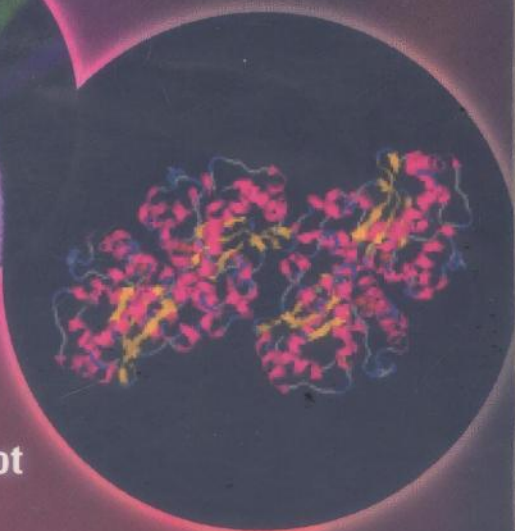
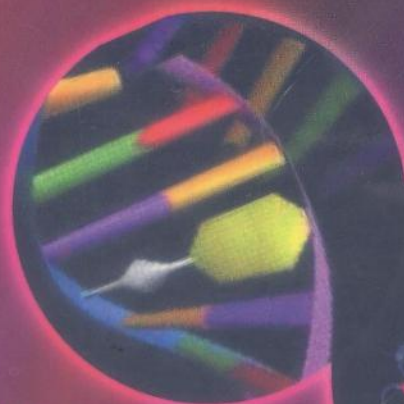


Radicaux libres et stress oxydant

Aspects biologiques et pathologiques



Jacques Delattre
Jean-Louis Beaudeau
Dominique Bonnefont-Rousselot
coordonnateurs

Editions
TEC
& **DOC**

E
M
inter

Lavoisier

15 168,00

34392

(2)

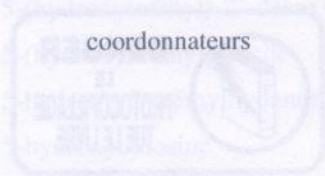
MD 976 / 2



Radicaux libres et stress oxydant

Aspects biologiques et pathologiques

Jacques Delattre,
Jean-Louis Beaudeau,
Dominique Bonnefont-Rousselot



Editions
TEC
& DOC

Editions
Médicales
inter nationales

11, rue Lavoisier
75008 Paris

LONDRES - PARIS - NEW YORK

Table des matières

Avant-propos	XIII
Préface	XV

Chapitre 1

Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène _____ 1

Introduction	1
1. Nature des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène	3
1.1. Réduction monoélectronique de O_2 et de ses dérivés	3
1.2. Degrés d'oxydation de l'atome d'oxygène dans O_2 et ses dérivés	4
1.3. Potentiels standard d'oxydoréduction	6
2. Radical hydroxyle	8
2.1. Propriétés cinétiques	8
2.2. Modes d'action	9
3. Radical superoxyde	12
3.1. Propriétés cinétiques	12
3.2. Hypothèses sur la toxicité indirecte du radical superoxyde	12
4. Radicaux peroxydes	14
4.1. Influence de l'oxygène	14
4.2. Propriétés cinétiques et modes d'action	14
4.3. Réactions en chaîne	15
5. Protecteurs chimiques – Antioxydants	16
5.1. Réactions en compétition	16
5.2. Thiols	17
5.3. Antioxydants d'origine alimentaire	17
6. Radicaux libres oxygénés in vitro – Radiolyse	19
6.1. Radiolyse de l'eau	19
6.2. Production des radicaux $\cdot OH$ et $O_2^{\cdot -}$	19
6.3. Radiolyse gamma ou radiolyse à l'état quasi-stationnaire	20
6.4. Radiolyse pulsée	21
Conclusion	22
Références bibliographiques	22

Chapitre 2

Monoxyde d'azote	25
Introduction	25
1. Propriétés physicochimiques du *NO	26
1.1. Réaction avec l'oxygène	26
1.2. Réaction avec des radicaux oxygénés	26
1.3. Réaction avec des fonctions thiols	27
1.4. Réaction avec les métaux	27
2. Synthèse du *NO	27
2.1. Les monoxyde d'azote synthèses	27
2.1.1. NOS constitutives (cNOS)	28
2.1.2. NOS inductible (iNOS ou Type II ou NOS-2)	29
2.2. Disponibilité en arginine	30
2.2.1. Régulation via la synthèse de novo	30
2.2.2. Régulation via la dégradation de l'arginine	30
2.2.3. Régulation via le transport de l'arginine	30
3. Mécanismes d'action du *NO	31
3.1. *NO modulateur de nombreuses activités enzymatiques	32
3.2. *NO et stress oxydant	32
3.3. *NO et ADN	33
3.4. *NO et respiration mitochondriale	33
3.5. Le *NO messenger inter- et intracellulaire	34
3.5.1. *NO et transduction	34
3.5.2. *NO et transcription	34
3.6. *NO et apoptose	35
4. Rôles physiologiques du *NO	35
4.1. *NO et système cardiovasculaire	35
4.2. *NO, endothélium vasculaire et agrégation plaquettaire	36
4.3. *NO et système nerveux	36
4.4. *NO et système immunitaire	36
5. Implication du *NO en pathologie humaine	37
5.1. Diabète	38
5.2. Maladies du système nerveux central	38
5.3. Pathologies gastrointestinales	39
5.4. *NO et fonction pulmonaire	39
5.5. Syndromes d'ischémie-reperfusion	39
5.6. *NO et athérosclérose	40
Conclusion	40
Références bibliographiques	41

Chapitre 3

Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène	45
Introduction	45
1. Sources cellulaires des ERO	47
1.1. NAD(P)H oxydase	47
1.1.1. Structure	47

1.1.2. Localisation cellulaire	49
1.1.3. Nature du substrat	49
1.1.4. Caractéristiques de l'activité enzymatique	49
1.1.5. Modulation de l'activité enzymatique	50
1.1.6. Devenir de l'anion superoxyde	50
1.1.7. Spécificité de la NAD(P)H oxydase des cellules non phagocytaires	50
1.2. Xanthine oxydase	51
1.2.1. Structure	51
1.2.2. Localisation cellulaire	51
1.2.3. Nature du substrat et activité	51
1.3. Enzymes de la voie de l'acide arachidonique	52
1.3.1. Lipo-oxygénases	53
1.3.2. Cyclo-oxygénases	53
1.4. Enzymes des organites cellulaires	54
1.4.1. Mitochondries	54
1.4.2. Lysosomes	55
1.4.3. Réticulum endoplasmique lisse	56
1.4.4. Peroxysomes	56
1.4.5. Noyau	56
2. Balance oxydants-antioxydants intracellulaire	57
2.1. Principes généraux	57
2.2. Homéostasie redox	58
2.3. Contrôle de l'homéostasie redox	59
3. Signaux membranaires à l'origine de la production cellulaire des ERO	60
3.1. Récepteurs des cytokines	63
3.2. Récepteurs tyrosine-kinases (RTK)	64
3.3. Récepteurs sérine/thréonine kinases (RSTK)	65
3.4. Récepteurs couplés à des protéines G	66
3.5. Récepteurs couplés à des canaux ioniques	67
4. Action des ERO sur les voies de signalisation intracellulaire	67
4.1. Activation des récepteurs par phosphorylation	67
4.2. Amplification des cascades de signalisation par inhibition des phosphatases	70
4.3. Activation des protéines kinases cytoplasmiques	70
4.4. Activation des cascades des MAP kinases	71
4.5. Activation des isoformes de la protéine kinase C	72
4.6. Modification du calcium intracytosolique	72
4.7. Activation du facteur de transcription AP-1	73
4.8. Activation du facteur de transcription NF-κB	73
5. Mécanismes d'action moléculaires des ERO	74
5.1. Modification de l'équilibre redox intracellulaire	74
5.2. Modification oxydative des protéines	74
6. Localisation cellulaire des ERO – Importance fonctionnelle	76
Conclusion	79
Références bibliographiques	80

Chapitre 4

Systèmes antioxydants endogènes	87
Introduction	87
1. Systèmes antioxydants enzymatiques	87
1.1. Enzymes responsables de la dismutation de l'ion superoxyde – Superoxyde dismutases	87
1.1.1. Superoxyde dismutase à cuivre et à zinc : SOD1	88
1.1.2. Superoxyde dismutase à manganèse : SOD2	91
1.1.3. Superoxyde dismutase à cuivre et à zinc extracellulaire : SOD3	92
1.2. Enzymes agissant sur les peroxydes	93
1.2.1. Catalase	93
1.2.2. Glutathion peroxydases : GPx	93
1.3. Enzyme intervenant dans la protection des protéines à fonction thiol : le système thioredoxine	97
1.4. Interrelations des enzymes antioxydantes dans la régulation du stress oxydant intracellulaire	98
2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	99
2.1. Glutathion	99
2.1.1. Capture d'espèces radicalaires	101
2.1.2. Participation à l'activité d'enzymes antioxydantes	103
2.2. Bilirubine	103
2.3. Hormones sexuelles (œstrogènes)	104
2.4. Acide urique	104
2.5. Coenzyme Q	105
2.6. Mélanines	106
2.7. Mélatonine	107
2.8. Acide lipoïque	107
Conclusion	108
Références bibliographiques	108

Chapitre 5

Cibles lipidiques des radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote – Effets biologiques des produits d'oxydation du cholestérol et des phospholipides

Introduction – Cibles potentielles	113
1. Agents initiateurs de l'oxydation des lipides	115
1.1. Métaux	115
1.2. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote	115
1.3. Lipoxgénases	116
2. Produits d'oxydation des phospholipides	117
2.1. Hydroperoxydes	117
2.2. Produits de décomposition des hydroperoxydes	120
2.3. Autres produits d'oxydation	121
2.3.1. Action de l'acide hypochloreux	121
2.3.2. Espèces dérivées de l'azote	124
3. Produits d'oxydation du cholestérol – Oxystérols	126

4. Effets biologiques des produits d'oxydation du cholestérol et des phospholipides	127
4.1. Sources potentielles des lipides oxydés	128
4.1.1. Oxystérols	128
4.1.2. Phospholipides oxydés et produits dérivés	130
4.2. Effets biologiques des oxystérols	132
4.2.1. Métabolisme du cholestérol	132
4.2.2. Réactivité vasculaire et thrombose	136
4.2.3. Cancer et apoptose	138
4.2.4. Autres effets biologiques reliés avec la pathologie cardiovasculaire	139
4.3. Effets biologiques des phospholipides oxydés et produits dérivés	140
4.3.1. Phospholipides oxydés	140
4.3.2. Acides gras oxydés	140
Conclusion et perspectives	141
Références bibliographiques	143

Chapitre 6

Oxydation des acides aminés et des protéines

Introduction	147
1. Oxydation des acides aminés	148
1.1. Acides aminés soufrés	149
1.2. Acides aminés basiques	150
1.3. Acides aminés aromatiques	150
2. Peroxynitrite et acides aminés	151
3. Oxydation de la chaîne polypeptidique	154
4. Glyco-oxydation et lipo-oxydation	154
5. Composés carbonylés	155
6. Réparation des acides aminés oxydés et dégradation des protéines oxydées	157
6.1. Méthionine-sulfoxyde réductase (Msr)	157
6.2. Protéasome	158
Conclusion	162
Références bibliographiques	163

Chapitre 7

Réactions d'oxydation et cibles biologiques : acides nucléiques

Introduction	169
1. Formation de lésions simples et doubles de bases dans l'ADN isolé et dans des composés modèles	170
1.1. Réactions de la thymine avec le radical $\cdot\text{OH}$ et les agents d'oxydation à un électron	173
1.2. Réactions de la cytosine avec le radical $\cdot\text{OH}$ et les agents d'oxydation à un électron	177
1.3. Réactions d'oxydation de la guanine	180
1.3.1. Réactions de décomposition de la guanine par le radical $\cdot\text{OH}$ et les agents d'oxydation à un électron	180
1.3.2. Oxydation de la guanine par l'oxygène singulet	184
1.3.3. Réactions d'oxydation secondaire de composés de la 8-oxo-7,8-dihydroguanine	186

1.4. Réactions d'oxydation de l'adénine	189
1.5. Formation de lésions tandem	191
1.5.1. Lésions de bases tandem impliquant la formylamine et la 8-oxo-7,8-dihydroguanine	192
1.5.2. Lésions tandem impliquant deux molécules de cytosine	194
1.5.3. Lésions tandem impliquant la formation d'une liaison covalente entre le 2-désoxyribose et les bases puriques	195
2. Mesure des bases oxydées de l'ADN	196
2.1. Méthodes spécifiques de mesure de bases oxydées dans l'ADN cellulaire	196
2.1.1. Méthodes non chromatographiques	197
2.1.2. La technique de CLHP-post-marquage au 32P	199
2.1.3. Chromatographie en phase gazeuse associée à une détection par spectrométrie de masse	200
2.1.4. CLHP associée par une détection électrochimique	203
2.1.5. CHLP-SM et CLHP-SM/SM	205
2.2. Mesures par des méthodes enzymatiques de bases oxydées de l'ADN dans des cellules isolées	207
3. Lésions oxydatives de bases dans l'ADN cellulaire et les fluides biologiques	209
3.1. ADN cellulaire	210
3.2. Fluides biologiques	212
4. Spécificité de réparation et propriétés codantes des lésions oxydatives des bases de l'ADN	214
4.1. Spécificité de substrat et mécanisme d'action des ADN N-glycosylases pour des lésions oxydatives uniques	215
4.2. Élimination des lésions multiples par les enzymes de réparation des systèmes d'excision de bases et de nucléotides	217
4.3. Propriétés codantes et mutagènes des lésions oxydatives simples et doubles	218
Conclusion	220
Références bibliographiques	221

Chapitre 8

Radicaux libres, facteurs transcriptionnels et régulation des gènes	245
Préambule : la double vie des ERO	245
1. Les facteurs de transcription sont les cibles des ERO	246
2. Les facteurs transcriptionnels de bactérie et de levure	247
3. Régulation des facteurs de transcription chez les mammifères	249
3.1. NF- κ B (Nuclear Factor κ B)	250
3.2. AP-1 (Activator Protein 1)	251
3.3. Les facteurs Nrf2 et Bach	253
4. Stress oxydant et régulation du métabolisme des xénobiotiques	254
5. Spécificité et régulation différentielle des facteurs de transcription	255
6. Hypothèse sur le rôle du stress oxydant au cours d'autres stress cellulaires	256
7. Stress oxydant, pathologie et vieillissement	258
Conclusion	258
Références bibliographiques	259

Chapitre 9

Antioxydants et nutrition	261
Introduction	261
1. Les antioxydants d'origine nutritionnelle : rôle biologique et besoins	261
1.1. Micronutriments antioxydants	262
1.1.1. Vitamine E	262
1.1.2. Vitamine C	263
1.1.3. Caroténoïdes	263
1.1.4. Zinc	264
1.1.5. Sélénium	265
1.2. Autres micronutriments dont l'action est complémentaire des micronutriments antioxydants	265
1.2.1. Vitamine B ₂	265
1.2.2. Vitamine B ₃	266
1.2.3. Vitamine B ₉ - Acide Folique	266
1.3. Microconstituants antioxydants	266
1.3.1. Polyphénols	266
1.3.2. Sulfures d'allyle	267
2. Déficits en antioxydants nutritionnels, stress oxydant et incidence des pathologies	268
2.1. Origine des déficits	268
2.2. Conséquences des déficits en micronutriments antioxydants	268
3. Groupes de la population générale à apports insuffisants en antioxydants et à stress oxydant élevé	270
3.1. Femmes ménopausées	270
3.2. Sujets âgés	271
3.3. Obèses	271
3.4. Fumeurs	272
4. Effets d'apports en antioxydants sur les maladies cardiovasculaires, le cancer et l'immunité	272
4.1. Rôle protecteur de l'alimentation	272
4.2. Études d'intervention	273
4.2.1. Effets des suppléments par le sélénium sur les cancers	273
4.2.2. Effets des suppléments antioxydants sur les cancers et les maladies cardiovasculaires	274
4.2.3. Effets des suppléments antioxydants sur l'immunité	275
Conclusion	275
Références bibliographiques	276

Chapitre 10

Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement	281
Introduction	281
1. ERO, antioxydants, constituants cellulaires oxydés et systèmes de réparation au cours du vieillissement	282
1.1. ERO, pro-oxydants et vieillissement	282
1.2. Antioxydants et vieillissement	283
1.2.1. Antioxydants enzymatiques et non enzymatiques	283

1.2.2. Pouvoir antioxydant total du plasma	285
1.3. Oxydation des constituants cellulaires au cours du vieillissement	285
1.3.1. Lipofuschine	285
1.3.2. Produits de glycation avancée (AGE), de glyco-oxydation, de lipo-oxydation	286
1.3.3. Produits de la peroxydation lipidique	287
1.3.4. Acides aminés oxydés, protéines oxydées	288
1.3.5. Oxydation des acides nucléiques	290
2. Comparaison entre les espèces	291
2.1. Constituants cellulaires oxydés	291
2.2. Capacités antioxydantes	292
2.3. Production mitochondriale de radicaux superoxydes et de peroxyde d'hydrogène	293
3. Restriction calorique et vieillissement	293
4. Supplémentation antioxydante et thérapeutique antioxydante	295
5. Études génétiques	296
5.1. Mutants et vieillissement	296
5.1.1. <i>Caenorhabditis elegans</i>	297
5.1.2. <i>Drosophila melanogaster</i>	298
5.1.3. Souris	299
5.2. Surexpression de gènes d'enzymes antioxydantes et vieillissement	300
5.2.1. SOD, catalase, glutathion-réductase	300
5.2.2. Méthionine sulfoxyde réductase (Msr)	302
Conclusion	303
Références bibliographiques	304

Chapitre 11

Stress oxydant et athérosclérose 311

Introduction	311
1. Rappels sur l'athérosclérose	312
2. Facteurs étiologiques de l'athérogenèse	314
2.1. Facteurs constitutionnels	314
2.2. Facteurs environnementaux	315
2.3. Anomalies du métabolisme lipidique	315
2.4. Autres pathologies métaboliques et hémodynamiques	316
2.5. Pathologies infectieuses	316
3. Stress oxydant et athérogenèse : stimuli et cibles	317
3.1. Les lipoprotéines	318
3.1.1. Lipoprotéines de basse densité (LDL)	320
3.1.2. Lipoprotéine(a)	324
3.1.3. Lipoprotéines de haute densité (HDL)	325
3.2. Autres stimuli	328
3.2.1. Facteurs activant les NAD(P)H oxydases vasculaires	329
3.2.2. Facteurs activant la production mitochondriale d'anion superoxyde	332
3.2.3. Facteurs diminuant la production et l'activité de *NO	333
3.2.4. Facteurs diminuant l'activité superoxyde dismutase	336

4. Le stress oxydant de la formation de la strie lipidique à la rupture de plaque	338
4.1. Événements précoces de l'athérogenèse	338
4.2. Progression de l'athérosclérose : Formation de la plaque fibrolipidique	342
4.3. Fragilisation et rupture de la plaque	342
Conclusion	344
Références bibliographiques	345

Chapitre 12

Stress oxydant, diabète sucré et produits de glycation avancée 353

Introduction	353
1. Anomalies vasculaires décrites au cours du diabète	354
2. Sources de radicaux libres au cours des états d'hyperglycémie	354
2.1. Augmentation de la voie des polyols	355
2.2. Glycation des protéines	357
2.2.1. Glycation des protéines et génération de radicaux libres	357
2.2.2. Conséquences de la glycation des protéines	359
2.3. Activation de l'angiotensine II	362
2.4. Hyperglycémie et production mitochondriale d'anions superoxydes	362
2.5. Hyperglycémie et facteurs de transcription	364
3. Apport des thérapeutiques antioxydantes et anti-AGE dans le traitement du diabète	364
3.1. Molécules antioxydantes	365
3.2. Molécules anti-AGE	366
3.2.1. Inhibiteurs de la formation des AGE	366
3.2.2. Antagonistes des récepteurs cellulaires aux AGE	367
3.3. Anti-diabétiques oraux possédant des propriétés antioxydantes et/ou anti-AGE	367
Références bibliographiques	370

Chapitre 13

Stress oxydant et ischémie cérébrale 377

Introduction	377
1. Sources de radicaux libres dans l'ischémie cérébrale	378
2. Mise en évidence d'un stress oxydant après une ischémie cérébrale	379
2.1. Chez l'homme	379
2.2. Chez l'animal	380
3. Implication du stress oxydant dans les dommages cérébraux postischémiques	381
3.1. Études pharmacologiques utilisant des antioxydants	381
3.2. Études utilisant des souris transgéniques	386
Conclusion	386
Références bibliographiques	388

Chapitre 14

Stress oxydant et cœur 395

Introduction	395
1. Métabolisme cardiaque	395
1.1. Le métabolisme du cœur dans les conditions physiologiques	396
1.1.1. Voie d'utilisation des acides gras	397

1.1.2. Voie d'utilisation du glucose	397	1.1. Sources des oxydants dans le cerveau	430
1.1.3. La pyruvate deshydrogénase : une enzyme clé de l'équilibre du substrat acide gras/glucose	398	1.2. Importance du peroxy-nitrite dans les dommages cérébraux superoxyde-dépendants	430
1.1.4. La chaîne respiratoire mitochondriale	398	1.3. Les marqueurs biologiques du stress oxydant dans les pathologies neurodégénératives	431
1.2. Situations physiopathologiques	399	2. Agrégation protéique, inflammation et production d'ERO dans les maladies neurodégénératives	432
1.2.1. Régime hyperglycémique	399	3. Importance de la balance oxydants/antioxydants dans la maintenance et la survie neuronale	433
1.2.2. Régime hyperlipidique	399	3.1. Expression et localisation des antioxydants dans le système nerveux central	433
1.3. Conséquences de l'ischémie myocardique et de reperfusion	400	3.2. Conséquences de manipulations génétiques et pharmacologiques de la défense antioxydante dans le cerveau	434
1.3.1. Au cours de l'ischémie	400	3.3. Les souris transgéniques exprimant la CuZnSOD mutée : un modèle de Sclérose Latérale Amyotrophique	435
1.3.2. Au cours de la reperfusion	401	4. Rôle du stress oxydant dans les pathologies neurodégénératives : exemple de la maladie de Parkinson	436
2. Préconditionnement ischémique	402	4.1. Rappel de la pathogenèse	436
2.1. Voies de signalisation	403	4.2. Radicaux libres et toxicité de *NO dans la maladie de Parkinson	438
2.1.1. Implications des espèces réactives de l'oxygène	403	4.3. Mise en évidence du stress oxydant dans la substance noire	439
2.1.2. Rôle des phosphates de haute énergie (ATP, ADP)	404	5. Le stress oxydant dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson	443
2.1.3. Implications de l'adénosine	405	5.1. Description du modèle 6-hydroxydopamine	443
2.1.4. Implication des canaux potassiques ATP-dépendant de la mitochondrie et du sarcolemme	405	5.2. Description du modèle MPTP	445
2.1.5. Implications des protons	406	5.3. La réponse gliale : un rôle important dans la pathogenèse du modèle MPTP et la maladie de Parkinson	447
2.1.6. Implication de la cyclo-oxygénase	406	6. Mécanismes des réactions « radicalaire » dans la maladie de Parkinson	448
2.2. Préconditionnement et protection endothéliale	406	6.1. Production du peroxy-nitrite dans les régions cérébrales particulièrement vulnérables	448
3. Implications du stress oxydant dans différentes pathologies cardiaques	407	6.2. Anion superoxyde et oxyde nitrique : un « cocktail » mortel	449
3.1. Hypertension artérielle	407	6.3. Origine du *NO impliqué dans la neurotoxicité du MPTP	451
3.2. Insuffisance cardiaque	410	6.4. Dommages causés par le peroxy-nitrite à la tyrosine hydroxylase et α -synucléine	452
3.2.1. Hypertrophie et insuffisance cardiaque	410	6.5. Mort des neurones dopaminergiques par activation des voies moléculaires de l'apoptose	452
3.2.2. Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque	410	7. Scénario impliquant le peroxy-nitrite dans la mort des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson	453
3.3. Cardiomyopathies induites par les catécholamines	412	8. Le stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer	453
3.4. Cardiomyopathie induite par l'adriamycine	413	8.1. Introduction	453
3.5. Cardiopathie ischémique (ischémie-reperfusion)	413	8.2. Oxydation des lipides dans la maladie d'Alzheimer	454
3.5.1. Sidération myocardique	413	8.3. Oxydation des protéines dans la maladie d'Alzheimer	455
3.5.2. Hibernation myocardique	414	8.4. Oxydation des acides nucléiques dans la maladie d'Alzheimer	456
3.5.3. Syndrome ischémique aigu	414	8.5. Amyloïde et stress oxydant	457
3.6. Chirurgie cardiaque	415	8.6. Stress oxydant et apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer	457
4. Métabolisme et stress oxydant : approches thérapeutiques	416	9. Neuroprotection antioxydante comme approche préventive et thérapeutique des pathologies neurodégénératives	458
4.1. Traitement par Glucose/Insuline/Potassium (GIK)	416	Références bibliographiques	460
4.2. Activateurs des canaux potassiques	417		
4.3. Trimétazidine	418		
4.4. Effets pléiotropes des statines	419		
4.5. Intérêt de l'épreuve d'effort	419		
4.6. Les limites des traitement antioxydants dans l'étude de prévention	419		
Conclusion	420		
Références bibliographiques	421		

Chapitre 15

Le stress oxydant dans les processus neurodégénératifs et la mort neuronale : cause ou conséquence ? 429

Introduction	429
1. Les processus oxydatifs dans les systèmes neuronaux	430

Chapitre 16

Place des radicaux libres et des antioxydants dans la maladie cancéreuse — 475

1. Mise en évidence des relations biologiques entre radicaux libres et cancers	475
1.1. Les agents carcinogènes sont des générateurs de stress oxydant	475
1.2. Les cellules tumorales produisent de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)	477
1.3. Un stress oxydant est retrouvé chez les malades cancéreux	477
1.4. Les antioxydants protègent des cancers expérimentaux	478
2. Description des mécanismes expliquant l'effet carcinogène du stress oxydant	480
2.1. L'attaque de l'ADN et les mutations	480
2.2. Effet prolifératif des ERO	482
2.3. Le stress oxydant diminue l'immunité antitumorale	482
3. Effet paradoxal : la mort des cellules cancéreuses par apoptose nécessite l'induction d'un stress oxydant	484
4. Enrichissement en antioxydants et prévention des cancers	484
4.1. Études descriptives des relations entre statut antioxydant et risque de cancer chez l'homme	485
4.2. Études d'intervention	486
5. Faut-il améliorer le statut antioxydant des malades cancéreux ?	490
5.1. Amélioration de l'état général et immunitaire	490
5.2. Effet sur les traitements anticancéreux	490
6. Thérapie cellulaire et génique antioxydante des cancers	491
Conclusion	491
Références bibliographiques	492

Chapitre 17

Stress oxydant, stress nitrosant et pathologies articulaires — 501

Introduction	501
1. Stress oxydant et nitrosant dans la polyarthrite rhumatoïde	501
1.1. Définition et épidémiologie de la maladie	501
1.2. Aspects physiopathologiques	502
1.3. Stress oxydant et polyarthrite rhumatoïde	502
1.3.1. Origine de la production des radicaux libres	502
1.3.2. Diminution des capacités antioxydantes	504
1.3.3. Conséquences biologiques de l'action des radicaux libres	505
1.3.4. Approches thérapeutiques	506
1.4. Place du *NO dans la polyarthrite rhumatoïde	508
1.4.1. Études expérimentales chez l'animal	508
1.4.2. Études chez l'homme	508
1.5. Origines cellulaires du *NO dans la polyarthrite rhumatoïde	510
1.5.1. Cellules synoviales	510
1.5.2. Cellules monocytaires	510
1.6. Molécules pharmacologiques inhibitrices de la NOS	510
2. Stress oxydant et nitrosant dans l'arthrose	511
2.1. Définition de la maladie	511
2.2. Aspects physiopathologiques	511

2.3. Stress oxydant et arthrose	511
2.3.1. Production d'espèces radicalaires oxygénées par les chondrocytes	511
2.3.2. ERO et dégradation du cartilage	512
2.4. Stress nitrosant et arthrose	513
2.4.1. Mise en évidence de métabolites du *NO chez l'homme	513
2.4.2. Production de *NO par les chondrocytes	513
2.4.3. Relations *NO et apoptose	514
2.4.4. *NO et constituants	515
2.4.5. *NO et prostaglandine PGE2	516
2.4.6. Molécules pharmacologiques à activité anti NOS	516
3. Stress oxydant et lupus érythémateux systémique	517
3.1. Définition de la maladie	517
3.2. Aspects physiopathologiques	517
3.3. Implications du stress oxydant	517
3.4. Implications du stress nitrosant	518
4. Stress oxydant et nitrosant et sclérodémie systémique	519
4.1. Définition de la maladie	519
4.2. Aspects physiopathologiques	519
4.3. Stress oxydant et sclérodémie systémique	519
4.3.1. Implications du stress oxydant dans la physiopathologie de la sclérodémie	519
4.3.2. Mise en évidence de marqueurs biologiques du stress oxydant	521
4.4. Stress nitrosant et sclérodémie	522
4.4.1. Défaut de production de *NO par la NOS constitutive endothéliale	522
4.4.2. Augmentation de la production de *NO par la NOS inductible	522
4.5. Perspectives thérapeutiques	523
Conclusion	523
Références bibliographiques	523

La connaissance des rôles biologiques et pathologiques des radicaux libres est récente et en pleine évolution. **Ce livre, sans précédent en français, aborde la problématique du stress oxydant dans son intégralité**, depuis la chimie du radical libre jusqu'à la description de son rôle dans la physiopathologie des maladies chroniques.

Les développements très détaillés de l'ouvrage s'articulent en deux parties. La première fait le point des connaissances concernant la physicochimie des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, envisageant leurs sources cellulaires, leurs principaux effets biologiques et les dommages qu'elles créent aux biomolécules. Les caractéristiques des antioxydants d'origine endogène et exogène (liés aux apports nutritionnels) sont également traitées.

La deuxième partie décrit précisément les effets délétères du stress oxydant sur les molécules du vivant, permettant de comprendre son rôle dans le **vieillessement physiologique** et dans un grand nombre de **pathologies majeures, fréquentes ou émergentes** : athérosclérose, diabète, pathologies articulaires, maladies cardiaques, cancer, maladies neurodégénératives. Les bilans de supplémentations en antioxydants et (ou) de thérapeutiques antioxydantes complémentaires sont également présentés.

Radicaux libres et stress oxydant a été conçu pour les chercheurs, médecins, pharmaciens, scientifiques et pour les étudiants des 2^e et 3^e cycles.

Jacques Delattre, Jean-Louis Beaudeau et Dominique Bonnefont-Rousselot appartiennent à l'équipe de biochimie métabolique et clinique « Stress oxydant et atteintes vasculaires » de la faculté de pharmacie Paris 5 – René Descartes. Jacques Delattre a été à l'origine de la création du diplôme d'études approfondies « Stress oxydant ».

978-2-7430-0973-1



9 782743 009731