 22 KDa (p22-phox). Cette enzyme permet de transférer les électrons du NADPH à l' O_2 afin de produire de l' $O_2^{\cdot-}$ (Haton C., 2005). $O_2^{\cdot-}$ est ensuite rapidement dismuté en H_2O_2 qui donnera $\cdot OH$. Lors de l'inflammation, cette production massive d'EROs, est appelée la flambée respiratoire ou « burst oxydatif » et joue un rôle clé dans la première ligne de défense contre les organismes pathogènes. (Ronald L., 2011).

Plusieurs isoformes de la NOX non phagocytaire sont également présentent dans les Cellules nerveuses, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les cardiomyocytes, les adipocytes, et les hépatocytes. Ces NOX sont capables d'utiliser aussi

bien le NADPH que le NADH pour produire des EROs. Elles jouent un rôle clé dans la régulation de voies de signalisation intracellulaires impliquées dans des fonctions physiologiques essentielles, comme la régulation du système cardiovasculaire (**Griendling K., 2004; Infanger. et al., 2006**). Les NOX jouent aussi un rôle important dans l'induction du stress oxydant observé au niveau de la périphérie et du système nerveux centrale en conditions pathologiques, comme dans l'hypertension (**Infanger D. et al., 2006**) ou lors de la résistance à l'insuline dans l'obésité (**Bashan N. et al., 2009**).

VI.1.6.Oxyde nitrique synthétase

L'oxyde nitrique synthétase ou NO synthase (NOs) dirige l'oxydation de la L-arginine en citrulline donnant ainsi naissance au monoxyde d'azote (NO•) dans les tissus biologiques Le tableau ci-dessous présente les différentes isoformes de la Nitric Oxide Synthase et leurs caractéristiques chez l'homme (**Lu C., 2012**).

Tableau 3 : Différentes isoformes de la Nitric Oxide Synthase et leurs caractéristiques chez l'homme. NA : non applicable

	Nnos	Enos	Inos	MtNOS
Expression	Constitutive	constitutive	Inductible	Constitutive
Lieu d'expression	Neurone	cellules endothéliales	Macrophages, Cellules endothéliales, hépatocytes, fibroblastes	Mitochondrial
Ca 2+ dépendante	Oui	Oui	Non	Oui
Inducteurs	NA	NA	Hypoxie, TNFα, Interleukine 1	NA

(**Eleonor C., 2009**).

VI.1.7.Xanthines oxydases/xanthine déshydrogénases

La xanthine déshydrogénase est une enzyme ubiquitaire qui participe au catabolisme de l'ATP. Dans certains états malades, cette enzyme est transformée en xanthine oxydase qui elle-même engendre du superoxyde en présence d'oxygène et de xanthine ou d'hypoxantin, la conséquence étant la production du peroxyde d'hydrogène et d'autres réactions radicalaire. Il s'ensuit que ce processus de synthèse de drivés réactifs de l'oxygène devrait certainement prendre part au stress oxydatif (**Fahn S., Cohen G., 1992 ;Vergely C., Rochette L., 2003**).

VI.1.8. Myéloperoxydase (MPO)

Cette enzyme est exprimée spécifiquement par les neutrophiles. La MPO est une protéine hémique (Fe^{3+}). C'est un homodimère symétrique, formé de 2 hémi-enzyme, chacune à 2 sous-unités reliées par des ponts disulfures. La protéine est glycosylée, ce qui explique les variations de son poids moléculaire (120 à 150 kDa). Son activité enzymatique est responsable de l'oxydation des chlorures (Cl^-) en hypochlorites (ClO^-) en présence de H_2O_2 . Au sein du phagolysosome, les hypochlorites formés réagissent avec H_2O_2 pour former l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) pour former OH^\cdot et Cl^\cdot (Haton C., 2005).

VI.1.9. Ions métallique

Les ions métalliques, comme le Fer et le Cuivre, sont connus pour être des précurseurs substantiels de précurseurs radicalaires dans les expériences in vivo : ils transforment H_2O_2 en radical hydroxyl (OH^\cdot) qui est doté d'une force de nuisance plus marquée encore. Ils intensifient tout particulièrement la peroxydation lipidique (Allane T., 2008).

VI.2. Source exogène

Les facteurs exogènes associés à une production accrue et/ou à une diminution de l'élimination de radicaux libres sont également très variés. Parmi ces facteurs, on retrouve :

- L'alimentation (antibiotiques, alcool, café, aliments riches en protéines et/ou en lipides et/ou à indice glycémique élevé, faible consommation d'antioxydants) (Hu Y. *et al.*, 2006 ; Moller P. *et al.*, 1996).

- Les médicaments (traitements contre le cancer, psoralène) ; L'absorption dermique (insecticides, médicaments) (Moller P. *et al.*, 1996).

- Les rayonnements ionisants, les rayons UV, la chaleur et les ultrasons font partis des sources physiques (Haton C., 2005).

- Le CO_2 atmosphérique (Bentes de Souza A.M. *et al.*, 2004).

- Les polluants (fumée de cigarette, pollution atmosphérique (SO_2 , NO_2 , O_3 , hydrocarbures), métaux occupationnels (métaux de transition tels le mercure, le fer, le cadmium et le nickel, arsenic, amiante) (Valko M. *et al.*, 2006 ; Valko M. *et al.*, 2005; Moller P. *et al.*, 1996). Les métaux lourds ayant une grande affinité avec les groupements sulfhydryles ($-\text{SH}$), ils inactivent facilement les antioxydants contenant du soufre (Houston M.C., 2007).

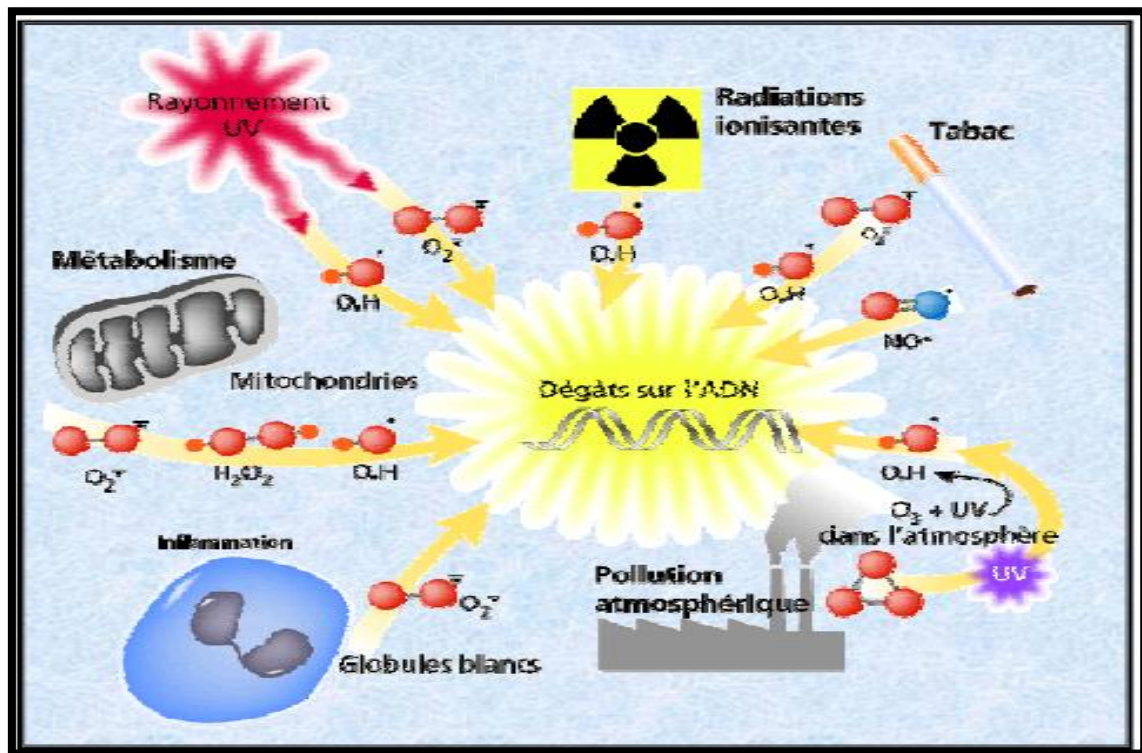


Figure 9 : Sources des radicaux libres (Ohare A.C., 2007).

VII. Systèmes de défense antioxydant

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants (Wassmann S.*et al.*, 2004). Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Comhair S.A., Erzurum S.C., 2002 ; Droge K.S., 2002 ; Mates K.S., 1999).

VII.1. Système antioxydant non enzymatique

VII.1.1. Vitamine C

C'est une vitamine hydrosoluble sensible à la chaleur et à la lumière. Chez l'homme est l'une des rares espèces vivantes à ne plus pouvoir la synthétiser (Figure 10). Elle doit être apportée en permanence par l'alimentation (et les compléments alimentaires), notamment fruits, légumes, abats (Souccar T., 2013).

Elle a un rôle antioxydant, car elle réagit avec $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$. Elle permet de limiter les mutations de l'ADN. provoquées par un stress oxydant (Lutsenko E.A. *et al.*, 2002). Elle agit également sur certains hydroperoxydes lipidiques réduisant ainsi la peroxydation lipidique (Burton G.W., Ingold K.U., 1984). La vitamine C permet également de régénérer la vitamine E qui a un rôle antioxydant plus important. Elle est même régénérée par le glutathion

à partir de la forme oxydée de l'acide ascorbique. Cependant à forte dose et en présence d'ions, comme le fer, la vitamine C peut devenir pro-oxydante (Poljsak B. *et al.*, 2005).

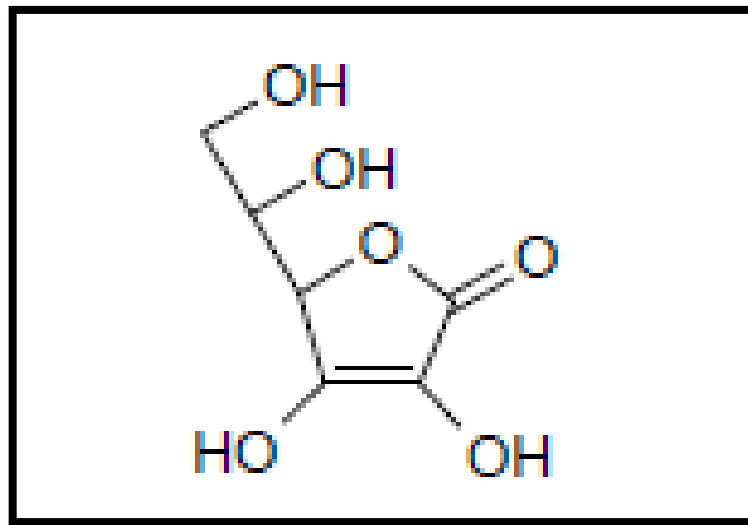


Figure 10 : Structure de l'acide ascorbique (Barus C., 2008).

VII.1.2. Vitamine A

La vitamine A appelée également rétinol et ses précurseurs comme le β -carotène sont liposolubles, qui diminuent la susceptibilité des LDL à l'oxydation (Boumaza A., 2009). Vit A agit de manière synergique avec la vitamine E au niveau de la membrane pour piéger les radicaux libres (Figure 11). Ces molécules sont altérées par l'oxygène de l'air, ce qui est accéléré par la lumière et la chaleur (Eleonor C., 2009).

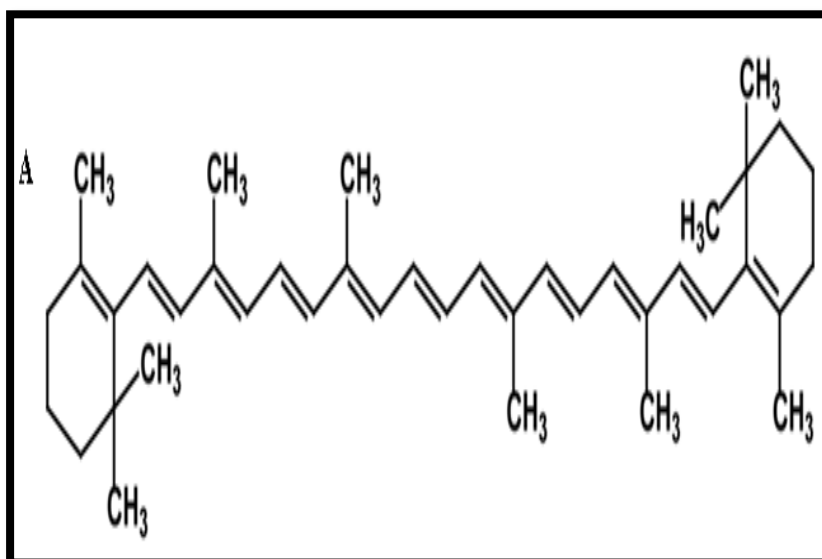


Figure 11 : Structure de vitamine A (Mohammedi Z., 2012).

VII.1.3. Vitamine E

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active est l' α -tocophérol (**Figure 12**). Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' α -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singulet (O_2) en s'oxydant en quinone, et d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle (OH). Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxy ($ROO\cdot$) pour former un radical tocophéryle. L' α -tocophérol est régénéré essentiellement selon deux voies; d'une part, la vitamine C, ou l'acide ascorbique, est capable de réduire le radical tocophéryle, d'autre part, une enzyme spécifique, glutathion dépendante, la tocophéryle réductase, est capable de réduire le radical tocophéryle en α -tocophérol. Parallèlement, le glutathion à l'état réduit (GSH) est oxydé en glutathion oxydé (GSSG). Ce métabolisme implique la participation de la vitamine B₂, cofacteur de la glutathion réductase, nécessaire à la régénération du GSH après son oxydation par le radical tocophéryle (**Delattre J. et al., 2005**).

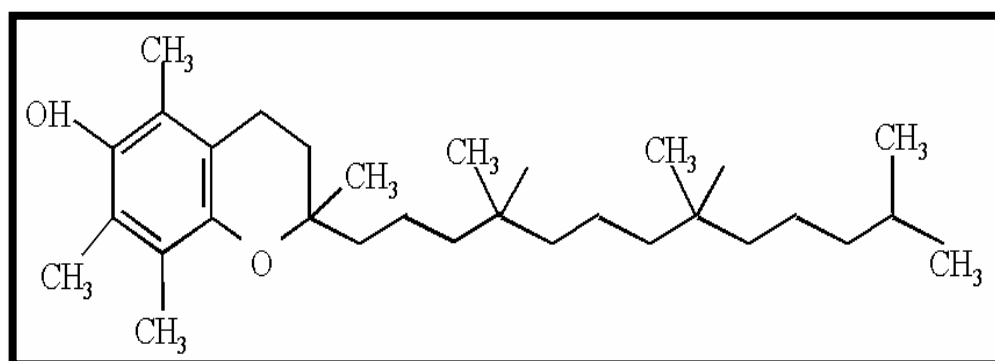


Figure 12 : Structure de vitamine E (**Laurant C., 2005**).

VII.1.4. Glutathion (GSH)

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl- L-glycine) synthétisé par deux enzymes qui sont la γ -glutamylcystéine synthétase (γ -GCS) et la glutathion synthétase (**Figure 13**). Le GSH est considéré comme la molécule non-protéique possédant un groupement thiol, la plus répandue dans la cellule. Ce peptide est retrouvé en grande majorité dans les organes fréquemment exposés aux toxines (reins, foie, poumons et intestins). Tandis qu'une quantité limitée est retrouvée dans les fluides biologiques (**Ntimbane T., 2009**).

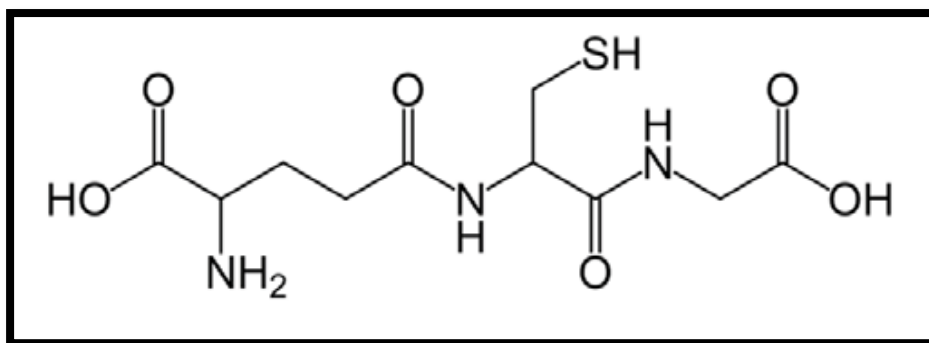


Figure 13 : Représentation de la molécule de glutathion réduit (Ntimbane T., 2009).

Sous sa forme réduite, le GSH agit comme antioxydant I) en tant que piègeurs de radicaux, il possède la capacité de lier, « scavenger », directement les radicaux libres et de détoxifier indirectement les oxydants à travers des réactions enzymatiques (Pratico D. *et al.*, 1998) en tant que cofacteur de plusieurs d'enzymes antioxydants (GPx,GST) en participant à la détoxification des lipides hydroperoxydes par l'action de la peroxyredoxine 6, en régénérant l' α -tocopherol et l'acide ascorbique sous leur forme active (Masella R.*et al.*, 2005). Au cours de telles réactions, le GSH agit comme un donneur d'électrons en s'oxydant en GSSG, la réduction du GSSG en GSH est catalysée en retour par la GR au cours d'un processus nécessitant le NADPH. Le GSH est impliqué dans la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau, et dans la réduction des hydroperoxydes à travers une réaction catalysée par la GPx (Morrow J.D. *et al.*, 1997).

VII.1.5. Autre antioxydant non enzymatique

VI.1.5.1.Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 est une molécule liposoluble synthétisée par les animaux et l'homme nécessaire au fonctionnement de certaines enzymes. Il est également appelé ubiquinone, ce qui signifie que c'est une quinone, composé benzénique, largement distribuée dans tout l'organisme et qui intervient comme cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques.

Il existe différents mécanismes par lesquels le coenzyme Q10 joue un rôle dans la maladie cardiaque. En effet, elle peut remplacer certaines molécules défectueuses de ces chaînes respiratoires, assurant ainsi leur fonctionnement (Rosenfeldt M.E. *et al.*, 1988).

Le coenzyme Q10 agit alors comme un puissant antioxydant qui diminue les effets délétères du stress oxydatif (Weant K.A., Smith K.M., 2005). En effet, il lutte contre les radicaux libres libérés après reperfusion et protège ainsi les cellules contre les lésions de l'ADN qui pourraient en résulter (Joo J., 2005). Par ailleurs, une supplémentation en coenzyme Q10 améliore la reprise de production d'énergie après un phénomène d'ischémie, ce

qui est favorable au fonctionnement des myocytes (Hano O. *et al.*, 1994). Enfin, il semblerait que le coenzyme Q10 améliore le fonctionnement global du cœur. En effet, chez les patients humains atteints d'insuffisance cardiaque congestive, une supplémentation de 100 mg deux fois par jour améliore la constructibilité du ventricule gauche (Munkholm H. *et al.*, 1999), augmente le débit cardiaque et limite l'hypertrophie ventriculaire (Tran M.T. *et al.*, 2001 ; Weant K.A., Smith K.M., 2005).

VII.1.5.2.Polyphénols

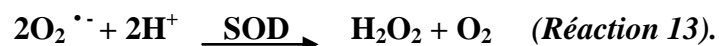
Les polyphénols sont des métabolites secondaires, d'un poids moléculaire élevé. Ils sont largement distribués dans le règne végétal. La structure de base qui les caractérise est la présence d'un ou plusieurs noyaux aromatiques auquel sont directement liés un ou plusieurs groupements hydroxyle libres ou engagés dans une autre fonction (éther, ester) (Belkhir F., 2009).

Polyphénols sont les antioxydants les plus abondants dans notre alimentation. Ils possèdent des propriétés antioxydantes et sont capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par notre organisme ou formés en réponse à des agressions de notre environnement (tabac, pollution, infections...). Selon les chercheurs, ils ont des effets protecteurs vis-à-vis du vieillissement, des maladies cardiovasculaires, et certains cancers (Cleypac E., 2011). Serait d'ailleurs lié à la présence de très nombreux polyphénols, vitamines et acides présents dans ces aliments (Belkhir F., 2009).

VII.2.Système Antioxydant enzymatique

VII.2.1.Superoxyde dismutases

Le rôle déterminant des superoxyde dismutases (SOD) dans les systèmes de défense antioxydante de l'organisme est connu depuis 1968. On sait que l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) est le point de départ de la chaîne de production des radicaux libres. Or, dès ce stade précoce, les superoxyde dismutases inactivent l'ion superoxyde en le transformant en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Réaction 13). Celui-ci est ensuite rapidement catabolisé par la catalase et les peroxydases en dioxygène (O_2) et en molécules d'eau (H_2O).



La SOD présente divers isoformes comportant divers cofacteurs métalliques (Kliebenstein D.J. *et al.*, 1998 ; Moran J.F. *et al.*, 2003) tels que la SOD présente divers isoformes comportant divers cofacteurs que :

- Le cuivre et le zinc dans l'isoforme Cu-Zn SOD présent dans le cytosol, les chloroplastes, le noyau et l'apoplasme.
- Le fer dans l'isoforme Fe SOD présent au niveau des chloroplastes.

- Le manganèse dans l'isoforme Mn SOD présent au niveau des mitochondries et des peroxysomes (**Souguir D., 2009**).

VII.2.2.Catalase (CAT)

Est une protéine hémique dans la quelle le groupe prosthérique catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène (**Réaction 14**) :



Elle assure donc l'élimination du peroxyde d'hydrogène en évitant ainsi la formation du radical hydroxyle en présence de Fe^{2+} . Rappelons que les ions Fe^{2+} peuvent avoir pour origine la réduction d'ions Fe^{3+} par O_2 -. Cette enzyme est particulièrement sensible à l'irradiation UV et son inactivation par les UVA est largement décrite dans littérature. Trouvent une corrélation très légèrement positive entre peroxydation lipidique UVA-induite et activité cat, suggérant un rôle protection contre la peroxydation UVA-induite est confirmé ultérieurement par ce même groupe (**Tirache I., Morlier P., 1995**).

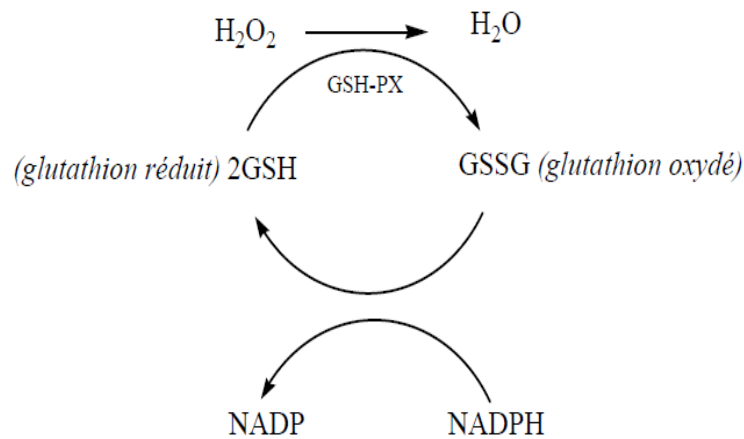
VII.2.3.Glutathion – peroxydases

Les glutathion-peroxydases sélénio-dépendantes sont des protéines qui contiennent 4 atomes de sélénium situés aux centres actifs de l'enzyme sous forme de sélénocystéine (**Milane H., 2004**). Il existe 4 isoformes bien caractérisées de GPx (GPx1-4) communes à tous les mammifères, Une GPx5, qui n'est pas une sélénoprotéine, a été identifiée chez les rongeurs et le singe et la GPx6 est retrouvée uniquement chez l'homme (**Brigelius-Flohe R., 1999**). Un déficit en sélénium entraîne une chute de l'activité de l'enzyme et une réplétion la restaure (**Avissar N. et al., 1989**) ont, à partir de cultures cellulaires, individualisé 2 formes de GSH-Px qui diffèrent par leur structure, leur activité et leurs sites antigéniques :

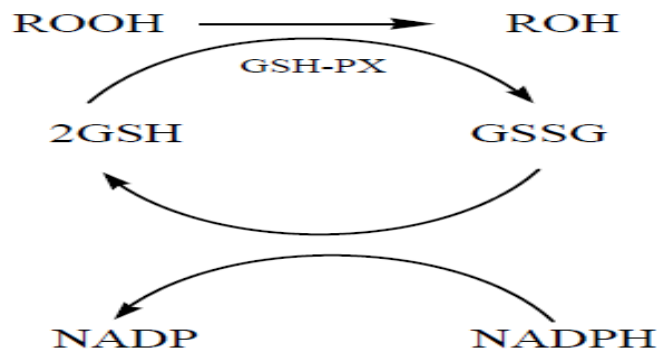
- Une forme à localisation intracellulaire.
- Une forme glycosylée riche en ponts disulfures, à localisation extracellulaire.

Les GSH-Px ont une action détoxifiante vis-à-vis de 2 substrats :

- Le peroxyde d'hydrogène :



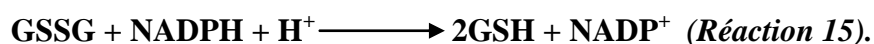
- Les hydroperoxydes (ROOH) dérivés des lipides :



L'activité de détoxification des GSH-Px face aux hydroperoxydes nécessite une autre enzyme, la PLA2. Cette dernière lib re les peroxydes d'acides gras des membranes cellulaires en hydrolysant les fonctions esters des phospholipides membranaires. Les peroxydes libérés dans le cytosol sont alors transformés par la GSH-Px tandis que la chaîne d'acides gras manquante est resynth tis e (Milane H., 2004).

VII.2.4. Glutathion réductase

La capacité à régénérer le GSH est cruciale dans le processus de défense antioxydant, elle permet de prévenir une déplétion trop importante en composés thiols dans la cellule (Heffner J.E., Repine J.E., 1989). La GSH-R est dotée de cette fonction, elle catalyse la réduction de la forme oxydée/disulfure du glutathion (GSSG) (**Réaction 15**). Après avoir été converti en GSSG, le GSH est recyclé en retour par la GSH-R en 2GSH, aux dépens du NADPH (Lacraz G., 2009).



VII-2-5-Glutathionne-S-transférase

Glutathion S-transférase (GST) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (**Renuka B. et al., 2003**). La glutathion-S-transférases (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réduction des peroxydes (**Réaction 16**) (**Zhuhua J. et al., 2004 ; Gattás G.J. et al., 2004**). En plus de l'activité de conjugaison du GSH et la réduction des peroxydes, GST est associée avec d'autres processus biologiques. Quelques GST sont impliquées dans la modulation des canaux ioniques (**Dulhunty A. et al., 2001**), d'autres dans la synthèse des eicosanoïdes, leukotriènes et les prostaglandines (**Bartling G.R. et al., 1993 ; Fernandez-Canon J.M., Penalva M.A., 1998**).

L'activité de conjugaison du GSH avec les composés électrophiles est présentée comme suit :



CHAPITRE III

STRESS OXYDATIF ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Le stress oxydatif, causé par une trop grande production d'ERO et d'ERN ou une capacité insuffisante du système antioxydants à réduire ces réactives, contribue à la pathogénèse de nombreux maladies non reliées. En endommageant directement les cellules ou en agissant comme intermédiaire d'autres mécanismes pathophysiologies, le stress oxydatif a une grande responsabilité dans la genèse des maladies cardiovasculaires.

I. Athérosclérose

I.1.Définition

L'athérosclérose est une atteinte des grosses et moyennes artères par une accumulation de graisses dans la paroi artérielle. Cette accumulation de graisse forme les plaques d'athérome, qui sont composées de LDL oxydées (**Auberval N., 2010**).

I.2.Composition des plaques d'athérome

La plaque d'athérosclérose est complexe. Elle est constituée d'éléments circulants et d'éléments appartenant à la paroi artérielle, de cellules, de lipides ou de protéines Les macrophages, les cellules musculaires lisses et les plaquettes coopèrent entre elle, en particulier par la sécrétion de facteurs de croissance (**Bertelli A. et al., 1998**).

I.3.Formation de plaque d'athérome

I.3.1.Pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle, et leur transformation de macrophages.

Les LDL oxydées ont la capacité de modifier la structure cardiaque (principalement par le remodelage ventriculaire) et la fonction cardiaque, indépendamment des facteurs de risques classiques, des habitudes de vie, de l'inflammation et des dommages vasculaire (**Rietzschel E.R. et al., 2008**). Pour leur part, les dommages vasculaires sont engendrés de la façon suivante : dans les vaisseaux sanguins, certaines LDL s'infiltrent dans l'espace sous endothélial, aussi appelé intima (**Figure 1**). Les LDL piégées se retrouvent alors en contact avec une couche de muscles lisses, le média, produisant une quantité non négligeable de radicaux libres. Ces derniers provoquent l'oxydation de certaines LDL qui affecteront l'endothélium de sorte qu'il sécrètera des molécules d'adhésion favorisant le recrutement de monocytes en circulation. Ces derniers migreront alors dans l'intima et se différencieront en macrophages qui sécrèteront davantage de radicaux libres produisant des LDL hautement oxydées. Celles-ci sont reconnues par les récepteurs « scavenger » présents sur les macrophages résultant en une endocytose rapide. Cela se produit puisque, à l'inverse des récepteurs de LDL «saines », les récepteurs « scavenger» ne sont pas soumis à une rétro

inhibition par des niveaux élevés de cholestérol à l'intérieur du macrophage. Ainsi, les macrophages se gorgent de LDL oxydées jusqu'à former des cellules spumeuses contribuant au développement de lésions avancées de la paroi des vaisseaux. Ces cellules alors dégénèrent et forment une plaque (Figure 14) (Auberval N., 2010).

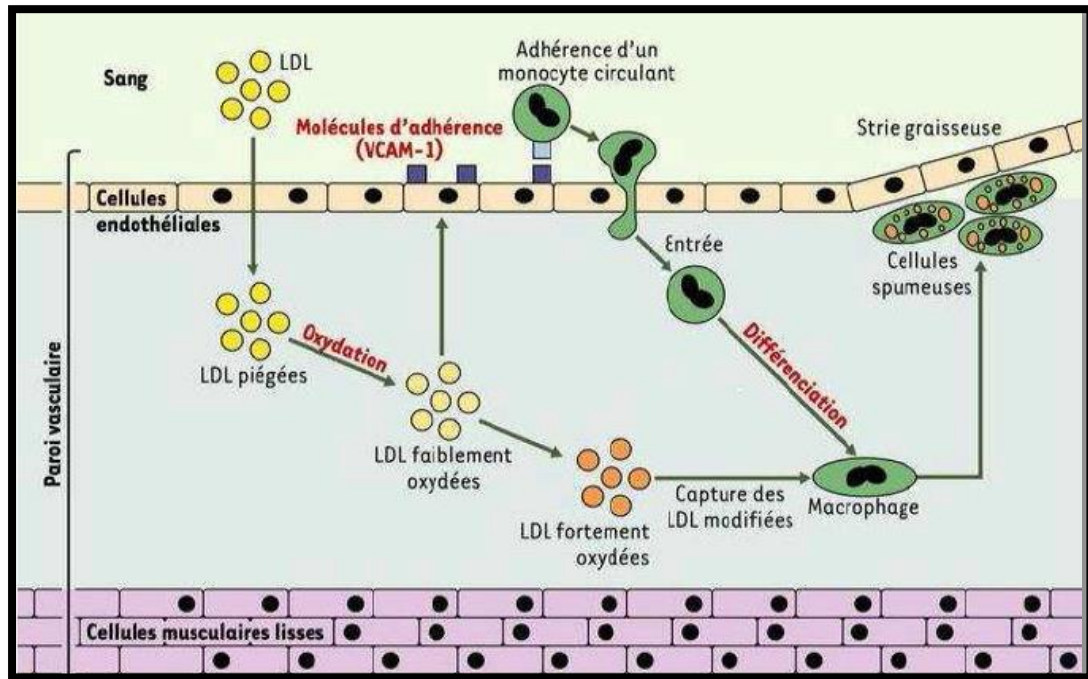


Figure 14 : Formation d'une plaque d'athérosclérose (Belkheiri N., 2010).

I.3.2. Formation d'une chape fibreuse

Les lipides de la plaque sont d'abord intracellulaires pour devenir ensuite extracellulaires. L'ensemble formera ce qu'on appelle le cœur lipidique ou encore le centre athéromateux. Chez l'adulte, la plaque artérioscléreuse est constituée d'une chape fibreuse se situant entre la lumière artérielle (Boukli Inal L., 2008) et le centre lipidique. La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses (CML) et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). La stabilité des plaques d'athérosclérose va dépendre de l'intégrité de la chape fibreuse (Barrada N., 2013).

I.3.3. Évolution de la plaque jusqu'à la rupture

Au cours de l'évolution des plaques d'athérome, la capsule fibreuse peut s'amincir par infiltration continue de cholestérol et de cellules inflammatoires. Cette capsule plus mince peut alors se rompre sous l'influence de forces mécaniques et des contraintes de cisaillement. L'accident aigu est pratiquement toujours soit une rupture soit une érosion de la plaque. Dans la plus part des cas, il s'agit d'une érosion où le sang est en contact avec l'espace sous-

endothélial. La conséquence est un processus thrombotique qui conduit à la formation d'un thrombus riche en plaquettes (**Bauters C., 2001**).

I.4.Symptômes

Athérosclérose est au début asymptomatique, souvent pendant des dizaines d'années. On peut dire qu'elle évolue en trois stades :

- Formation de la plaque d'athérome qui fait saillie à l'intérieure des artères et qui constitue un obstacle au flux sanguin.

- La sténose : plaque d'athérome se développe et on aboutit à une obstruction importante de la lumière artérielle qui entraîne des troubles comme l'angor d'effort stable, la claudication intermittente (crampes à la marche).

-La thrombose : la crée un caillot qui obstrue complètement l'artère entraînant la mort des tissus en aval.

Des fragments de la plaque d'athérome peuvent parfois se détacher et obstruer des artères plus : atteinte cérébrale (hémiplegie) cardiaque (infarctus), pulmonaire (embolie pulmonaire) (**Liazon S., 2010**).

I.5.Conséquences de l'athérosclérose

L'accroissement de la plaque provoque initialement des modifications de la paroi artérielle, de sorte que la lumière ne se réduit pas. Une fois que ce phénomène atteint son maximum, tout développement de la plaque entraîne une diminution progressive de la lumière artérielle, pouvant être responsable de l'apparition d'une ischémie avec des conséquences plus ou moins graves selon l'artère atteinte (**Stary H.C., 1995**).

Ces conséquences peuvent être :

- Un accident vasculaire cérébral (AVC) suite à une atteinte d'une artère carotidienne qui alimente le cerveau

- Une pathologie vasculaire périphérique (artérite) résultant de l'atteinte d'une athérosclérose des artères des membres inférieurs.

- Une cardiopathie ischémique résultant de l'atteinte d'une ou plusieurs artères coronaires qui alimentent le muscle cardiaque entraînant une insuffisance d'irrigation sanguine du myocarde (**Teffaha D., 2010**).

II. Thrombose artérielle

Une thrombose est un caillot de sang (ou thrombus) qui se forme dans une artère ou une veine, de ce fait, on distingue deux types des thromboses : thromboses artérielles et thromboses veineuses (Manallah A., 2010).

II.1. Définition

Thrombose artérielle appelé aussi athéromatose : est un caillot ou thrombus blanc constitué d'amas plaquettaire consolidé par un réseau fibrineux et elle se forme habituellement après l'érosion ou la rupture de la plaque athéromateuse liée à l'évolution de l'athérosclérose (Figure 15), cette thrombose est connue sous le nom d'athéromatose (Lacut K. *et al.*, 2008).

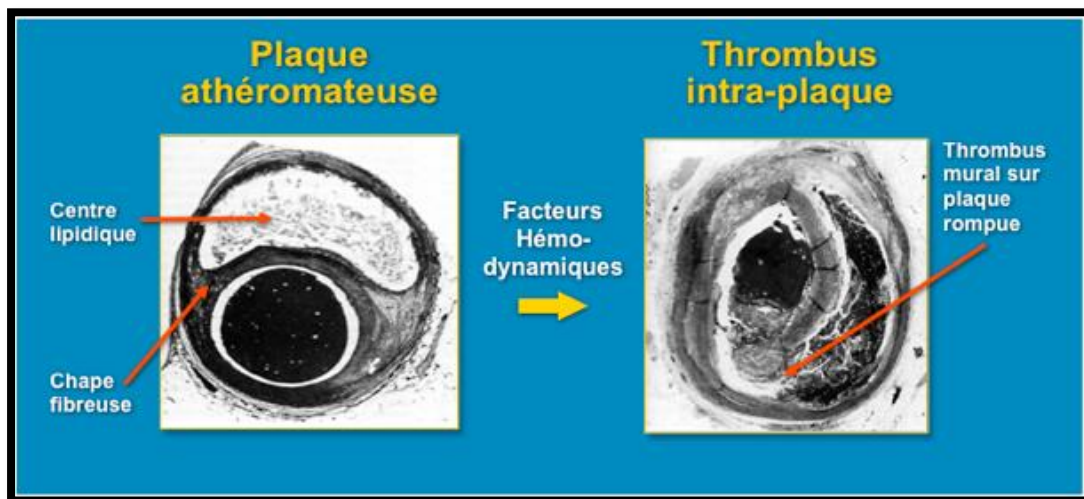


Figure 15 : Formation d'un thrombus sur plaque athéromateuse (Berrada N., 2013).

II.2. Mécanisme de thrombose artérielle

L'athérosclérose consiste en une accumulation focale de graisses (les lipides), de glucides complexes (les sucres), de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modification de la structure interne de l'artère. Elle est considérée comme le principal générateur de la thrombose artérielle, c'est une atteinte inflammatoire chronique qui affecte les artères de gros et de moyen calibre qui sont particulièrement les artères coronaires, périphériques, cérébrales, les carotides, et l'aorte (Davies M.J., Woolf M., 1993).

Sous l'effet d'une lésion endothéliale, les plaquettes circulantes adhèrent au sous-endothélium, sécrètent leur contenu et s'agrègent les unes aux autres. La surface de ces plaquettes devient procoagulante et sert de support à la génération de thrombine initiée par le facteur tissulaire (Figure 16). La thrombine générée active d'autres plaquettes et polymérise le fibrinogène en réseaux de fibrine qui consolident le thrombus (Aleil B. *et al.*, 2004).

II.3.Symptômes

La thrombose artérielle est beaucoup plus bruyante, avec un tableau d'ischémie, c'est-à-dire d'arrêt brutal de la circulation sanguine avec asphyxie des organes (infarctus du myocarde). La zone privée de sang risque la destruction totale par nécrose : orteil thrombosé chez les diabétiques mal équilibrés, par exemple (**Jobin F., 1995**).

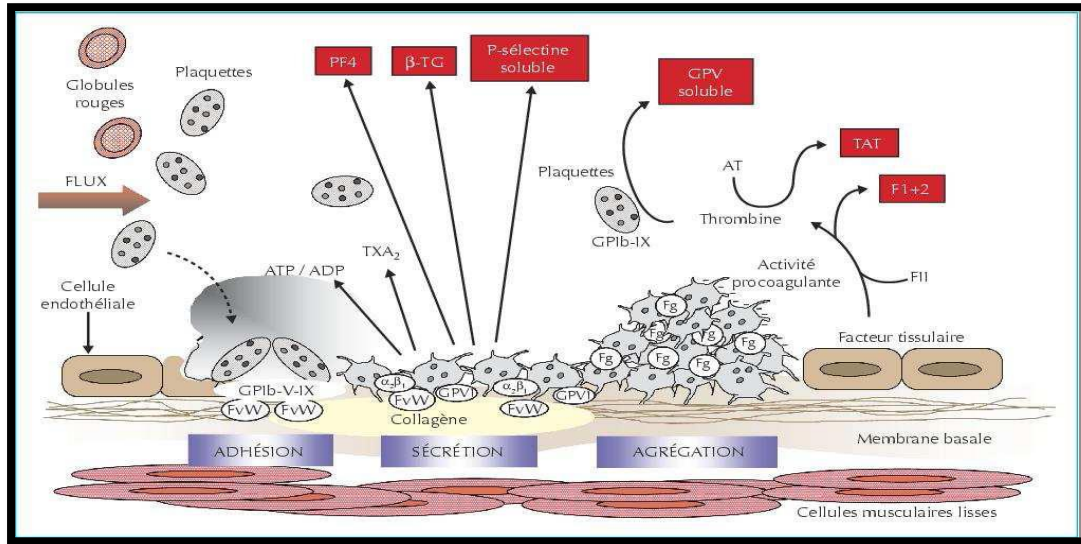


Figure 16 : Rôles des plaquettes dans les thromboses artérielles (Aleil B. et al., 2004).

AT: antithrombine ; ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; β-TG : β-thromboglobuline ; F1+2 : fragment 1+2 de la prothrombine ; FII : prothrombine ; Fg : fibrinogène ; FvW : facteur de Willebrand ; GP : glycoprotéine ; PF4 : facteur plaquettaire 4 ; TAT : complexe thrombine-antithrombine ; TXA2 : thromboxane A2. (Liste non exhaustive). Les principaux marqueurs couramment utilisés pour l'activation plaquettaire (PF4, β-TG, P-sélectine) et pour la génération de thrombine (TAT, F1+2) sont encadrés en rouge.

II.4.Conséquences de thrombose artérielle

Les plaques athéromateuses instables peuvent subir des ruptures qui conduisent à la formation de thrombus riche en plaquettes susceptible d'obstruer partiellement ou complètement l'artère et de provoquer des symptômes ischémiques aigus, tels qu'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (**Figure 16**) (**Berrada N., 2013**).

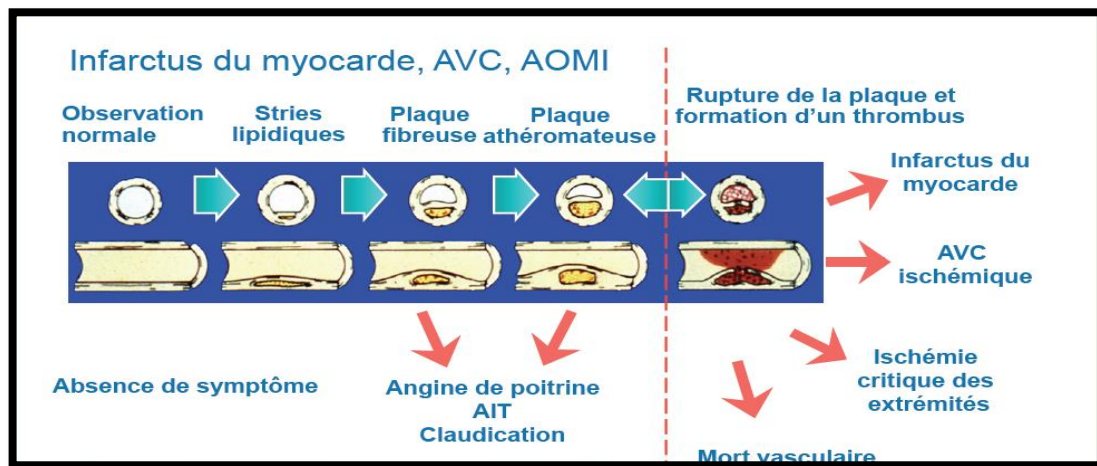


Figure 17 : Processus évolutif de l'athérothrombose (Ross R. *et al.*, 1999).

AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

II.5. Traitement

Il consiste à essayer de retirer le caillot grâce à une sonde à ballonnet introduite par ponction du vaisseau, puis à fluidifier le sang avec des anticoagulants. Les résultats dépendent de la précocité du traitement, de l'importance du caillot et donc du territoire atteint (Batty P., Smith G., 2010).

- On donne des anticoagulants pour fluidifier le sang et éviter que le caillot n'augmente pas.

- On utilise également en cas de thrombose artérielle aiguë et dans certaines conditions des antiagrégants plaquettaires

- A titre préventif, la personne peut être également mise sous antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine pour nourrissons afin d'éviter la formation ultérieure de nouveaux caillots (Helft G., Leger P., 2009).

III. Ischémie de myocarde

III.1. Définition

L'ischémie cardiaque se définit par une diminution des apports de perfusion sanguine du myocarde par rapport aux besoins énergétiques. L'ischémie cardiaque se définit par une diminution des apports de perfusion sanguine du myocarde par rapport aux besoins énergétiques. Le processus dynamique dont la gravité des lésions générées dépend de la durée et de la sévérité de l'ischémie (Reimer K.A. *et al.*, 1977 ; Palmer R.M. *et al.*, 2004).

L'ischémie induit une série d'anomalies (métaboliques et électrophysiologiques) qui vont conduire à une altération de la contractilité myocardique et par conséquent une

modification de l'hémodynamique physiologique. il existe deux types d'ischémie myocardique : l'ischémie dite régionale et l'ischémie globale (**Habbout A., 2012**).

III.1.1. Ischémie régionale

L'ischémie régionale fait suite à un rétrécissement de la lumière d'une artère coronaire, appelé sténose, provoquant une chute du débit coronaire. La sténose est due à une obstruction soit par un caillot sanguin, une plaque d'athérome ou une calcification (**Lanza G A. et al. 2011**).

III.1.2. Ischémie globale

Cette ischémie globale peut avoir comme étiologie cardiovasculaire un infarctus du myocarde induit par une ischémie régionale (**Reimer K.A. et al., 1977**).

III.2. Implication de stress oxydant dans l'ischémie

Lors de l'ischémie, le glycose sanguin chute comme la glycolyse, la phosphorylation et la production d'ATP. La déplétion en ATP provoque d'une part, une accumulation de l'AMP responsable d'une accumulation d'hypoxantine, et d'autre part, une diminution de l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase nécessaire au maintien du gradient d'ions sodium et potassium entre cellule et le compartiment extracellulaire. Ce maintien n'étant plus assuré, une dépolarisation membranaire a lieu provoquant un entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule (**Kastura K. et al., 1993**) à l'origine de la formation de ROS au niveau mitochondriale et de l'activation d'une protéase calcium dépendante comme la calpaïne (**Budd S I., 1998**). Les ROS associée à la calpaïne, vont convertir la xanthine oxydase dont l'accepteur final d'électron est l'oxygène générant ainsi des superoxydes et H_2O_2 (**Sorg O., 1993**).

IV. Infarctus du myocarde

IV.1. Définition

L'infarctus du myocarde (IDM), également appelée la crise cardiaque est une nécrose systématisée (en principe sur une surface d'au moins 2 cm^2) du muscle cardiaque (**Pdongo P.Y., 2004**) il est la complication majeure de l'insuffisance coronarienne. Dans sa forme aiguë (**Sanchez S., 2004**) .Les cellules musculaires cardiaques de ce territoire ne parviennent plus à se dépolariser par manque d'apport en oxygène et meurent en quelques heures (**Nissan X., 2010**).

IV.2. Espèces réactives oxygénées et infarctus du myocarde

Les EOR jouent un rôle primordial dans la gravité de l'infarctus du myocarde. En effet, la lésion créée par l'ischémie mène à une vive réaction inflammatoire de la part de l'organisme et la reperfusion apporte une quantité massive de leucocytes qui libèrent *in situ* des EOR destructrices destinées à des agents pathogènes fictifs. Les dommages créés par les EOR augmentent l'ampleur de la lésion qui, par conséquent, attire encore plus de leucocytes. De plus, les préjudices dont sont victimes les cellules et les métalloprotéines les amènent à libérer des ions métalliques oxydants, qui empirent le phénomène.

Également, la rareté du glucose et de l'oxygène que crée l'ischémie favorise la dégradation du glycogène et la respiration cellulaire anaérobie, en plus de créer une accumulation tissulaire d'acide lactique. Quand l'ischémie dure relativement longtemps, ces mécanismes compensatoires échouent à maintenir l'équilibre adéquat entre l'adénosine 18 triphosphate (AIP), réserve énergétique, et l'AMP, qui devient surabondante. La dégradation de l'AMP provoque ensuite une accumulation d'hypoxanthine dans les cellules endothéliales vasculaires. Succédant à l'ischémie, la reperfusion apporte l'oxygène nécessaire à l'oxydation de l'hypoxanthine par la xanthine-oxydase, dans une réaction qui libère beaucoup d'EOR (Paradis M., 2010).

IV.3. Mécanisme de l'infarctus du myocarde

Ce schéma résume le mécanisme de formation l'infarctus du myocarde

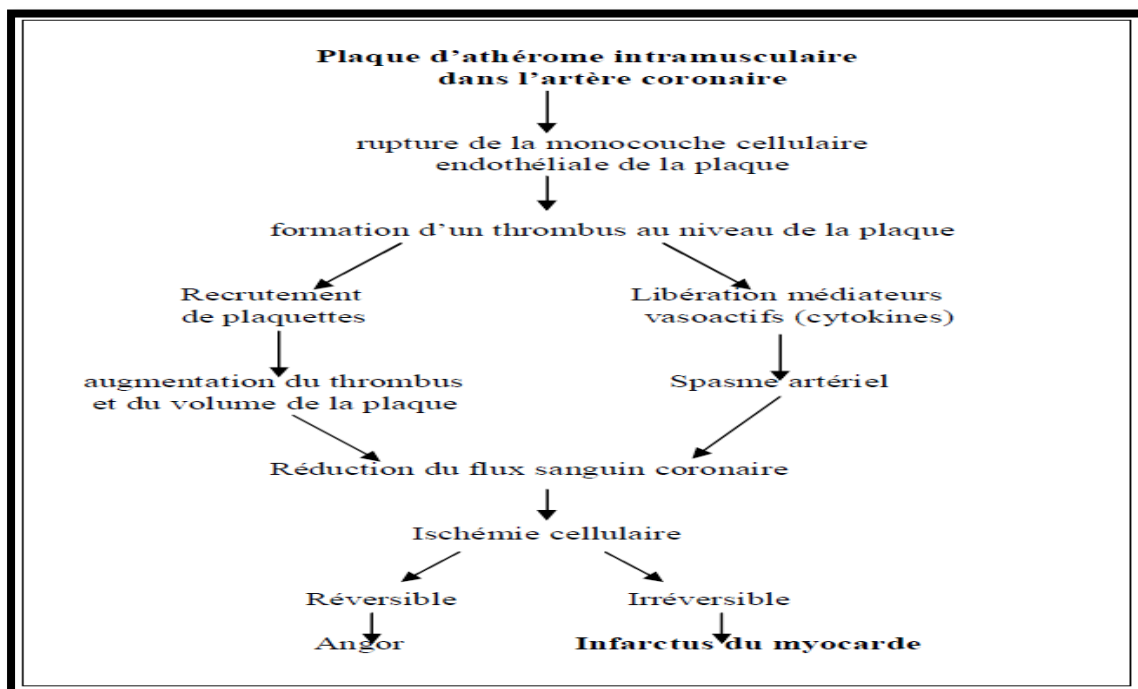


Figure 18 : Mécanisme de formation de l'infarctus du myocarde (Menu P., 2002).

IV.4.Symptômes

L'infarctus du myocarde peut entraîner la mort immédiate, ou au contraire être asymptomatique, ou encore se manifester sous sa forme la plus classique, avec dans ce cas des signes cliniques plus ou moins importants se caractérisant essentiellement par une douleur rétrosternale intense, des troubles du rythme cardiaque et une chute de la tension artérielle (**Semmame O., 2008**). Une douleur thoracique, une insuffisance ventriculaire gauche ou cardiaque globale, une poussée hypertensive, des palpitations, des épigastralgies, un angor syncopal ou au décours d'un électrocardiogramme (**Pdongo P.Y., 2004**).

Les signes d'ischémie myocardique avec au moins l'un des symptômes suivants :

- Modifications ECG indiquant une nouvelle ischémie (nouvelles modifications du segment ST, de l'onde T dans le contexte d'un nouveau BBG).
- Développement d'ondes Q pathologiques visibles à l'ECG.
- Preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale de la paroi myocardique à l'examen d'imagerie (**Tony C., 2007**).

IV.5.Traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe :

➤ Moyens non médicamenteux

- Une diète liquide (recommandée pour les 24 premières heures).
- Un cadre calme et reposant.
- Mesures de lutte contre les facteurs de risque (**Leroy G., 1998**).

➤ Moyens médicamenteux

- L'oxygénothérapie : a débit modéré et constant environ 3l/min.
- Les antalgiques.

Le chlorhydrate de morphine peut être utilisé à cet effet, soit en sous-cutanée à la dose de 5 à 10 mg poursuivie par voie intra veineuse : 10 mg de morphine diluée dans 10cc de sérum glucosé administrée par bolus de 1mg jusqu'à sédation de la douleur (**Sanchez S., 2004**).

-La thrombolyse

C'est la dissolution d'un caillot présent dans la circulation sanguine, est un moyen efficace et rapide de lyser le thrombus responsable de l'occlusion coronaire. Le traitement fibrinolytique a été inauguré à la fin des années 50

- Différents thrombolytiques

Les thrombolytiques activent le plasminogène en plasmine, elle-même responsable de la lyse de la fibrine du thrombus. Certains sont spécifiques de la fibrine d'autres ne sont pas spécifique se :

- La streptokinase (streptase®) : premier thrombolytique utilisé en médecine, elle n'est pas spécifique de la fibrine(68).

- Le rt-PA ou altéplase (actilyse®) : C'est un activateur tissulaire du plasminogène. L'effet indésirable le plus fréquent est un saignement avec une chute de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobine.

- Le tPA : activateur tissulaire naturel du plasminogène, il est spécifique de la fibrine.

- L'anistreplase : C'est le complexe activateur streptokinase-plasminogène, activé par déacylation après injection (**Sanchez R.D., et al., 1997**).

V. Hypertension artérielle

V.1.Définition

Hypertension artérielle (HTA) est défini par une valeur de pression artérielle supérieure ou égale 140 mmHg pour la pression systolique (PAS) et /ou supérieure ou égale 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique (PDA). La définition de l'HTA est considérée comme indépendante de l'âge (**Bentounès A., Safar M., 2011**).

V.2.Implication du stress oxydant dans l'HTA

Des études cliniques démontrent une augmentation dans la production d'ERO chez les patients avec une hypertension essentielle, une hypertension rénovasculaire, une hypertension maligne et une prééclampsie (**Higashi Y. et al., 2002**)(**Lee V.M. et al., 2003**). Des patients hypertendus présentent au niveau sanguin et au niveau de cellules mononucléaires périphériques non seulement une déficience en antioxydants (SOD, CAT, GPx) mais aussi des quantités importantes de sous produits de la peroxydation des lipides (MDA) et de l'oxydation de l'ADN génomique et mitochondriale (8-OHdG) (**Redon J. et al., 2003**).Par conséquent, ces altérations pourraient affecter la fonction des cellules endothéliales et ainsi contribuer au développement et maintien des complications cardiovasculaires durant l'hypertension. Également, il a été montré que les leucocytes polymorphonucléaires et les plaquettes qui sont deux sources d'anions superoxide pouvaient participer au stress oxydant vasculaire et à l'inflammation chez des patients hypertendus (**Minuz P. et al., 2004 ; Yasunari K. et al., 2002**) .

L'activation du SRA a aussi été proposée comme un médiateur potentiel de l'activation de la NADPH oxydase et dans la production d'ERO (**Touyz R M. et al., 2003**).

Le blocage du récepteur AT1 de l'AngII, l'utilisation d'ACEi ont contribué à diminuer la production d'ERO (Yoshida J. *et al.*, 2004). Également, des polymorphismes touchant certaines sous-unités de la NADPH oxydase pourraient jouer un rôle dans l'hypertension. Le polymorphisme, -930 (A/G), dans le promoteur du gène *p22phox*, pourrait être un important marqueur génétique associé avec l'hypertension (Moreno M U. *et al.*, 2003).

V.3.Symptômes

L'HTA est une affection dite silencieuse, c'est-à-dire ne provoque pas de symptômes particuliers. Cela dit on entend souvent que l'hypertension artérielle peut être responsable de maux de tête, de saignements de nez, de fatigue (Postel-Vinay N., Bobrie G., 2012).

V.4.Traitement

➤ Traitement étiologique

L'HTA secondaires à une coarctation aortique, une sténose de l'artère rénale, une néphropathie unilatérale ou un phéochromocytome sont capables chirurgicalement.

➤ Traitement symptomatique

Il comporte :

- Un régime alimentaire désodé plus ou moins strict selon l'intensité de l'hypertension artérielle.
- L'emploi de diurétiques.
- L'emploi d'hypertenseurs prescrits seuls ou en association avec un diurétique ou sédatif. (Delforges F. *et al.*, 2003) .

VI. Insuffisance cardiaque

VI.1.Définition

L'insuffisance cardiaque (IC), aussi appelée défaillance cardiaque, correspond à un état où une anomalie de la fonction cardiaque rend le myocarde incapable d'assurer un débit cardiaque suffisant au bon fonctionnement de l'organisme (Casta C., 2012) .

On distingue, en général, l'insuffisance cardiaque droite, gauche.

Les insuffisances cardiaques gauches sans insuffisance ventriculaire gauche sont plus rares (elles correspondent aux rétrécissements mitraux et aux tamponnades péricardiques). (Sar A., 2009).

VI.2.Implication stress oxydatif dans l'insuffisance cardiaque

L'implication de la xanthine oxydase dans l'insuffisance cardiaque :

VI.2.1.Altération de la fonction endothéliale

L'endothélium joue un rôle important dans le contrôle du tonus vasculaire en synthétisant et libérant des substances vaso-constrictives et vasodilatatrices.

Le terme de dysfonction endothéliale correspond à un défaut de réponse à une stimulation par un facteur vasodilatateur « endothélio-dépendant ». Cette dysfonction est due essentiellement à une perte d'oxyde d'azote (NO), principal vasodilatateur. Cette perte de NO peut être due à une diminution de l'expression de l'enzyme NO synthétase, un manque de substrat ou de cofacteur pour cette même enzyme ou enfin à une dégradation de l'oxyde d'azote par les radicaux libres (**Landmesser U., Drexler H., 2002**).

VI.2.2. Diminution du recaptage du calcium

Les radicaux libres diminuent l'expression et l'activité $Ca^{2+}/ATPase$ ce qui provoque un défaut de recaptage du calcium. Cela contribue à une surcharge calcique intracellulaire. D'autre part, les radicaux libres provoquent une diminution de l'activité de la Na^+/K^+ ATPase membranaire entraînant une entrée cellulaire de sodium. La conséquence est une activation inverse de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} , dont le rôle semble majeur dans la genèse de la surcharge calcique intracellulaire. Quelle qu'en soit la physiopathologie exacte, l'augmentation massive de la concentration calcique intracellulaire est néfaste pour la fonction contractile myocytaire. Elle entraîne l'activation de nombreuses enzymes, parmi lesquelles des protéases calcium-dépendantes dont l'action semble particulièrement importante. L'activation de ces protéases induit une protéolyse des éléments de l'appareil contractile, réduisant ainsi la réponse calcique des myofilaments (**Kaplan P. et al., 2003**).

VI.2.3. Diminution de la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium

Les myofilaments sont composés de plusieurs protéines associées : la myosine, l'actine, la troponine et la tropomyosine. La contraction des fibres musculaires résulte du glissement des myofilaments d'actine sur les myofilaments de myosine. L'énergie est fournie par l'hydrolyse de l'ATP sous l'action enzymatique de la myosine elle-même.

Les radicaux libres diminuent la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium en activant une enzyme kinase : ASK1. Cette enzyme provoque la phosphorylation de la troponine et par conséquent diminue la contractilité du myocarde (**He X. et al., 2003**).

VI.2.4. Implication des radicaux libres dans le remodelage cardiaque

Les fibres de collagènes jouent un rôle important dans l'intégrité de la structure du myocarde. La quantité et la qualité du collagène sont déterminées par la balance entre sa synthèse et sa dégradation. Cette dégradation fait intervenir des enzymes de la matrice : les métalloprotéinase. Or, les radicaux libres stimulent ces enzymes de la matrice ce qui entraîne

donc une augmentation de la dégradation. De plus les radicaux libres diminuent la synthèse de collagène ce qui aboutit donc à une diminution de sa quantité globale (**King M K. et al., 2003**).

Le stress oxydatif a également une action sur les myocytes. Les radicaux libres provoquent une hypertrophie des myocytes à faible dose et leur apoptose à forte dose. Le stress oxydatif est donc impliqué à plusieurs niveaux dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque. Comme nous l'avons vu précédemment, la xanthine oxydase fait partie des producteurs principaux de radicaux libres (**Kwon S.H. et al., 2003**).

VI.3.Symptômes

La dyspnée, les œdèmes de membres inférieures, la fatigue sont les caractéristiques mais peuvent être difficiles à interpréter, particulièrement chez les patient âgée, chez les patients obèses, chez les femmes.

Les origines de la fatigue sont complexes et liées à l'hypo perfusion périphériques, au déconditionnement du muscle squelettique, au bas débit cardiaque (**Lilievre E., 2007**).

VI.4.Traitement de l'insuffisance cardiaque droite et gauche

Selon les cas, il associée :

- Un régime de restriction sodée.
- Le repos et l'absence d'effort violent.
- Des diurétiques.
- Des digitaliques.
- Des inhibiteurs.
- Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui ont fait la preuve de leur efficacité en matière de réduction de la mortalité dans cette indication.

- des bêtabloquants, dont l'introduction doit être très progressive sous surveillance stricte à distance d'une décompensation et dont l'efficacité sur la mortalité est également prouvée :

- Parfois des antagonismes des récepteurs de l'angiotensine.
- Voire d'autres vasodilatateurs (nitrés notamment).

Le traitement se rapproche de celui de l'insuffisance cardiaque chronique gauche, lorsque l'insuffisance cardiaque est globale (**Juillard N., 2009**).

VI.5. Conséquences de l'insuffisance cardiaque

- Sur le cœur : Remodelage cardiaque, Dysfonctionnement systolique.

- Sur les poumons : Œdème pulmonaire.

Hypertension artérielle pulmonaire et insuffisance cardiaque droite secondaires

- Sur les reins : Baisse du débit de filtration glomérulaire, Insuffisance rénale

(Contassot S., 2010).

VII. Effet de stress oxydatif sur autres maladies

VII.1. Maladies neurodégénératives

Dans différentes pathologies, comme la maladie d'Alzheimer ou Parkinson, l'état oxydant de cellule est déséquilibré et les ROS causent des lésions cellulaires qui peuvent entraîner la mort (Sayre L.M. *et al.*, 2005).

VII.1.1. Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une forme de démence sénile qui se manifeste dès la soixantaine et qui, à l'âge de 85 ans, touche une personne sur cinq. La neurodégénérescence est causée par les dépôts de plaques amyloïdes dues à l'accumulation d'un peptide amyloïde bêta (A β). Ce peptide provient d'une protéine transmembranaire dite APP (amyloïde protein precursor), naturellement présente dans tous les types cellulaires notamment les neurones. (Subbarao K.V. *et al.*, 1990) ont suggéré un rôle du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer suite à l'observation de l'augmentation de la peroxydation lipidique, de l'oxydation des protéines (Smith M.A. *et al.*, 1995), l'altération de l'ADN mitochondrial (Mecocci P. *et al.*, 1994) et l'augmentation de 50% de l'activité de la Cu/Zn SOD dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les ERO peuvent également oxyder l'APP entraînant son dépôt et son agrégation (Marklund S.L. *et al.*, 1985).

VII.1.2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson décrite initialement en 1881, est une maladie neurodégénérative caractérisée par la présence de symptômes et de lésions neuropathologiques spécifiques. Certaines études ont suggéré une implication du stress oxydant dans la maladie de Parkinson. Cette maladie neurodégénérative a une forte incidence dans la population âgée. Elle se déclare autour de 60 ans et dure, en moyenne, 13 ans (Hughes A.J. *et al.*, 1993). Les dommages oxydatifs ont été observés après une analyse post mortem du cerveau des individus atteints de la maladie de Parkinson. Une diminution de la quantité du glutathion réduit (GSH) et de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire

mitochondriale a également été rapportée (**Di Monte D.A. et al., 1992**). Une diminution de GSH suggère l'induction d'un stress oxydant.

VII.2.Cancer

Les espèces réactives semblent également jouer un rôle négligeable dans la cancérogenèse, puisqu'elle peuvent être responsables de mutations dans l'ADN, ce qui constitue un facteur dans l'initiation et le développement du cancer (**Migliore L., Coppédé F., 2002**). Les radicaux libres interviennent dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant des lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs.

VII.4.Diabète de type 1

Dans le diabète de type 1, certains travaux ont pu montrer que le stress oxydant conduit vers la destruction insulaire du pancréas, soit par nécrose ou apoptose de la cellule bêta (**Bonnefont-Rousselot D., 2002**). Les effets délétères à la fois de l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) et des Acides Gras Libres (lipotoxicité) trouvent leur impact au niveau mitochondrial (**Brownlee M., 2001**). En effet, l'élévation accrue des AGL favorise la synthèse de céramides qui vont activer la NO-synthase. L'excès de NO formé accentue la formation du radical du monoxyde d'azote, ce qui va inhiber le cytochrome C oxydase, entraînant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité (PTP) de la membrane interne mitochondriale. Cette brèche du PTP conduit à la fuite de protons et entraîne à son tour un gonflement mitochondrial, la sortie du cytochrome C dans le cytosol et l'activation des caspases, phénomène relié à la mort de la cellule bêta (**Detaille D. et al., 2002**). D'autres parts, les ERA agissent comme second messager des interleukines, ce qui explique la destruction de la cellule bêta dans le diabète type 1 auto-immun (**Cunningham J.M. et Green I.C., 1994**).

VII.3.Diabète de type 2

Diverses études ont montré que dans le diabète de type 2, l'hyperactivation de la glycolyse mitochondriale conduit à un stress oxydant. Ce stress inhibe à la fois la sécrétion d'insuline (**Krippeit-Drews P. et al., 1994**) et la transduction de son signal, conduisant vers l'insulinorésistance (**Delattre J. et al., 1999**). En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence que l'eau oxygénée produit massivement dans la mitochondrie sous les effets de l'hyperglycémie chronique du diabète, inhibe l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et son substrat IRS-1 (Insuline receptor substrat-1). Cette inhibition se répercute sur l'activation de la PI3-kinase (Phosphatidylinositol 3-kinase) et les MAP kinases (mitogen-

activated protéine kinases), la translocation du transporteur du glucose GLUT4, l'activation de la protéine kinase B et médie les effets du TNF α , favorisant un syndrome inflammatoire (Hansen L.L. *et al.*, 1999).

CONCLUSION

Conclusion

Nos cellules ne fonctionnent de manière optimale que dans des conditions bien précises de température, de pH et de concentration en oxygène et autres substrats. L'oxygène est indispensable pour produire l'énergie nécessaire dont la cellule a besoin pour mener à bien ses diverses fonctions. Un déséquilibre entre la production oxydante provoque un stress oxydatif, ce déséquilibre aboutit à une augmentation importante d'espèces réactives oxygénées tels que le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}), qui peut alors endommager les macromolécules endogènes et conduire à un dysfonctionnement cellulaire, myocardique, endothéliale. Ces dommages influent sur les fonctions autonomes cardiaques et provoque l'apparition de quelques maladies comme l'athérosclérose est de loin la première cause de mortalité dans les pays développés, et à l'origine de la plupart des maladies cardio-vasculaires qui le est résultat à oxydation aux niveaux parois artères sous de forme plaque d'athérome, la thrombose, infarctus, l'ischémie. Et autre maladies sont neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), et cancer, diabète.

Résumé

Le système cardiovasculaire est constitué principalement du cœur et des vaisseaux sanguins, sa fonction principale étant d'assurer un flux sanguin continu et sous pression suffisante aux organes et aux tissus. Ce système est influé par des perturbations métaboliques qui peuvent résulter du stress oxydatif.

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les dérivés oxydatifs et les antioxydants. Le dérivé oxydatif peut induire quelque altération au niveau des systèmes cardiovasculaires telle que l'athérosclérose, thrombose, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, ischémie, hypertension artérielle ; ainsi que les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), cancer et diabète.

Mots-clés : stress oxydatif, rythme cardiaque, radicaux libres, antioxydants, maladies cardiovasculaires.

يتكون نظام الأوعية القلبية أساساً من القلب و الأوعية الدموية مهمته الأساسية تأمين نقله إلى . هذا النظام يتأثر بالاضطرابات الأيضية التي قد تنتج عن الإجهاد التأكسدي.

الإجهاد التأكسدي هو اختلال داخلي بين مشتقات الأوكسدة و كسد يمكن أن تحدث تغيير مستوى أنظمة الأوعية القلبية مثل تصلب الشرايين لعصبية (مرض الزهايمر، باركنسون) .

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، أمراض الأوعية القلبية.

Références bibliographiques

- 1- **Akselrod S., Gordon D. (1981)**. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. Vol. 213(4504): 220-222.
- 2- **Allane T. (2008)**. Etude des pouvoirs antioxydants et antibactérien de quelques espèces végétales locales alimentaires et non alimentaires. Thèse magister : génie alimentaire. Boumerdes : Université Mohamed Bougara, 134 p.
- 3- **Aleil B., Wolff V., Wiesel M.L., Gachet C., Cazenave J.P., Lanza F. (2004)**. La glycoprotéine V soluble : un nouveau marqueur plasmatique de la thrombose artérielle. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. Vol. 2(5) : 267-275.
- 4- **Amarenco P., Coucou P., Drouet L., Vahanian A. (2001)**. Athéromatose John Libbey. 182 p.
- 5- **Andreyev A.Y., Kushnareva Y.E. (2005)**. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Moscow)*. Vol. 70 : 14 -200.
- 6- **Andrish D. (2011)**. Effets du stress oxydatif sur le rythme cardiaque. Université du Québec à Montréal, 85p.
- 7- **Auberval N. (2010)**. Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Thèse doctorat : Physiologie et biologie des organismes-populations- interaction. Université de Strasbourg, 257 p.
- 8- **F. (1998)**. Cardiologie : DE infirmier Modulo pratique. De Boeck **8- Aulagnier** Secundair .240 p.
- 9- **Avissar N., Whitin J.C., Allen P.Z. (1989)**. Plasma selenium-dependent glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.* Vol. 2 : 15850-15855.
- 10- **Aziouz F. (2013)**. Anatomie du cœur : topographie et dissection. Thèse doctorat : médecine. Université sidi mohamed ben abdallah, 385 p.
- 11- **Badid N. (2012)**. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. Thèse doctorat: Nutrition clinique. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen, 200 p.
- 12- **Bartesaghi S., Valez V., Trujillo M. (2006)**. Mechanistic studies of peroxynitrite-mediated tyrosine nitration in membranes using the hydrophobic probe N-t-BOC-L-tyrosine tert-butyl ester. *Biochemistry* .Vol. 45: 6813-6825.
- 13- **Bartling D.R., Radzio U., Steiner E.W. (1993)**. A glutathione S-transferase with glutathione peroxidase activity from *Arabidopsis thaliana*. *Eur. J. Biochem.* Vol 216: 579-586.
- 14- **Barus C. (2008)**. Etude électrochimique de molécules antioxydants et de leur association en milieux homogène et biphasique - application aux produits dermocosmétiques. Thèse doctorat : Génie des procédés et environnement . Toulouse: Université paul sabatier, 205p
- 15- **Bashan N., Kovsan J., Kachko I., Ovadia H., Rudich A. (2009)**. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev.* Vol. 89: 27-71.
- 16- **Batty P., Smith, G. (2010)**. Anticoagulation. Vol. 28 (6) : 243-247.
- 17- **Bauters C. (2001)**. In Athéromatose : Tome I. Physiopathologie de l'athéromatose .1-24 p.
- 18- **Belkhiri F. (2009)**. Activité antimicrobienne et antioxydant des extraits du *tumus communis L.* et *thamus caeruleus L.* Thèse magister : microbiologie. Setif : Université farhat abbas, 141 p.

- 19- Belkheiri N. (2010).** Divers phénoliques à activités Antiathérogènes. Thèse Doctorat : Université de Toulouse. Cité par (Manallah A., 2010).
- 20- Benseguini A. (2007).** Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxigénase et la cyclooxygénase. Thèse doctorat : Biochimie appliqué. Constantine : Université Mentouri, 108 p.
- 21- Bentounès A., Safar M. (2011).** L'hypertension artérielle : pratique clinique. Elsevier Masson. 144 p.
- 22- Berrada N. (2013).** L'athérombose : la maladie et les avancées thérapeutiques des vingt dernières années. Thèse doctorat : pharmacies. Université Angers, 152 p.
- 23- Bertelli A., Cean J., Hendris H.J.F., Holmgren E., Orgogozo J M., Renaud S., Teissedre P L. (1998).** Vin et maladies cardiovasculaires. Dutruc-Rosset G. France.245 p.
- 24- Bonnefont-Rousselot D. (2002).** Glucose and reactive oxygen species. Curr Opin Clin Nutr Met Care. Vol. 5: 68-561.
- 25- Boukli H., Inal L. (2008).** Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté cubaine de Tlemcen (Algérie). Thèse doctorat : Biologie. Tlemcen : Université Abou Bekar Belkaid, 159 p.
- 26- Boumaza A. (2009).** Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum coss* contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation .Thèse : Magister en Biologie cellulaire et moléculaire. Université Mentouri Costantine, 125 p.
- 27- Bourouina R., Hung Nguyen S. (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie Les Fondamentaux. Anne-Claude Allin Pfister,France. 1194 p.
- 28- Brigelius-Flohe R. (1999) .** Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. Free Radic .Biol .Med .Vol. 27: 951-965.
- 29- Brookerr C. (2001).** Corps humain, étude, structure et fonction role infirmier dans paratique clinique. Ed. Boeck Université. N°: 2. 452 p.
- 30- Brownlee M. (2001).** Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. Nature. Vol. 414: 20-813.
- 31- Budd S.L. (1998).** Mechanism of neurolal damage in brain hypoxia/ ischemia: focus on the mitochondrial calcium accumulation. Pharmacol ther. Vol. 80(2): 29-203.
- 32- Burton G. W. , Ingold K.U. (1984).** Beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. Science.vol . 224(4649): 569-73.
- 33- Bydlowski S.P. (2004).** Ethnicity and glutathione S- ransferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. Braz J Med Biol Res. Vol. 337: 451-458.
- 34- Byun J., Mueller D.M., Fabjan J.S., Heinecke J.W. (1999).** Nitrogen dioxide radical generated by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-nitrite system promotes lipid peroxidation of low density lipoprotein. Febs Lett. Vol. 455: 243-246.
- 35- Cabasson A. (2008).**Estimation et analyse des intervalles cardiaques. Thèse Doctorat : Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication. France: NSA.190 p.
- 36- Casta S. (2012).** Estimation 3D conjointe forme, structure, mouvement dans des séquences dynamiques d'images. Application à l'obtention de modèles cardiaques patients spécifiques anatomiques et fonctionnels. Thèse doctorat : Image et systèmes. France : Université de Lyon,186 p.
- 37- Chatard J.C. (2003).** Lutter contre le dopage en gérant la récupération physique Biologie et médecine du sport. Ed. U.S.E. 248 p.

- 38- Christian R. (2009).** Stress oxydatif et prévention des maladies chroniques la supplémentation s'impose-t-elle?. Thèse: Médecine. Université laval Québec, 83 p.
- 39- Cleysac E. (2011).** Mesure de l'insulino-résistance au cours du développement de l'obésité avec un traceur radioactif du transport du glucose : le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose. Thèse école pratique des hautes études : Sciences de la Vie et de la Terre, 35 p.
- 40- Contassot S. (2010).**Prise en charge medicale d'un chien atteint de maladie valvulaire degenerative . Thèse docorat. Ecole nationale veterinaire de lyon, 135 p.
- 41- Comhair S.A., Erzurum S.C. (2002).** Antioxidant responses to oxidant-mediated diseases. *Am J Physio.*Vol. 283: 246-255.
- 42- Cunningham J.M., Green I.C. (1994).** Cytokines, nitricoxide and insulin secreting cells. *G Reg.* Vol. 4: 173-180.
- 43- Danson E. J., Paterson D J. (2006).** Reac ti ve oxygen species and autonomie regulation of cardiac excitability. *J Cardiovasc Electrophysio.* Vol. 104-112.
- 44- Davies M.J., Woolf N. (1993).**Atherosclerosis: what is it and why does it occur?. *British Heart Journal.* Vol. 69: 3-11
- 45- Deby-Dupont G., Deby C., Lamy M. (1999).** Neutrophil myeloperoxidase : its role in health and disease. *Intensivmed.* Vol. 36: 13- 500.
- 46- Declerck J. (1997).** Étude de la dynamique cardiaque par analyse d'images tridimensionnelles. Thèse doctorat : Sciences de l'ingénieur. France : NSA, 262 p.
- 47- Delattre J, Bonnefont-Rousselot D, Bordas-Fonfrede M, Jaudon MC. (1999).** Diabète sucré et stress oxydant. *Ann Biol Clin.* Vol. 57: 437-44.
- 48- Delattre J., Beaudoux J.L., Bonnefont R. (2005).** Radicaux libres et stress bxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC. Ed. medicales internationals, Paris. 405.
- 49- Delforges F., Harlay A., Berdeu D. (2003).** Surveillance infirmière : médecine, chirurgie Wolters Kluwer .France. 396 p.
- 50- Delmas V., Brémond-Gignac D., Douard R., Depont S., Latrémouille C., Le minor JM., Pierro N., Sébe P., Vecher C., Yiu R. (2008).** Anatomie générale. Elsevier masson 62. Rue camille-desmille. 311 p.
- 51- Densiov E.T., Afanas'ev I.B. (2005).** IN: Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. Ed: Taylor & Francis Group (U.S.A). 703-861.
- 52- Detaille D., Guigas B., Leverve X., Wiernsperger NF., Devos P. (2002).** Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *Biochem Pharmacol.* Vol. 63: 127-1259
- 53- Di Monte D. A., Chan P., Sandy M. S. (1992).** Glutathione in Parkinson's disease: a link between oxidative stress and mitochondrial damage? *Annals of neurology.* Vol. 32: 5-111.
- 54- Dorland W.A. (2007).** Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Philadelphia, Saunders. 2208 p.
- 55- Dulhunty A.Gage,P.Curtis S.bChelvanayagam G. Board P. (2001).** The glutathione structural family includes a nuclear chloride channel and a ryanodine receptor calcium release channel modulator. *J Biol Chem.*Vol. 276:3319-3323.
- 56- Droge K.S. (2002).** Free radicals in physiological control of cell unct`ion. *Physiol.Rev.* Vol. 82 :47-95.

- 57- Elaine N.M. (1998).** Anatomie et physiologie humaine. Ean-Pierre A .du Reneveau pédagogique. 1204 p.**Eleonor C. (2009).** Caractérisation fonctionnelle de la glutathion peroxydase 5 murine. Thèse doctorat : Physiologie et Génétique moléculaires. Université d'Auvergne, 128 p.
- 58- El khatib N. (2009).** Modélisation Mathématique de l'Athérosclérose. Thèse doctorat : mathématiques appliquées. Lyon : Université Claude Bernard, 149 p.
- 59- Fahn S., Cohen G. (1992).** The oxidant stress in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol.* Vol. 32: 804-812.
- 60- Fernandez-Canon J.M., Penalva M.A. (1998).** Characterization of a fungal maleylacetoacetate isomerase gene and identification of its human homologue. *J Biol Chem* .Vol 273: 329-337
- 61- Garait B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la Glisodin. Thèse doctorat : Biologie Cellulaire. Université Joseph Fourier, 196 p.
- 62- Gattas G.J., Kato M., Soares-Vieira J.A., Siraque M.S., Kohler P., Gomes L., Rego M.A. Griending K.K. (2004).** Novel NAD (P) H oxidases in the cardiovascular system. *Heart.* Vol. 90:491-493.
- 63- Genevisier D., Jean L. (2011).** Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier, Paris. 607 p.
- 64- Gosling J.A., Harris F.P., Whitmore I. Willan P.L.T. (2003).** Anatomie humaine : Atlas en couleurs Anatomie - physiologie. Antoine Dhem. 396p.**Gutteridge J.M. (1993).** Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun.* Vol. 19: 141-158.
- 65- Habbout A. (2012).** Etude des conséquences métaboliques, oxydatives et cardiovasculaires de la suralimentation postnatale chez le rat et la souris. Thèse doctorat : Physiopathologie et pharmacologie. Université de bourgogne, 148 p.
- 66- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (1989).** Free radicals in Biology and medicine:Clarendon Press. 80-187.
- 67- Halliwell B., Cherico S. (1993).** Lipid peroxidation : its mechanism, measurement, and Significance . *Am. J.Clin.Nutr.* Vol. 57: 715-724.
Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS. 1999 – Insulin signalling is inhibited by micromolar concentration of H₂O₂. Evidence for a role H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* Vol. 274: 25-27.
- 68- Hamadi N. (2009).** Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine. Thèse magister : biologie cellulaire et moléculaire. Costantine : Université Mentouri, 88 p.
- 69- Hammoudi .S. (2004).** Le cours d'anatomie IV appralie cardio- vasculaire .En-nakhla Bouzaréah, Alger. 198 p.
- 70- Hano O., Thompson-gorman S.L., Zweier J.L., Lakatta E.G. (1994) .** Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca²⁺ overload during postischemic reperfusion. *Am. J. Physiol.* Vol . 266 : 2174 – 2181.
- 71- Hanos G. (2013).** L'angine et l'infarctus un important avertissement. DHUM. 54 p.

- 72- Haton C. (2005).** Effets des rayonnements ionisants structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse doctorat : Physiologie et physiopathologie. Paris : Université Paris VI Pierre et Marie Curie, 167 p.
- 73- Heffner J.E., Repine J.E. (1989).** Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 140, 531–554.
- 74- Helft G., Leger P. (2009).** Que retenir de la littérature récente concernant les antithrombotiques. What's new on antithrombotics ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Vol. 58 : 230-235.
- 75- He X., Liu Y., Sharma V. (2003).** Ask 1 associates with troponin t and induces troponin t phosphorylation and contractile dysfunction in cardiomyocytes; *am. J pathol.* Vol. 163: 243-251
- 76- Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K., Matsuura H., Oshima T. and Chayama K. (2002).** Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N.Engl.J Med.* Vol. 346: 1954-1962.
- 77- Hochscheid R., Schuchmann U., Kotte E., Kranz S., Heinrichs S. and Muller B. (2005) .** NO₂-induced acute and chronic lung injury cause imbalance of glutathione metabolism in type II pneumocytes. *Med Sci Monit.* Vol. 11: 273-279.
- 78- Houston MC. (2007).** The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med.* 13: 128-133.
- 79- Hu Y., Block G., Norkus E.P., Morrow J.D., Dietrich M .M., Hudes M. (2006).** Relations · of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr.* 84(70-76): 266-267.
- 80- Hughes A. J., Daniel S. E., Blankson S., Lees A. J. (1993).** A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology.* Vol. 50: 8-140.
- 81- Infanger D.W., Sharma R.V., Davisson R.L. (2006).** NADPH oxidases of the brain: distribution, regulation, and function. *Antioxid Redox Signal.* Vol . 8:1583-1596.
- 82- Jayaraman S., Gantz D.L. , Gursky O. (2007).** Effects of oxidation on the structure and stability of human low-density lipoprotein. *Biochemistry.* Vol. 46: 5790-5797.
- 83-Jean-Claude C. (2003).** Lutter contre le dopage en gérant la récupération physique *Biologie et médecine du sport.* Ed. U.S.E. 248p.
- 84- Jobin F. (1995).** L'hémostase. Chapitre 1, l'hémostase normale. 3-66. Cité par (Berrada N. 2013)
- 85- Joo J.S. (2005).** Coenzyme Q10 and cardiovascular health : to take or not to take, that is the question. *Nutrition Bytes .* 10.
- 86- Juillard A. (2009).** *Cardiologie et soins infirmiers.* Wolters Kluwer. France. 193 p.
- 87-José Mathieu M., Jean-Marie F. (2008).** *Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie : préparation du BP, formation continue.* Wolters Kluwer. France.1410p.
- 88- Kaplan P., Babusikova E., Lehotsky J. (2003).**Free radical-induced protein modification and inhibition of ca²⁺-atpase of cardiac sarcoplasmic reticulum; *mol. cell biochem.* Vol. 248: 41-47
- 89- Kastura K., Rodriguez de Turco E.B., Folbergrovà J., Bozan N.G., Siesjo B.K. (1993).** Coupling among energy failure, loss of ion homeostatis, and phospholipase A₂ and C activation during ischemie .*J Neurochem.* Vol. 61(5): 84-1677.

- 90- Kehrer J.P. (2000).** The Haber-Weiss: Réaction and mechanisms of toxicity. Toxicology. Vol. 149: 43-50.
- 91- Keith L M., Arthur F D.(2001).** Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur.1177 p.
- 92- King M.K., Coker M.L. (2003).**Goldberg a et al: selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. Vol. 92: 177-185.
- 93- Kirsch M., Korth H.G., Sustmann R., de G.H. (2002).** The pathobiochemistry of nitrogen dioxide. Biol Chem. Vol . 383: 389-399.
- 94- Kliebenstein D. J., Monde R. A., Last R. L. (1998).** Superoxide dismutase in Arabidopsis: an eclectic enzyme family with disparate regulation and protein localization. Plant Physiol. Vol .118: 637-650.
- 95- Koppenol W.H.(2001).**100 years of péroxynitrite chemistry and 11 years of péroxynitrite biochemistry. Redox Rep. 6(6): 339-41.
- 96- Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D, Drews G.(1994).** H₂O₂ induced hyperpolarization of pancreatic Bcells. Pflugers Arch.vol.426 : 552-554.
- 97- Kwon S.H., Pimentel D.R., Remondino A. (2003).** H₂O₂ regulates cardiac myocyte phenotype via concentration-dependent activation of distinct kinase pathways; j. mol. cell.cardiol. vol.35: 615-621.
- 98- Lacraz G. (2009).** Relation entre Stress Oxydant et Homéostasie Glucidique au cours du Diabète de Type 2 : Adaptation de la Cellule β Pancréatique. Thèse doctorat: Physiologie et Physiopathologie. Université Paris 7, 795 p.
- 99- Lacut, K., Deluc, A., Le Moigne, E., Mottier, D. (2008).**Existe-t-il un lien entre la maladie artérielle athéromateuse et la maladie veineuse thromboembolique ? Mathematics Teaching. Vol.14 (1) : 32-36.
- 100- Landmesser U., Drexler H. (2002).** Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? circulation. Vol. 106: 173-175.
- 101- Laurent C. (2005).** Rôle du stress oxydatif dans le développement des effets cellulaires radio-induits au niveau cutané : application aux irradiations localisées accidentelles. Thèse doctorat: Biologie. 221 p.
- 102- Lean Moore K., Arthur F. D. (2001).** Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques . De Boeck Supérieur.1177 p.
- 103- Lawson JA., Rokach J, FitzGerald GA. (1999).** Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. J Biol Chem.vol .274: 4-24441.
- 104- Lee V.M., Quinn P.A., Jennings S.C. and Ng L.L. (2003).**Neutrophil activation and production of reactive oxygen species in pre-eclampsia. J Hypertens. Vol. 21: 395-402.
- 105- Lenoir L. (2011).** Effet protecteur des polyphenols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse doctorat : Nutrition. Université D'Auvergne, 263 p.
- 106- Leroy G. (1998).** Infarctus du myocarde : Epidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, complications, traitement. Vol. 48 : 1263-1273.
- 107- Leti T. (2006).** Intérêts de la variabilité de la fréquence cardiaque dans les dysautonomies
Thèse .doctorat : Mouvement et Comportement pour la santé et l'Autonomie.
Grenoble :UG.320 p.
- 108- Liazon S. (2010).** Pathologies. Wolters kluwer. France. 102 p.

- 109- Lièvre E. (2007).** L'insuffisance cardiaque chronique chez les patients âgés de plus de 75 ans : Quel traitement médicamenteux ?. Thèse doctorat : Médecine générale. Paris : Université Paris Val-De-Marne, 38 P.
- 110- Lindley, T. E., M. F. Doobay, R. V. Sharma et R. L. Davisson. 2004.** «Superoxide is involved in the central nervous system activation and sympathoexcitation of myocardial infarction-induced heart failure». *Circ Res.* Vol. 94: 402-409.
- 111- Lown B., Verrier R.L. (1976).** Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* Vol. 294 (21): 1165-1170.
- 112- Lu C. (2012).** Analyse microélectrochimique du stress oxydant à l'échelle de la cellule unique. Application aux cellules cancéreuses du sein. Thèse doctorat : Physico-chimie analytique. Université Pierre et Marie Curie, 129 p.
- 113- Lutsenko E. A., Carcamo J. M., Golde D.W. (2002).** Vitamin C prevents DNA mutation induced by oxidative stress. *J Biol Chem.* Vol. 277(19) : 9-16895.
- 114- Madmanchi NR., Vendrov A., Runge MS. (2005).** Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25(1):29-38.
- 115- Manallah A. (2010).** Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea L.* Thèse magister : Biochimie Appliquée. Université Ferhat Abbas-Sétif, 132 p.
- 116- Manuelle C. (2008).** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie. Wolters Kluwer. France. 327 p.
- 117- Margaret M., Heitkemper S R D., Sharon Mantik L. (2011).** Soins infirmiers: médecine, chirurgie. Groupe de Boeck. 2905p.
- 118- Marklund S.L., Adolfsson R., Gottfries C. G., Winblad B. (1985).** Superoxide dismutase isoenzymes in normal brains and in brains from patients with dementia of Alzheimer type. *Journal of the neurological sciences.* Vol. 67: 25-319.
- 119- Massela R., Di B.R., Vari R., Fiesi C., Giovannini C. (2005).** Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems : involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem.* vol. 16 : 86-577.
- 120- Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I.(1999).** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* Vol. 32:595-603.
- 121- Mecocci P., MacGarvey U., Beal M. F. (1994).** Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Annals of neurology.* Vol. 36: 51-747.
- 122- Mekhfi H., Legssayer A.(2010).** physiologie du cœur et de vaisseaux. Physiologie animale. Oujda, Maroc : MPFS. 12 p.
- 123- Méthot L. (2008).** Jeunes avec un stimulateur cardiaque. Thèse doctorat : physiologie. Université du Québec À Trois-Rivières, 291 p.
- 124- Meziti A. (2008).** Activité antioxydante des extraits des graines de nigella sativa l'étude in vitro et in vivo. Thèse magister : Biochimie appliquée. Batna : Université el-hadj lakhdar, 105 p.
- 125- Migliore L., Coppédé F. (2002).** Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* Vol. 512(2-3) : 53-135.
- 126- Milane H. (2004).** La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres : études et applications thérapeutiques. Thèse doctorat : Pharmacochimie. Université Louis Pasteur Strasbourg I, 268 p.
- 127- Minuz P., Patrignani P., Gaino S.(2004).** Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension.* Vol. 43: 64-70

- 128- Mohammedi Z. (2012).** Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie .Thèse doctorat: Biologie.Telemcen: Université Abou Bekr Belkaid, 169 p.
- 129- Moïsse Bakehe P.D. (2013).**Système cardiovasculaire I. Ed .Xlibris Corporation, UDA. 792 p.
- 130- Morel C. (2007).** Etudes de la régulation de la sulfhydryl oxydase QSOX1 et de son implication dans l'apoptose induite par les stress oxydants. Thèse doctorat : Sciences de la vie et la sante. Université de franche-comtè, 220 p.
- 131- Moller P., Wallin H., Knudsen LE. (1996).** Oxidative stress associated with exercise: psychological stress and life-style factors. Chem BiolInteract .102(17-36).
- 132- Moran J. F. ,James E. K., Rubio M. C., Sarath G., Klucas R. V., Becana M. (2003).** Functional characterization and expression of a cytosolic iron-superoxide dismutase from cowpea root nodules. Plant Physiol. Vol . 133 : 773–782
- 133- Morrow JD., Roberts LJ.(1997).** The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. Prog Lipid Res. Vol . 36: 1-21.
- 134- Mueller C.F., Laude K., McNally J.S., Harrison D.G. (2005).** ATVB In focus: redox mechanisms in bloodvessels . Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Vol.25(2): 8-274.
- 135- Munkholm H., Hansen H.H., Rasmussen K.(1999).** Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. Biofactors.Vol. 9: 285 – 289.
- 136- Nissan X., (2010).** Etude des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'engagement épidermique des cellules souches pluripotentes humaines. Thèse doctorat : Biologie Cellulaire et Moléculaire. Université D'evry Val D'essonne, 123 p.
- 137- Ntimbane T . (2009).** Importance du stress oxydant dans le diabète secondaire à la fibrose kystique. Thèse grade de phd : Nutrition .Université de Montréal, 382 p.
- 138- Ohare C.A. (2007).** La famille des radicaux libres. Journal de la nutrition . - 1-2. Cité par (Badid N., 2012).
- 139- Okada K., Wangpoengtrakul C., Osawa T., Toyokuni S., Tanaka K., Uchida K. (1999).** 4-Hydroxy-2-nonenal-mediated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress. Identification of proteasomes as target molecules. J Biol Chem. Vol . 274: 23787-93.
- 140- Palmer R.M., Ashton D. S., Moncada, S. (1988).** Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine., Nature. Vol. 333 (6174) : 6-664.
- 141- Pdongo P.Y. (2004).** Les infarctus du myocarde thrombolyses. Thèse doctorat : médecine. Mali : Université du mali, 171 p.
- 142-Peter H R.,Georges B J.,Kenneth A M., Jonathan B L., Susan S S. (2011).** Biologie Biologie générale LMD Sciences. De Boeck Supérieur.1406 p.
- 143- Pratico D, Basili S., Vieri M ., Cordova C ., Violi F ., FitzGerald GA. (1998).** Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. Am J Respir Crit Care Med.vol .158:1709-14.
- 144- Poljsak B., Gazdag Z., Jenko-Brinove S. C., Fujs S., Pesti M., Belagy J. I., Plesnicar S., Pourrut B. (2008).** Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle : *vicia faba*. thèse doctorat: Ecotoxicologie. Université de toulouse.285 p.
- 145- Postel-Vinay N., Bobrie G. (2012).** Hypertension artérielle : Ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter. Odile Jacob.256 p.

- 146- Rao, C.V. (2004).** Nitric oxide signaling in colon cancer chemoprevention. *Mutat Res* .Vol. 555: 107-119.
- 147- Raspor P.(2005).** Pro-oxidative vs antioxidative properties of ascorbic acid in chromium(VI)-induced damage: an in vivo and in vitro approach. *J Appl Toxicol* . Vol . 25(6): 48- 535.
- 148-Redon J., Oliva M.R., Tormos C. (2003).** Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* .Vol. 41: 1096-1101.
- 149- Reilly M., Delanty N., Lawson JA., FitzGerald GA. (1996).** Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*.Vol .94: 19-25.
- 150- Reimer K.A. (1977).** The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. Vol.56 (5): 786-94.
- 151- Renuka B., Rajurkar Z.H., Govind T.G.(2003).** Studies on levels of glutathione S-transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science*.Vol. 85: 1355-1360
- 152- Ress J-F., Zal F., Thommé J-P. (2004).** Enfer et paradis : la toxicité de l'oxygène chez les organisme abyssaux . *oceanis* .Vol . 30 (3): 277 -291
- 153- Rezaie A., Parker R., Abdollahi M. (2007).** Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?. *Dig Dis Sci*. Vol. 52: 2015-2021.
- 154- Rietzschel E.R., Langlois M., De Buyzere M L., Segers P., De Bacquer D., Bekaert S., Cooman L., Van Oostveldt P., Verdonck P., De Backer G.G ., Gillebert T.C. (2008).** Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations. *Hypertension*.Vol. 52: 535-541.
- 155- Robert R.,Lauvvery R. (2007).** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson .1252 p.
- 156-Rolfe D.F., Brown G.C. (1997).** Cellular energy utilization and molecular origin of standard rate in mammals. *Physiol. Rev*. Vol. 77(3):371-58.
- 157-Ronald L. (2011).** Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le contrôle central de l'osmorégulation. Thèse doctorat. Paris : Université Paris VI Pierre et Marie Curie, 135 p.
- 158- Rosenfeldt M.E., Chait A., Bierman E.L., King W., Goodwin P., Walden C.E., Ross R. (1988).** Lipid composition of aorta of Watanabe heritable hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. Plasma lipid composition determines aortic lipid composition of hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis*.vol. 8 : 338 – 347.
- 159- Ross R.N. (1999).** Vol. (340):115-126, Rosenfeld ME., *Z Kardiol*. (2000) .vol. 89(S7):2-6 et Bauters C in *Atherothrombose : tome 1*. Paris : Ed John Libbey. Eurotext 2001. 17-20. Cité par (Berrada N., 2013).
- 160- Sanchez S. (2004).** Prise en charge de l'infarctus aigu du myocarde a propos de 17 cas a la clinique cardiologique de l'hôpital aristide le dantec. Thèse doctorat: médecine, 98 p.
- 161- Sar A. (2009).** L'insuffisance cardiaque aiguë : pronostic, stratification des risques dans la prise en charge initiale. Thèse doctorat : Médecin. France : Université paris Diderot - paris 7, 127 p.
- 162-Sayre L. M., Perry G. (1995).** Carbonyl-related posttranslational modification of neurofilament protein in the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. Vol. 64: 6- 2660.

- 163- Sayre L.M. (2005).** Metal ions and oxidative protein modification in neurologic disease . Ann Ist Super Sanita. Vol. 41: 64-143.
- 164- Schwartz P. J. (1981).** The sympathetic nervous system and sudden cardiac death . G Ital Cardiol. Vol. 11(9): 1191-1197.
- 165- Serteyn D, Mouithys-Mickalad A, Franck T, Grulke S, Lamy M, Deby C, Deby-Dupont G .(2002).** La nature chimique et la réactivité de l'oxygène. Ann. Méd. Vét. Vol. 146: 53- 137.
- 166- Servais S. (2004).** Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'azote : Effets de l'âge et d'une supplémentation en Oméga-3.Thèse doctorat. Université Claude Bernard-Lyon 1, 188 p.
- 167- Shaikh al Arab A.(2012).**Intérêt de la variabilité du rythme cardiaque comme marqueur de risque. Thèse .doctorat :Médecine. Université du droit et de la sante de lille II.198p.
- 168- Silbernagl S., Despopoulos A. (2001).** Atlas de poche de physiologie. Flammarion Médecine-Sciences.
- 169- Smith M. A., Rudnicka-Nawrot M., Richey P. L., Praprotnik D., Mulvihill P., Miller C. A., Souguir D. (2009).** Modification métaboliques, moléculaires et génotoxicité induites par cadmium chez *Vicia faba*. Thèse doctorat : Sciences biologiques. France: Université Blaise Pascal. 180 p.
- 170- Sorg O. (2004).** Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality ?. Comptes Rendus a Biologies. Vol. 327: 649-662.
- 171- Sorg O. (2004).** Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality ?. C R Biol. Vol. 327(7) : 62-649.
- 172- Souccar T., (2013).** Les dossiers de santé & nutrition. Vincent Laarman. N° 20. 1-12.
- 173- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W. (1995).** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis Circulation. Vol. 92(5):1355-74.
- 174- Stevens A., Lowe J. (2002).** Histologie Humaine. Ed: Mosby. Paris. 404p.
- 175- Subbarao K.V., Richardson J. S., Ang L.C. (1990).** Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. Journal of neurochemistry . Vol. 55: 5-34.
- 176- Task F. (1996).** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation .93(5) :1043-1065. 1043-1065.
- 177- Teffaha D. (2010).** Modification des réglages des fonctions cardiovasculaires après réadaptation de patients cardiaques incluant des exercices en immersion. Thèse Doctorat : Physiologie. Université de Poitiers, 167 p.
- 178- Tirache I., Morlier P. (1995).** Hydrogen peroxide and catalasa in UVA. Induced lipid peroxidation in cultured fibroblasts. Fedose Rep. 1: 11-105.
- 179- Tony C., Lee M.D., Juan C.M. (2007).** Cardiologie. Vol. (12): 69-102.
- 180- Touyz R.M., Tabet F., Schiffrin E.L. (2003).** Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. Clin Exp.Pharmacol.Physiol. Vol. 30: 860-866.
- 181- Tran M.T., Mitchell T.M., Kennedy D.T., Giles J.T.(2001).** Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina and hypertension. Pharmacother. Vol. 21: 797 – 806.
- 182- Uno K., Nicholls S.J. (2010).** Biomarkers of inflammation and oxidative stress in

atherosclerosis. *Biomark Med* . Vol .4: 361-373.

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

184- 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: 1-40.

185- Valko M., Morris H., Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*.1208-121161.

186- Vergely C., Rochette L. (2003). Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire. *Médecine thérapeutique cardiologie*. Vol. 1(3) :131-139.

187-Vaubourdolle M. (2007). *Medicament*. Ed: Wolters kluwver. France. 867 p.

188- Weant K.A., Smith K.M. (2005). The role of coenzyme Q10 in heart failure. *Ann. Pharmacother*. Vol. 39: 1522 – 1526.

189- Wassmann S.,Wassmann K., Nickenig G.(2004) .Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten*.Vol. 44: 381-386.

190- Yasunari K., Maeda K., Nakamura M., Yoshikawa,J. (2002).Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. *Hypertension* .Vol. 39: 777-780.

191- Yoshida J., Yamamoto K., Mano T. (2004).AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension*.Vol. 43: 686-691.

192- Yzydorczyk C. (2011). Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte .Thèse grade de phd : médecine. Université de Montréal, 324 p.

193- Zhihua J., Elias S.J.A. ,Ying M. Linda J., Jinming S., Siqi Z., Shujun L., Ruiying W.,Tianzhu Z.,Ganglin Y., Junqiu L. Jiacong S., Guimin L.(2004). Expression of selenocysteine-containing glutathione S-transferase in *Escherichia coli*. *Biochem and Bioph Res Commun*. Vol. 321:94–101 .

Résumé

Le système cardiovasculaire est constitué principalement du cœur et des vaisseaux sanguins, sa fonction principale étant d'assurer un flux sanguin continu et sous pression suffisante aux organes et aux tissus. Ce système est influé par des perturbations métaboliques qui peuvent résulter du stress oxydatif.

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les dérives oxydatif et les antioxydants. Le dérivé oxydatif peut induire quelque altération au niveau des systèmes cardiovasculaire telle que l'athérosclérose, thrombose, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, ischémie, hypertension artérielle ; ainsi que les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), cancer et diabète.

Mots-clés : stress oxydatif, rythme cardiaque, radicaux libres, antioxydants, maladies

يتكون نظام الأوعية القلبية أساسا من القلب و الأوعية الدموية مهمته الأساسية تأمين ضخ الدم و نقله إلى هذا النظام يتأثر بالاضطرابات الأيضية التي قد تنتج عن الإجهاد التأكسدي.

الإجهاد التأكسدي هو اختلال داخلي بين مشتقات الأكسدة و كسد يمكن أن تحدث تغيير مستوى أنظمة الأوعية القلبية مثل تصلب الشرايين تجلط الدم، احتشاء عضلة القلب، وقصور القلب لعصبية (مرض الزهايمر، باركنسون)

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، معدل ضربات القلب، الجذور الحرة، مضاد ، أمراض الأوعية القلبية.