

BIOLOGIE DES ESPÈCES RÉACTIVES ET STRESS OXYDANT.

HAMMA S.A^(1,2,3), NOURI N^(2,4), FERGANI I⁽¹⁾, LEKHAL A⁽⁵⁾, CHERIET S⁽¹⁾,
ABADI N^(1,2,3), LEZZAR A^(2,4), BENLATRECHE C^(1,2,3).

1) *Laboratoire de Biochimie, CHU Constantine.*

2) *Faculté de Médecine de Constantine, Chalet des Pins, Université 3, Constantine.*

3) *Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, CHU Constantine.*

4) *Service d'Endocrinologie, CHU Constantine.*

5) *Service d'Epidémiologie, CHU Constantine.*

RÉSUMÉ :

Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes, au niveau de l'organisme. Les molécules oxydantes ou espèces réactives (ER) sont représentées essentiellement par les ROS (pour « Reactive Oxygen Species » ou espèces réactives de l'oxygène) dont le chef de file est l'anion $O_2^{\bullet-}$. Les ER sont impliquées dans d'innombrables fonctions cellulaires, dont la phagocytose, la bactéricidie, la signalisation cellulaire, la régulation des métabolismes et aussi la modulation de l'expression des gènes. Bien que leur production soit physiologique, les ER produites en excès, nuisent à la structure et la fonction des tissus entraînant apoptose ou nécrose. Ces effets néfastes sont la résultante de l'oxydation des différentes biomolécules (ADN, protéines, lipides et sucres) aboutissant à la perte de leurs fonctions biologiques. L'organisme dispose de systèmes de défense anti-oxydants constitués de nombreuses molécules opérant en synergie pour contrebalancer les effets délétères des espèces réactives. Il s'agit d'enzymes [les superoxydes dismutases (SOD), la catalase, les glutathions peroxydases (GPx), système thiorédoxine], et de composés de basse masse moléculaire (le glutathion, la vitamine E, la vitamine C, l'acide urique...). Plusieurs études épidémiologiques et cliniques suggèrent que le stress oxydant joue un rôle important dans la genèse et l'entretien de nombreuses pathologies humaines (diabète, maladies cardiovasculaires, cancer, allergies, maladies neurodégénératives) ainsi que le vieillissement. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots clés : Stress oxydant, Espèces réactives, Radicaux libres, Antioxydants, Oxydants.

ABSTRACT : REACTIVE SPECIES BIOLOGY AND OXIDATIVE STRESS.

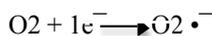
Oxidative stress is the result of an imbalance between oxidant and antioxidant molecules in the body. Oxidizing molecules or reactive species (RE) are represented mainly by ROS (Reactive Oxygen Species) in the leader is the anion $O_2^{\bullet-}$. RE are involved in numerous cellular functions, including phagocytosis, bactericidal, cell signaling, regulation of metabolism and also the modulation of gene expression. Although their production is physiological, ER produced in excess, affect the structure and function of tissues resulting in apoptosis or necrosis. These adverse effects are the result of oxidation of different biomolecules (DNA, proteins, lipids and sugars) resulting in the loss of their biological functions. The body has antioxidant defense systems which consist of many molecules operating synergistically to counteract the deleterious effects of RE. Antioxidant systems are enzymes (superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidases (GPx), thioredoxin system), and low molecular weight compounds (glutathione, vitamin E, vitamin C, acid uric...). Several epidemiological and clinical studies suggest that oxidative stress plays an important role in the genesis and maintenance of many human diseases (diabetes, cardiovascular disease, cancer, allergies, and neurodegenerative diseases) as well as aging. A better understanding of the pathophysiology of these diseases could open new therapeutic perspectives.

Key words : Oxidative stress, Reactive species, Free radicals, Antioxidants, Oxidants.

OXYGÈNE, ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE, ESPÈCES RÉACTIVES DE L'AZOTE, ESPÈCES RÉACTIVES DU CHLORE

L'oxygène est un élément indispensable à notre survie et notre développement, son rôle ne se résume pas à la respiration pulmonaire. Il constitue le centre même du métabolisme énergétique des cellules en participant à la production d'adénosine triphosphate (ATP) mitochondriale à partir des nutriments (glucides, lipides et protéines), par le biais de la phosphorylation oxydative couplée à la chaîne respiratoire [1]. L'ATP est produite grâce à l'énergie qui résulte du transfert des électrons du nicotinamide adénine diphosphate réduit (NADH) et de la flavine diphosphate réduite (FADH₂) à l'oxygène par l'intermédiaire d'une série de transporteurs d'électrons appelés collectivement la chaîne de transport d'électrons [1, 2, 3].

Plus de 95 % de l'oxygène présent dans la mitochondrie est consommé au niveau du complexe IV [4, 5]. Ce processus de réduction de l'oxygène en eau n'est toutefois pas parfait, une fuite d'électrons au niveau du complexe I et III est à l'origine de la transformation de 2 à 3 % de l'oxygène en anion superoxyde (O₂^{•-}) [5-7] :



L'anion O₂^{•-} est le chef de file des ROS. En effet, cet anion va conduire au cours de véritables chaînes d'oxydoréductions à la formation de nombreuses espèces très réactives [3, 8] (figure 1). Que représentent les espèces réactives et les radicaux libres.

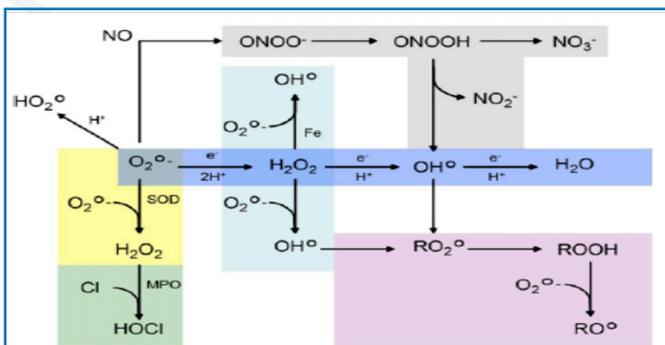


Figure 1. Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir du radical superoxyde [1].

DÉFINITIONS : Espèces réactives, radicaux libres

Les espèces réactives (ER) sont des atomes ou molécules générées par voie enzymatique ou par interactions chimiques [7]. Il existe trois familles d'espèces réactives : les espèces réactives de l'azote ou « reactive nitrogen species » (RNS), les espèces réactives de chlore ou « reactive chlorine species » (RCS), et les plus communes, les ROS [9-11]. Parmi ces familles, existent des radicaux libres qui sont selon la définition de Halliwell et Gutteridge « des espèces capables d'existence indépendante, contenant un ou plusieurs électrons non appariés », dits électrons célibataires [in 9, 10, 12].

Cet état leur confère une instabilité énergétique et cinétique, d'où leur demi-vie très courte (de la nano- à la milliseconde) [13] et leur grande réactivité vis-à-vis des autres molécules [3, 13]. En effet, les radicaux libres ont toujours tendance à remplir leurs orbitales soit en acceptant un électron [12, 14] soit en transférant leurs électrons célibataires à d'autres molécules pour devenir plus stables [14]. Ils peuvent donc être réducteurs ou oxydants [3].

Les ER sont produites dans les mitochondries, les peroxyosomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmique, le plasma,

les membranes et de nombreux sites dans le cytosol [10]. Cette production est induite par un grand nombre de mécanismes biochimiques tant endogènes qu'exogènes (figure 2).

Les mécanismes exogènes comprennent les UV et la lumière visible, les rayonnements ionisants, les médicaments et les toxines. Les sources endogènes seront développées dans le chapitre suivant.

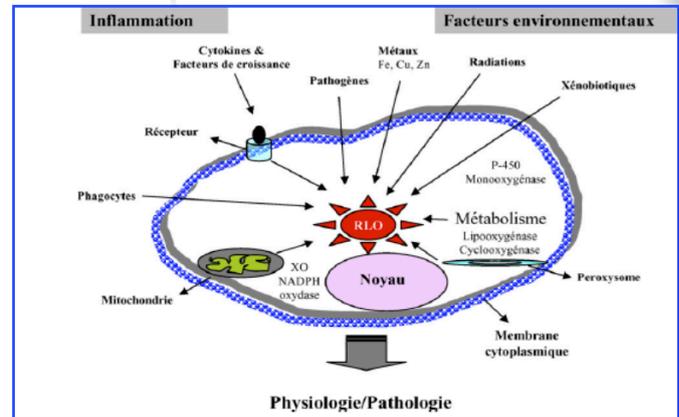


Figure 2. Origine extra- et intracellulaire des espèces réactives [15].

P-450 : cytochrome P-450 ; RLO : ROS ; XO : xanthine oxydase.

PRINCIPALES ESPÈCES RÉACTIVES

Les principales espèces réactives sont représentées dans le tableau I :

Tableau I. Principales espèces réactives rencontrées en biologie [8, 16].

Symbole	Nom	Concentration (M)	Demi-vie (37°C) (s)
O ₂ ^{•-}	Superoxyde	10 ⁻¹² à 10 ⁻¹¹	Enzymatique*
OH [•]	Hydroxyle	-	10 ⁻⁹
ONOO ⁻	Peroxy-nitrite	10 ⁻⁹ à 10 ⁻⁷	0.05 à 1
NO [•]	Monoxyde d'azote	-	1 à 10
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène	10 ⁻⁹ à 10 ⁻⁷	Enzymatique*

*Les demi-vies du radical superoxyde et du peroxyde d'hydrogène varient en fonction de l'activité enzymatique des enzymes assurant leur métabolisme.

1. Radicaux superoxydes (O₂^{•-})

Les radicaux superoxydes O₂^{•-} (tableau I) sont des radicaux peu réactifs par eux-mêmes [1, 17], mais dont la toxicité revient au fait qu'ils peuvent donner des composés plus réactifs. Plusieurs sources de radicaux superoxydes peuvent être répertoriées (figure 3). Il s'agit de :

- **Réactions enzymatiques :** xanthine oxydase, NADPH oxydase, la NO synthase [1, 6], enzymes de la voie de l'acide arachidonique (lipoxygénases, cyclo-oxygénases) [1].

La xanthine oxydase est une enzyme ubiquitaire impliquée dans le catabolisme de l'ATP [8, 14], sous l'action d'enzymes protéolytiques essentiellement [1, 6] dans le syndrome d'ischémie-reperfusion [1, 8, 12, 18]. Cette situation peut se rencontrer lors des greffes d'organes au cours desquelles le greffon est placé en situation d'ischémie puis de reperfusion lorsque la circulation sanguine est rétablie, mais aussi lors des processus de thromboses [1].

Les NADPH oxydases (Nox) interviennent dans la régulation de nombreux processus physiologiques fondamentaux tels que la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose et le remodelage du cytosquelette. En outre, elles ont des fonctions spécialisées tels que la défense (Nox2), l'iodation de l'hormone thyroïdienne (Duox2) [18] et le contrôle du tonus vasculaire (Nox2) [19, 20].

- Réactions d'auto-oxydation de certains composés endogènes : le glycéraldéhyde [1], les cathécolamines [1, 5], la L-DOPA [11], la dopamine [1, 17].
- Protéines héminiques [1].
- Mitochondries (chaîne respiratoire essentiellement)[1].
- Réticulum endoplasmique (cytochromes P450) et du noyau cellulaire [1].

de réagir avec de nombreuses molécules biologiques notamment celles contenant des groupements thiols (-SH) [1]. Il est généré à partir du H₂O₂ et le Chlore (Cl) par la myéloperoxydase, particulièrement abondante dans les phagocytes immunologiquement actifs selon la réaction [1, 25] :

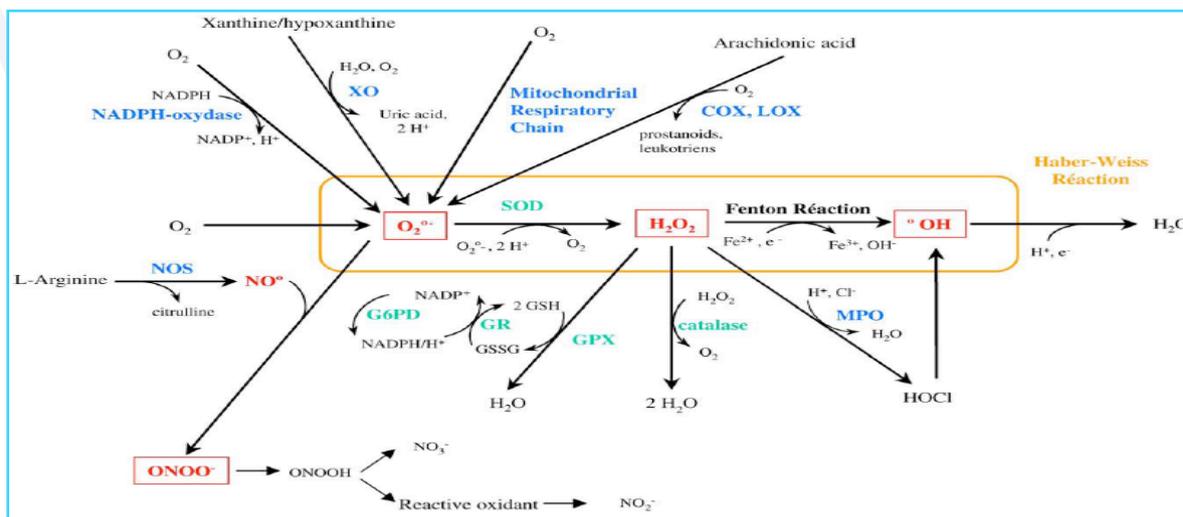


Figure 3. Principales sources de radicaux libres [17].

COX, la cyclo-oxygénase; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase; GSH, le glutathion réduit; GR, la glutathion réductase; GPX, la glutathion peroxydase; GSSG, le glutathion oxydé; HOCl, l'acide hypochloreux; H₂O₂, le peroxyde d'hydrogène; LOX, lipoxigénase; MPO, la myéloperoxydase; NADPH, nicotinamide adénine diphosphate; NO, oxyde nitrique; NO₃⁻, Le nitrate; NO₂⁻, Le nitrite; NOS, la NO-synthase; O₂^{•-}, anion superoxyde; OH[•], le radical hydroxyle; ONOO⁻, anion peroxyntrique; ONOOH, l'acide peroxyntrique; SOD, superoxyde dismutase; XO, la xanthine oxydase.

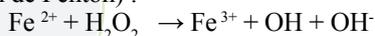
2. Oxygène singulet ¹O₂

L'oxygène singulet (¹O₂) n'est autre que l'oxygène moléculaire dont les spins des deux électrons non appariés sont inversés [21]. Les effets néfastes de la lumière du soleil sur de nombreuses matières organiques (exemple : les polymères) sont souvent attribués aux effets de l'oxygène singulet [22].

3. Radicaux hydroxyle (•OH)

Les radicaux hydroxyles sont les radicaux libres les plus réactifs [1, 5, 17, 22], capables de réagir avec un très grand nombre de cibles moléculaires *in vivo*.

Ils se forment *in vivo* soit en présence de cations métalliques (réaction de Fenton) :



soit au cours de la réaction non enzymatique de Haber et Weiss [5, 17, 23] :



Les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet et les ultrasons sont également générateurs de radicaux OH.

4. Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le H₂O₂ est un oxydant très puissant, potentiellement toxique pour la cellule [12]. C'est une ROS stable [1, 23] en l'absence de métaux de transition [1] mais hautement diffusible dans le cytoplasme et à travers les membranes [1, 12, 15, 23, 24].

Le H₂O₂ est essentiellement produit lors de la dismutation du O₂^{•-} par la superoxyde dismutase [1, 12, 15, 25] selon la réaction [1, 15] :

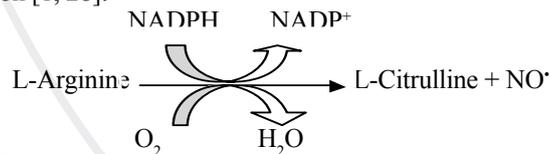


5. Acide hypochloreux (HOCl)

L'acide hypochloreux est un oxydant puissant [1, 25], capable

6. Monoxyde d'azote (NO•)

Le monoxyde d'azote est un radical libre ubiquitaire [1, 16, 26] de nature gazeuse [16, 26] et hautement diffusible [26]. Il est synthétisé à partir de la L-arginine par les NO synthases (NOS) [1, 16, 26, 27], en présence de cofacteurs tels le NADPH, le FAD, la calmoduline et la tétrahydrobioptérine (BH₄) [16] selon la réaction [1, 28] :



7. Le peroxyntrique (ONOO⁻)

Le peroxyntrique est formé selon la réaction [1, 14, 16, 26-29] :



Le peroxyntrique est un puissant oxydant et toxique cellulaire [1, 14, 16, 26-29] par ses effets sur l'oxydation des lipides [1, 16, 23, 26] et des thiols, la chaîne respiratoire mitochondriale, sur la stimulation de la libération de fer [16] et sur la nitration [23] des résidus tyrosines des protéines [1, 16, 26].

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES ESPÈCES RÉACTIVES

Les espèces réactives sont la conséquence inévitable de la consommation de l'oxygène moléculaire par l'organisme. Leur production est permanente et physiologique [3]. Elle est déterminée, dirigée, et utile [13]. En effet, les ROS de part leur réactivité participent à de nombreuses fonctions : phagocytose, bactéricidie [3], signalisation cellulaire [3, 13, 21, 23], régulation des métabolismes et aussi la modulation de l'expression des gènes [6].

1. Signalisation cellulaire

Les ROS sont impliquées dans la signalisation cellulaire [1, 11, 20, 22], la régulation des métabolismes et aussi la modulation de l'expression des gènes [4]. Elles contrôlent ainsi, la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaires [4].

La production des ROS requis pour la signalisation redox est principalement induite par la Nox. Divers facteurs de croissance, cytokines stimulent la production des ROS en activant cette enzyme [29, 30].

2. Régulation du tonus vasculaire

Le NO[•] produit par les vaisseaux sanguins est responsable d'une part de leur vasodilatation [14, 15, 26-28, 31, 32] et empêche l'agrégation [28, 32, 33] et l'adhérence des plaquettes [31, 32] et des leucocytes [34] à la paroi vasculaire d'autre part [32, 33].

3. Défense immunitaire

La production de radicaux O₂^{•-}, par la Nox2 (une isoenzyme de la Nox), constitue une étape précoce dans le processus de phagocytose. Elle est succédée par sa dismutation en H₂O₂ et la formation d'acide hypochloreux (HOCl), composé hautement bactéricide, grâce à l'action de la myéloperoxydase (MPO) [1, 14, 25].

4. Systèmes de défense antioxydants

La production physiologique des espèces réactives est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense antioxydants [35, 36] (figure 4), lesquels sont adaptatifs par rapport au niveau des radicaux présents [36].

De part leur fonctionnalité, les antioxydants sont présents dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires.

De part leur fonctionnalité, les antioxydants sont présents dans

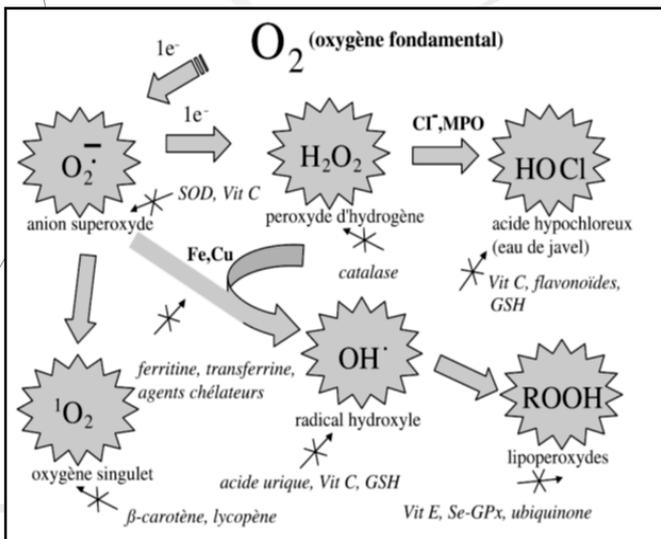


Figure 4. Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les systèmes de défenses antioxydants [2].

Les antioxydants sont définis comme des substances capables de concurrencer d'autres substrats oxydables à des concentrations relativement basses et donc de retarder ou d'empêcher l'oxydation de ces substrats [8, 15]. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre [36]. Cet état d'équilibre est une condition indispensable pour maintenir une fonction cellulaire et tissulaire normales [15].

tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires.

Les systèmes de défense antioxydants comportent des systèmes antioxydants enzymatiques et des systèmes antioxydants non enzymatiques.

Toutes ces défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes en flavonoïdes qui se retrouvent en grande quantité dans le vin rouge, le thé vert et les légumes [36].

SYSTÈMES DE DEFENSE ANTIOXYDANTS

1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les systèmes antioxydants enzymatiques comportent un ensemble d'enzymes tels que les superoxydes dismutases (SOD), les glutathion peroxydases (Gpx), la catalase et le système thiorédoxine et peroxirédoxine (Trx).

a. Superoxyde dismutases

Les SOD représentent une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation mono-électronique du O₂^{•-} en dioxygène et H₂O₂. Chez l'homme, il existe trois isoformes [5, 15, 35, 36]. La Cu/n-SOD ou SOD1 cytosolique, et la EC-SOD ou SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre comme cofacteur nécessaire à l'activité enzymatique [15, 35, 37-40] et le zinc jouant un rôle structural [35, 39, 40], alors que la SOD2, mitochondriale, utilise le manganèse comme cofacteur [15, 35, 38-40].

b. Glutathion peroxydases

Les GPx sont des sélénoprotéines qui catalysent la réduction de l'H₂O₂ et des hydroperoxydes de lipides en H₂O et en alcools lipidiques respectivement en une réaction utilisant le glutathion (glutamyl-cystéinyl-glycine) réduit (GSH) comme co-substrat. Il existe différents types de GPx dont les GPx-1 (cytosolique), GPx-2 (gastro-intestinale), GPx-3 (plasmatique), GPx-4 (cytosolique, mitochondriale et membranaire) et GPx-5 ou sn-GPx (intervenant durant la spermatogénèse) [41]. Les quatre premières contiennent une sélénocystéine au niveau de leur site actif (l'atome de soufre de la cystéine est remplacé par un atome de sélénium). Un déficit en sélénium conduit à une baisse de l'activité GPx [15, 42].

c. Catalase

La catalase est une enzyme hémique essentiellement présente dans les peroxysomes [15, 20, 37] et dans les hématies [15]. Elle catalyse la dismutation d'H₂O₂ [15, 37, 43].

d. Système thiorédoxine et peroxirédoxine

L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine (Trx) qui est régénérée par le NADPH sous l'action d'une sélénio-enzyme, la thiorédoxine réductase (TrxR). La Trx intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène [44].

Les peroxyrédoxines (Prx) constituent un groupe de séléniothiol peroxydases non spécifiques qui contribuent également au contrôle redox cellulaire par l'intermédiaire de leur capacité à éliminer les hydroperoxydes organiques et l'H₂O₂.

2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Parmi les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont solubles dans l'eau ce qui leur permet d'agir dans la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma, c'est le cas du glutathion, la vitamine C [21, 45] et l'acide urique [46]. Les autres systèmes antioxydants, tels que les vitamines E, A et le β-carotène

[21, 47], étant liposolubles agissent au sein des membranes. Les molécules amphipathiques peuvent agir dans les deux environnements [21].

3. Coopération entre les différents mécanismes de défense

Même si les mécanismes de défense mis en jeu sont différents, l'ensemble du dispositif permet d'assurer une protection antiradicalaire sur l'ensemble de l'espace cellulaire en maintenant un équilibre intra- et extracellulaire de la balance oxydants-antioxydants.

Tous les acteurs de cette lutte ne sont pas seulement complémentaires, mais sont synergiques [42]. Certains antioxydants sont capables de régénérer les autres antioxydants avec établissement d'un véritable réseau antioxydant [21].

4. Stress oxydant

Un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, résultant de l'augmentation de la production d'oxydants et/ou la réduction des antioxydants, génère un état de stress dans la cellule, appelée stress oxydant [48, 49].

Le stress oxydant est une épée à double tranchant: dans un état physiologique, il est nécessaire pour la stimulation de la prolifération et peut-être la suppression des composants cellulaires sénescents. Lorsqu'il est excessif, il nuit à la structure et la fonction des tissus [49, 50] entraînant apoptose ou nécrose [49].

Toutes les molécules biologiques (ADN, protéines, lipides et sucres) sont plus ou moins sensibles à l'oxydation, mais l'effet est différent selon le type de molécule affectée, le rôle d'une telle molécule dans la physiologie cellulaire, l'existence de mécanismes de réparation et la possibilité d'élimination des produits toxiques [51].

Plusieurs études épidémiologiques et cliniques suggèrent que le stress oxydant joue un rôle important dans la genèse et l'entretien de nombreuses pathologies humaines (diabète, maladies cardiovasculaires, cancer, allergies, maladies neurodégénératives) ainsi que le vieillissement.

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

CONCLUSION

La « biologie redox » est fondamentale pour la vie aérobie. Les ER sont constamment produites et leurs effets sont modulés par la synthèse d'antioxydants. Cet équilibre permet à certaines ER de remplir leurs fonctions utiles (signalisation cellulaire, régulation du tonus vasculaire, immunité,...) tous en minimisant les dommages oxydatifs.

Le stress oxydant est un déséquilibre de cette balance pro-oxydants/antioxydants qui provient d'une production excessive d'espèces réactives et / ou une défaillance des mécanismes antioxydants. Ses effets délétères sont bien connus. Son implication en tant que facteur principal ou adjuvant dans l'évolution de la plupart des pathologies chroniques est fortement suspectée, voir établi. La compréhension de la mécanistique du stress oxydant pourrait ouvrir de nombreuses pistes thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. **Koechlin-Ramonatxo C.** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutr Clin Métabolisme* 2006, 20:165-177.

2. **Leeuwenburgh C, Heinecke JW.** Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001, 8:829-838.

3. **Tessier F, Marconnet P.** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Sci Sports* 1995, 10:1-13.

4. **Beaudeau J-L, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J, Legrand A.** Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *Ann Pharm Françaises* 2006, 64:373-381.

5. **Finkel T.** Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2011, 194:7-15.

6. **Fontaine E.** Radicaux libres. In *Traité Nutr. Volume Partie 1*; 2007:251-257.

7. **Thannickal V, Fanburg B.** Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 279:L1005-28.

8. **Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS.** Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2011, 147:191-201.

9. **Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA.** Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol* 2009, 9:771-779.

10. **Goudable J, Favier A.** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Métabolisme* 1997, 11:115-120.

11. **Berger MM.** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutr Clin Métabolisme* 2006, 20:48-53.

12. **Fontaine E, Barnoud D, Schwebel C, Leverve X.** Place des antioxydants dans la nutrition du patient septique. *Antioxydants in critically ill patients. Réanimation* 2002, 11:411-420.

13. **Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A.** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev Rhum* 2007, 74:636-643.

14. **Vergely C, Rochette L.** Le point sur les NO synthases au niveau cardiovasculaire périphérique. *Ann Cardiol Angéiologie* 2002, 51:109-116.

15. **Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J.** Radicaux libres et anti-oxydants. In *Biochimie Pathol Asp Moléculaires Cell*; 2003:59-81.

16. **Gardès-Albert M.** Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Ann Pharm Françaises* 2006, 64:365-372.

17. **Margaill I, Plotkine M, Lerouet D.** Antioxydant strategies in the treatment of stroke. *Free Radic Biol Med* 2005, 39:429-443.

18. **Brown DI, Griendling KK.** Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med* 2009, 47:1239-1253.

19. **Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB, Furman BL.** Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. *Eur J Pharmacol* 2010, 636:8-17.

20. **Lenaz G.** Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? *Adv Exp Med Biol* 2012, 942:93-136.

21. **Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML.** Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010, 15:186–190.
22. **Huet O, Duranteau J.** Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation* 2008, 17:387–392.
23. **Dusser D.** Inflammation neurogène radicaux libres et tabac. *Rev Française Allergol Immunol Clin* 1997, 37:851–858.
24. **Fang Y-Z, Yang S, Wu G.** Free Radicals, Antioxydants, and Nutrition. *Nutrition* 2002, 18:18:872– 879.
25. **Massion P, Preiser J-C, Balligand J-L.** Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères ? *Nutr Clin Métabolisme* 2002, 16:248–252.
26. **Bonnefont-Rousselot D, Peynet J, Beaudoux J-L, Thérond P, Legrand A, Delattre J.** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nutr Clin Métabolisme* 2002, 16:260–267.
27. **Bérard E.** Métabolisme et régulation du monoxyde d'azote: un médiateur de contrôle difficile. *Arch Pédiatrie* 1997, 4:1004–1011.
28. **Mahut B.** La mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré chez l'enfant. *Rev Française Allergol Immunol Clin* 2004, 44:652–658.
29. **Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD.** Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells* 2011, 32:491–509.
30. **Bartosz G.** Reactive oxygen species: Destroyers or messengers? *Biochem Pharmacol* 2009, 77:1303–1315.
31. **Sabry S, Dinh-Xuan A.** Le monoxyde d'azote: un médiateur ubiquitaire. *Arch Pédiatrie* 1996, 3:S275–S277.
32. **Olmez I, Ozyurt H.** Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int* 2012, 60:208–212.
33. **Caldwell RB, Zhang W, Romero MJ, Caldwell RW.** Vascular dysfunction in retinopathy—An emerging role for arginase. *Brain Res Bull* 2010, 81:303–309.
34. **Miao L, St. Clair DK.** Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radic Biol Med* 2009, 47:344–356.
35. **Favier A.** Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann Pharm Françaises* 2006, 64:390–396.
36. **Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J-O.** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutr Clin Métabolisme*. 2002; 16 : 233–239.
37. **Leopold JA, Loscalzo J.** Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2009, 47:1673–1706.
38. **Fujii J, Iuchi Y, Okada F.** Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2005, 3:43.
39. **Ghisolfi-Marque A, Boyer M-J, Vellas B, Thouvenot J-P, Albarède J-L, Ghisolfi J.** Activité anti-oxydante, lipoperoxydation et vieillissement chez l'homme. *Nutr Clin Métabolisme* 1996, 10:151–160.
40. **Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, Kiningham KK, St. Clair DK.** Superoxide, superoxide dismutases, and cardiovascular dysfunction. In *Adv Cell Aging Gerontol*. Volume 11. Elsevier; 2002:233–281.
41. **Léophonte P, Guérin J-C, Lebas F-X, Liard F, Boulanger P.** Stress oxydatif et BPCO. Rôle des infections. Prévention. *Médecine Mal Infect* 2006, 36:245–252.
42. **Ducros V, Favier A.** Métabolisme du sélénium. *EMC - Endocrinol* 2004, 1:19–28.
43. **Day BJ.** Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem Pharmacol* 2009, 77:285–296.
44. **Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Fernandez-Garcia CE, Ramos-Mozo P, Burillo E, Egido J, Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL.** Cell Stress Proteins in Atherothrombosis. *Oxid Med Cell Longev* 2012, 2012:1–10.
45. **Asard H.** Ascorbate. In *Redox Biochem*. Wiley Interscience. New Jersey; 2008:22–26.
46. **Stone JM, Wilson MA.** Other antioxydants. In *Redox Biochem*. Wiley Interscience. New Jersey; 2008:27–35.
47. **Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK.** Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med* 1999, 26:746–761.
48. **Favier A.** Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997, 55:9–16.
49. **Edeas M, Attaf D, Mailfert A-S, Nasu M, Joubet R.** Maillard Reaction, mitochondria and oxidative stress: Potential role of antioxydants. *Pathol Biol* 2010, 58:220–225.
50. **Ma Q.** Transcriptional responses to oxidative stress: Pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther* 2010, 125:376–393.
51. **Sang A, Baya G, Pamplona R, Leeuwenburgh C.** Free radicals and Mammalian Aging. In *Redox Signal Regul Biol Med*. Weinheim: Wiley-VCH; 2009:433–472.