



HAL
open science

Place des radicaux libres oxygénés dans la physiopathogénie des arthropathies des hémodialysés

Jérôme Chouvet

► **To cite this version:**

Jérôme Chouvet. Place des radicaux libres oxygénés dans la physiopathogénie des arthropathies des hémodialysés. Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01655285

HAL Id: dumas-01655285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655285>

Submitted on 6 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2^e exemplaire

Université Joseph FOURIER, GRENOBLE 1

SCIENCES, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - 38700 La Tronche

Année 1989

n° d'ordre 7030

"Place des Radicaux libres oxygénés dans la physiopathogénie
des arthropathies des hémodialysés"

THESE

Présentée à L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER, GRENOBLE 1
SCIENCE, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

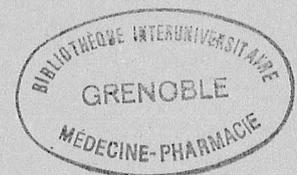
pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

par :

Monsieur Jérôme CHOUVET

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 juillet 1989

devant :

Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Madame

FAVIER Alain

FORET Michel

RICHARD Marie-Jeanne

Président du Jury

Médecin

Pharmacien

ERRATUM

* TITRE DE LA THESE :

"ROLE des Radicaux libres oxygénés dans la physiopathogénie ..."

page 37 : dans le schéma "réaction de FENTON"
page 64 : Niflumate
page 71 : Phospholipide

* Liste des auteurs de figures ou tableaux

Fig 3 : PERRETZ A.
Fig 4 : MAC CORD
Fig 6 : EMERIT
Planche 1 et 2 : RICHARD M.J. Labo bioch C 1987
Schéma 4 et fig 16 : Synthèses personnelles
fig 17 : Extrait du Symposium Courchevel 1987 ;
"Bioincompatibilité et dialyse"
tableau 8 : Goddio
fig 24 : d'après TURRENS
Fig 25 - 26 : WILLINGHAM et SORENSON R.J.
fig 30 : Travaux de HAGEN
Fig 33 : Travaux de ENGLE
Fig 39 : KAPLAN
Tableau 13 : d'après MONBOISSE
Fig 41 : d'après BORE

* Liste des abréviations

Aa : Acide aminée
AG : Acide gras
Ag : Antigène
AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien
ATP : Adénosine Triphosphate
 α OH : α -tocophérol
 α O \cdot : radical de l' α -tocophérol
tO-tO : Dimère tocophérol
DL₅₀ : Dose létale 50
EPO : Erythropoïétine
GPX : Glutathion peroxydase
GSH : Glutathion
HD : Hémodialysé
IL-1 : Interleukine-1
IRC : Insuffisant rénal chronique
MDA : Malonaldehyde
NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphatase
OE : Oligo-élément
OH \cdot : Radical hydroxyl
O $_2^{\cdot-}$: anion superoxyde
O $_3$: Ozone
PaO $_2$: Pression partielle artériolaire en Oxygène
PNN : Polynucléaires neutrophiles
RLO : Radicaux libres oxygénés
SOD : Superoxyde dismutase
SCC : Syndrome du Canal Carpien
TBA : acide Thiobarbiturique

Université Joseph FOURIER, GRENOBLE 1

SCIENCES, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - 38700 La Tronche

Année 1989

n° d'ordre

"Place des Radicaux libres oxygénés dans la physiopathogénie
des arthropathies des hémodialysés"

THESE

Présentée à L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER, GRENOBLE 1
SCIENCE, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

par :

Monsieur Jérôme CHOUVET
[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 juillet 1989

devant :

Monsieur le Professeur	FAVIER Alain	Président du Jury
Monsieur le Professeur	FORET Michel	
Madame	RICHARD Marie-Jeanne	



115 011415 8

REMERCIEMENTS

Au Président, Directeur de Thèse, Monsieur FAVIER Alain,

pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant ce jury.

Je lui suis très reconnaissant de son accueil dans son laboratoire, de la rigueur de ses conseils alliés à une grande compétence et une vive intelligence.

A Madame RICHARD Marie-Jeanne,

Pour son dynamisme, sa disponibilité et sa sympathie,

Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de ma reconnaissance pour le soin et la justesse avec lesquels elle m'a dirigé et aidé dans ce travail.

A Monsieur FORET Michel,

Chef de Service du Centre d'hémodialyse de l'A.G.D.U.C.,

Son expérience et sa compétence dans le domaine de l'hémodialyse nous rendent son jugement particulièrement précieux.

A toute l'équipe de biochimie C, à son accueil, sa jeunesse, son amabilité et son aide.

A l'Ecole de Secrétariat PAGET de Chambéry,

que je remercie pour son efficacité, sa disponibilité tout au long de la mise en forme de ce travail.

A ma mère et à Christian,

qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour la tendresse dont ils ont sù m'entourer, pour leur soutien et les sacrifices qu'ils ont toujours consentis sans la moindre hésitation.

A mes frères et soeurs,

qui m'ont encouragé durant la rédaction de mon travail.

A RAJA,

pour sa patience et sa compréhension ...

A Marie-Thérèse RAVIER,

qui m'a soutenu tacitement tout au long de mes études avec un dévouement et une attention unique.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I - RADICAUX LIBRES : GENERALITES	9
1 - DÉFINITION	10
2 - LEUR FORMATION	10
2 - 1 - Réduction et excitation de l'O ₂	10
2 - 1 - 1 - L'état singulet de l'O ₂	10
2 - 1 - 2 - Réduction de l'oxygène	11
2 - 1 - 3 - Schéma	11
2 - 2 - Formation des RLO IN VIVO	12
2 - 2 - 1 - Production des RLO lors d'un métabolisme physiologique normal	13
2 - 2 - 1 - 1 - Lors de la respiration cellulaire	14
2 - 2 - 1 - 2 - Lors de la phagocytose	15
2 - 2 - 2 - Production des RLO en situation pathologique	16
2 - 2 - 2 - 1 - Les RLO dans les pathologies humaines	16
2 - 2 - 2 - 2 - Phénomènes inflammatoires chroniques	17
2 - 2 - 2 - 3 - Ischémie	17
2 - 2 - 2 - 4 - Métabolisme hépatique, musculaire ou rénal des xénobiotiques	18
3 - LA CIBLE DES RADICAUX LIBRES ET LES DÉGATS ENGENDRÉS	18
3 - 1 - Les lipides membranaires	18
3 - 2 - Les protéines	20
3 - 3 - Les cassures chromosomiques	21

4 -	MÉTABOLISME DES RLO ET MOYENS DE DÉFENSE NATURELS CONTRE LES RLO	21
4 - 1 -	Moyen de défense endogène de nature enzymatique	22
4 - 2 -	Moyen de défense endogène non enzymatique	23
4 - 2 - 1 -	Les Vitamines	23
4 - 2 - 2 -	Les protéines plasmatiques circulantes : Céruleplasmine et ferritine	25
4 - 3 -	Les Métallothionéines et le zinc	26
CHAPITRE II -	OLIGO-ELEMENTS (O.E.) ET RADICAUX LIBRES OXYGENES (R.L.O)	27
1 -	MODIFICATION DES STATUTS CHEZ L'HEMODIALYSE	28
1 - 1 -	Les OE chez l'Hémodialysé	28
1 - 2 -	Les enzymes antioxydants	28
1 - 3 -	Les Radicaux libres chez l'Hémodialyse	30
2 -	FACTEURS RESPONSABLES DE LA MODIFICATION DES STATUTS EN O.E. ET R.L.O. CHEZ L'IRC HEMODIALYSE	30
2 - 1 -	Facteurs biologiques	30
2 - 1 - 1 -	Les régimes alimentaires	30
2 - 1 - 2 -	Les causes de surcharge martiale chez l'HD	31
2 - 2 -	Les facteurs liés à la dialyse	32
2 - 2 - 1 -	Les membranes de dialyse	32
2 - 2 - 2 -	L'hypoxémie observée lors de l'hémodialyse source de production de RLO (57)	33
2 - 2 - 3 -	La stérilisation des membranes de dialyse à l'Oxyde d'Ethylène	35

3 - INFLUENCE DES TRAITEMENTS INTERCURRENTS	35
- Biodisponibilité du Fer et prise d'antiacide	35
- Biodisponibilité du Zn et utilisation d'Al(OH) ₂	36
 CHAPITRE III - LES COMPLICATIONS RHUMATISMALES DE L'HEMODIALYSE	 38
 1 - CLINIQUE DES AFFECTIONS RHUMATISMALES DE L'HEMODIALYSE	 39
1 - 1 - Complications rhumatologiques et nombre d'année d'hémodialyse	39
1 - 2 - Approche clinique des arthropathies de l'hémodialysé	40
1 - 3 - Les signes radiologiques	42
1 - 3 - 1 - Arthropathies destructrices	42
1 - 3 - 2 - Les érosions osseuses	43
1 - 3 - 3 - Les Géodes	44
 2 - ETIOLOGIES DES ARTHROPATHIES DE L'HEMODIALYSE	 45
2 - 1 - Amorce du phénomène inflammatoire : les dépôts microcristallins	45
2 - 2 - Activité des RLO et modification des statuts en OE	46
2 - 2 - 1 - Activité des RLO	46
2 - 2 - 2 - Modification des oligo-éléments	46
2 - 2 - 3 - Surcharge Martiale	47
 3 - CONCLUSION	 48

CHAPITRE IV - .	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	49
1 -	DIMINUTION DE LA PRODUCTION DE RLO DUE AU TRAITEMENT D'HEMODIALYSE	50
1 - 1 -	Le choix d'une membrane biocompatible	50
1 - 1 - 1 -	Membrane et amyloïdose	50
1 - 1 - 2 -	Membrane et arthrites	50
1 - 2 -	Des bains de dialyse stériles et apyrogènes	52
1 - 3 -	L'érythropoïétine (EPO) contre l'anémie de l'hémodialyse	53
2 -	AUGMENTATION DES MOYENS NATURELS DE DEFENSE CONTRE LES RLO	54
2 - 1 -	Les oligo-éléments (OE)	54
2 - 1 - 1 -	Le zinc	54
2 - 1 - 2 -	Le Sélénium	56
2 - 2 -	Les enzymes anti-oxydantes	59
2 - 2 - 1 -	Traitement par la SOD et les SOD-like	59
2 - 2 - 1 - 1 -	Pourquoi l'utilisation de la SOD chez l'hémodialysé ?	59
2 - 2 - 1 - 2 -	La SOD ou orgotéine : son mécanisme d'action	60
2 - 2 - 1 - 3 -	Les avantages de l'utilisation de la SOD	61
2 - 2 - 1 - 4 -	Inconvénients et limites de l'utilisation de l'Orgotéine	62
2 - 2 - 1 - 5 -	Les molécules SOD-like	63
2 - 2 - 2 -	La glutathion peroxydase	65
2 - 3 -	La Céruloplasmine	66
2 - 4 -	Le Glutathion	68

2 - 5 - Les Vitamines	69
2 - 5 - 1 - La vitamine E	71
2 - 5 - 2 - La provitamine A ou β -carotène et les caroténoïdes	72
3 - LES XENOBIOTIQUES	74
3 - 1 - Antioxydants préventifs	74
3 - 2 - Les Antioxydants piègeurs de radicaux libres	76
3 - 3 - Les AINS : un rôle préventif et piègeur des RLO	77
3 - 4 - Thérapie par des extraits végétaux	78
3 - 4 - 1 - L'extrait de Ginko Biloba	78
3 - 4 - 2 - Les proanthocyanidols : extrait du marc de raisin	80
3 - 4 - 3 - Les flavanoïdes : extraits du vaccinum myrtillus	80
4 - CONCLUSION	81
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	83

INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, l'espérance de vie des Insuffisants Rénaux Chroniques (I.R.C.) est augmentée par des traitements performants, sans cesse améliorés par les travaux d'équipe, de chercheurs techniciens et praticiens.

Il s'agit de l'hémodialyse, plus communément appelée "rein artificiel", qui en épurant le sang de ses métabolites et toxines, supplée la fonction rénale déficitaire.

Malheureusement, au fil des années de traitement, des affections iatrogènes telles que l'anémie, le syndrome du Canal Carpien et surtout des arthropathies apparaissent chez de nombreux patients hémodialysés.

Quelles sont les raisons de l'installation de ces complications rhumatismales ?

Bien que ces mécanismes physiopathogéniques semblent complexes et multifactoriels, nous allons essayer d'apporter une réponse en invoquant la place tenue par les radicaux libres oxygénés (RLO) dans ces complications.

Pour ce faire, après quelques rappels sur les RLO, nous observerons les perturbations homéostasiques que la dialyse induit et le type d'arthropathies rencontrées chez les patients.

Nous essayerons alors d'éclaircir le lien existant entre les RLO présents chez l'hémodialysé, la perturbation de ses statuts en oligo-éléments vitamines et protéines plasmatiques et l'apparition des arthropathies.

Enfin nous pourrions nous interroger sur les solutions thérapeutiques, envisageables pouvant améliorer la qualité à long terme du traitement de dialyse.



9

I - RADICAUX LIBRES GÉNÉRALITES



1 - DEFINITION

La stabilité d'un composé chimique (atome, molécule ou ion), est liée à l'organisation de la couche d'électron sur son orbitale externe.

Dans un composé stable, les électrons sont tous appariés 2 à 2.

Un radical libre, se définit comme tout atome, groupe d'atomes ou molécule possédant un électron non apparié (35).

Ces molécules sont instables.

Leur durée de vie est très courte, de l'ordre de 10^{-4} seconde.

Ils réagiront immédiatement avec les molécules avoisinantes afin de "réappairer" leur électron célibataire.

2 - LEUR FORMATION

Dans certaines conditions métaboliques la réduction de l'O₂ est incomplète et conduit à la formation des radicaux libres ou de précurseurs que nous rassemblerons sous le nom de radicaux libres de l'oxygène (RLO) O₂⁻, OH[•], H₂O₂.

2 - 1 - REDUCTION ET EXCITATION DE L'O₂

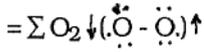
L'oxygène à l'état naturel, existe à l'état de triplet et possède deux électrons qui ont le même spin puisqu'ils tournent dans le même sens. C'est une espèce chimique qui conduit facilement aux RLO.

2 - 1 - 1 - L'état singulet de l'oxygène

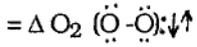
* un apport d'énergie (température, rayonnement gamma ou UV) fait passer l'oxygène de son état naturel initial, à un état singulet caractérisé par une durée de vie très courte (2 μseconde dans l'eau).

* l'oxygène peut être dans deux états singulets différents

soit les e- sont bien antiparallèles mais ne sont pas sur le même niveau d'Énergie



soit les e- sont antiparallèles et tournent sur le même niveau d'énergie



* l'oxygène singulet, très toxique, peut être produit sous l'effet d'un rayonnement UV et son piègeur biologique est le β carotène.

2 - 1 - 2 - Réduction de l'oxygène

L'oxygène peut être réduit pour donner l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$. Cet anion, lors d'étapes ultérieures de réduction, donne le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2

2 - 1 - 3 - Schéma

Sur le schéma suivant sont résumées les différentes étapes de réduction de l'oxygène. Le H_2O_2 formé conduit à l'anion hydroxyl OH^\cdot . Ce dernier est l'espèce radicalaire oxygénée la plus réactive.

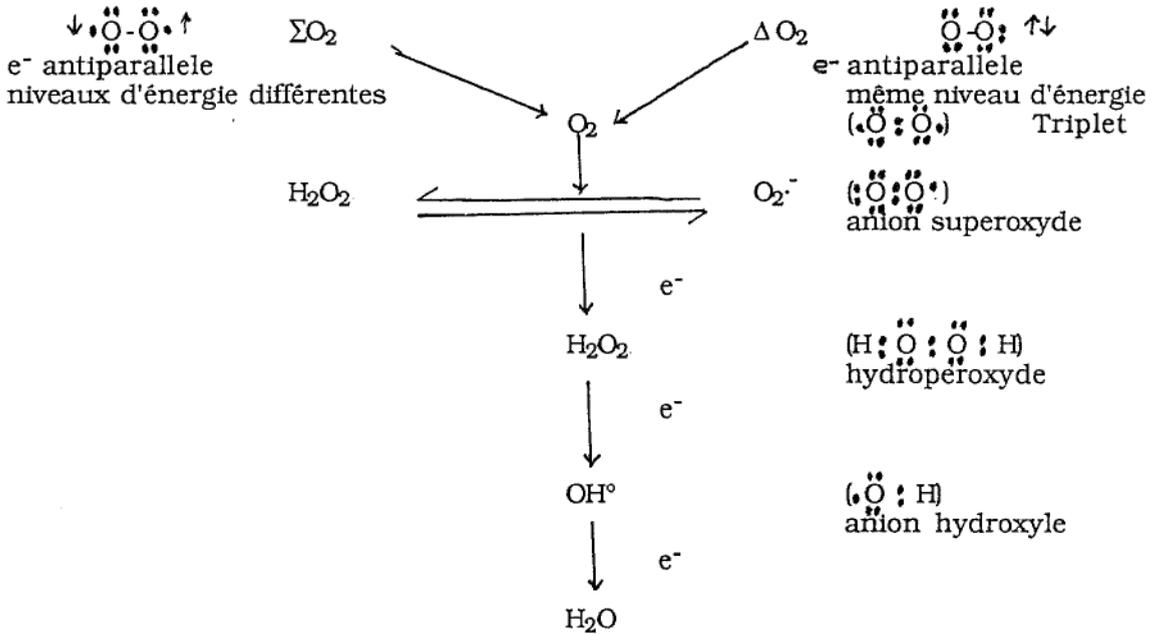


Schéma 1

2 - 2 - FORMATION DES RLO IN VIVO

Ces RLO sont formés dans certaines cellules spécialisées tels que les macrophages (89), les leucocytes polynucléaires(6), les monocytes(72) et les cellules endothéliales(121). (fig 1)

* La principale voie de formation dépend de l'enzyme présente dans la membrane plasmique, la NADPH OXYDASE qui utilise une coenzyme flavinique pour oxyder le NADPH en présence d'une importante quantité d'O₂.

On aboutit à la formation de l'ion superoxyde.



* L'ion superoxyde peut en milieu acide ou en présence d'une enzyme remarquable, la SOD, être générateur de H₂O₂.

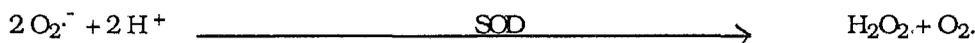
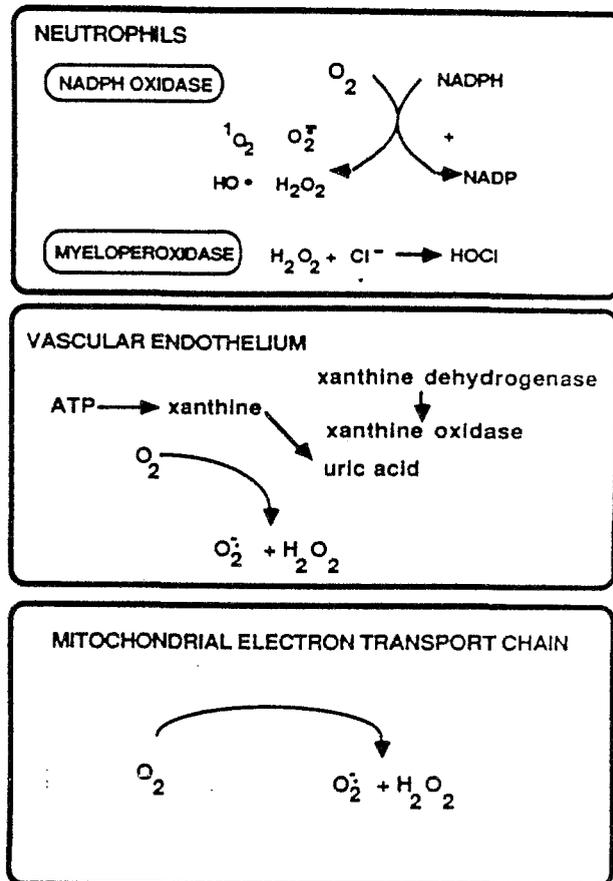


Fig 1. Différentes sources de Radicaux libres oxygénés et métabolites toxiques de l'oxygène.

NEUTROPHILES : l'enzyme NADPH oxydase de la membrane réduit l'oxygène en ion superoxyde (O₂^{·-}). Les métabolites oxygénés toxiques qui dérivent de l'O₂^{·-} sont le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'oxygène singulet (¹O₂) et le radical hydroxyl (OH[·]). L'enzyme myéloperoxydase catalyse la conversion de H₂O₂ en HOCl.

ENDOTHELIUM VASCULAIRE : lors d'ischémie, la xanthine deshydrogénase est convertie en xanthine oxydase et xanthine et hypoxanthine s'accumulent. Lors de la reperfusion, l'oxygène réagit avec le substrat et forme des anions superoxydes et H₂O₂.

CHAINE MITOCHONDRIALE TRANSPORTEUSE d'e⁻ : lors d'ischémie et reperfusion, la mitochondrie qui normalement produit de petites quantités de O₂^{·-} et de H₂O₂, synthétise des quantités importantes de dérivés toxiques de l'oxygène.



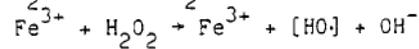
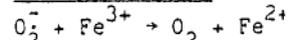
* Enfin en présence d'ions ferreux ou ferriques, il se forme des radicaux hydroxydes OH° (fig.2). Notons que ces OH° peuvent être également formés à partir d' O_3 (15).

Fig 2. La réaction d'HABER-WEISS

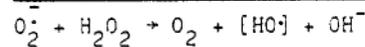
catalysée par les ions ferriques

Generation of $\text{HO}\cdot$

1) Fenton reaction



2) Fe catalysed Haber-Weiss reaction



2 - 2 - 1 - Production des RLO lors d'un métabolisme physiologique normal

Dans le tableau I figurent les principales sources de RLO produites sous l'effet de facteurs endogènes ou exogènes.

Nous développerons cette production dans 2 situations particulières : la respiration cellulaire et la phagocytose.

TABLEAU I - Différentes sources de radicaux superoxydes

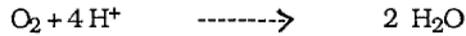
<i>1 - Réactions d'auto-oxydation</i>
Flavines (FADH ₂ , FMNH ₂) Quinones Composés aromatiques nitrés Mélanine Groupements thiols Tétrahydroptéridines
<i>2 - Réactions enzymatiques et protéines</i>
Aldéhyde oxydase Cytochrome P450 Ferrédoxine (P 430) Hémoglobine Indolamine dioxygénase NADH — Cytochrome b 5 réductase NADH — Cytochrome P 450 réductase Peroxydase Tryptophane dioxygénase Xanthine oxydase
<i>3 - Origines cellulaires</i>
Chaîne respiratoire mitochondriale et microsomale Photosystème des chloroplastes Leucocytes et macrophages lors de la phagocytose
<i>4 - Facteurs environnementaux</i>
Ultra-violets Ultrasons Rayons X Rayons γ Ions métalliques Médicaments

2 - 2 - 1 - 1 - Lors de la respiration cellulaire

La principale source d'Énergie de la cellule aerobie est la respiration cellulaire dans laquelle les trois nutriments principaux, glucides, protides, lipides sont oxydés par l'oxygène dans les réactions du cycle de KREBS.

Les électrons et hydrogènes provenant de ces oxydations finissent par être acceptées par l'O₂, ultime accepteur d'électron de la "chaîne respiratoire".

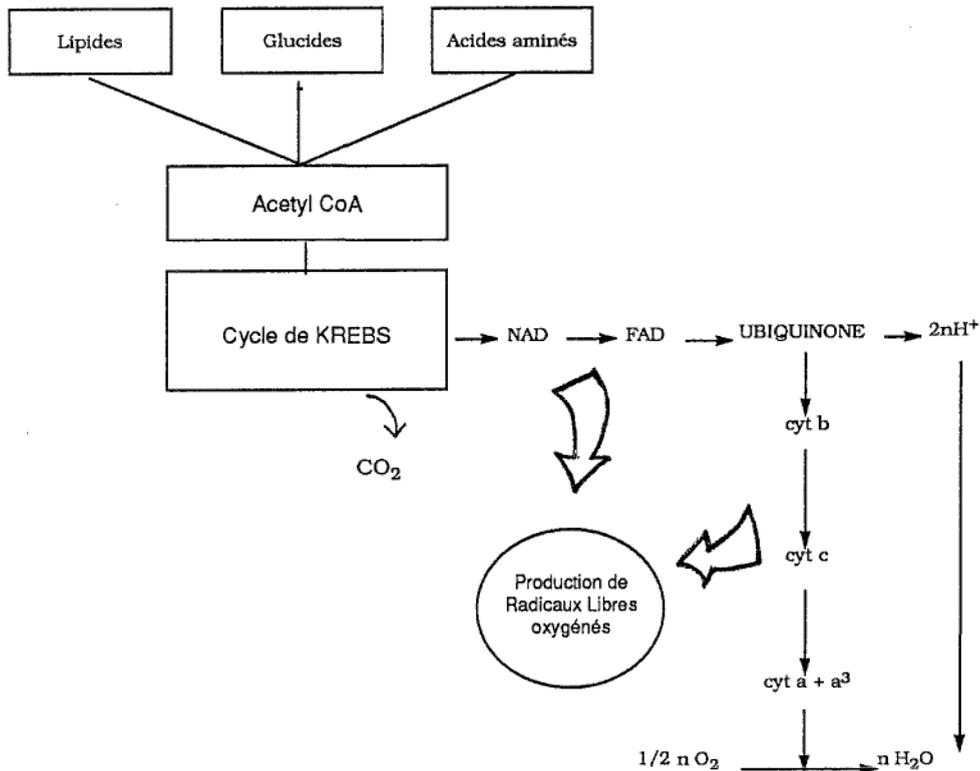
Cette dernière est composée de deux coenzymes NAD, FAD et de l'ubiquinone ou coenzyme Q qui libère deux H⁺ et deux électrons pour chaque oxydation. Elle est aussi composée d'une série de cytochromes (cyt. a, b, c et cyt a + a₃) capables de donner à l' O₂ les électrons qui lui sont nécessaires pour la réaction :



Toutefois, un certain nombre de molécules partiellement réduites sont produites au cours du métabollisme cellulaire normal.

Elles sont appelées Radicaux Libres Oxygénés (116). Le schéma suivant résume l'enchaînement des réactions :

Schéma 2.: la respiration cellulaire mitochondriale



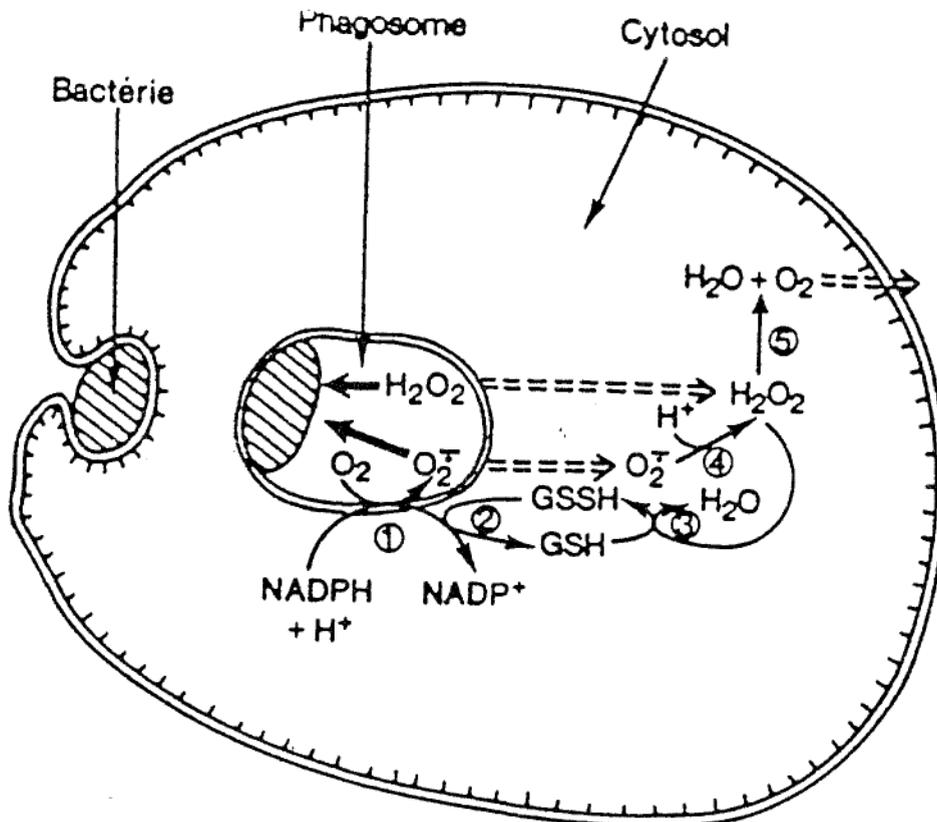
2 - 2 - 1 - 2 - Lors de la Phagocytose

Là, encore les RLO formés physiologiquement peuvent jouer un rôle bénéfique pour l'organisme.

Ils sont, en effet, sécrétés par les cellules phagocytaires dans le but de dégrader les substances étrangères anormalement présentes dans l'organisme. Aussi, lors de la dégradation du matériel phagocyté, les neutrophiles, monocytes et macrophages augmentent leur respiration cellulaire, accroissant ainsi leur production de RLO (116)(Fig. 3).

Toutefois, ces radicaux libres ne sont pas fabriqués uniquement à l'intérieur du phagosome, mais aussi à l'extérieur de la cellule lorsque les phagosomes rejoignent la membrane cellulaire.

Fig 3 : Formation des radicaux oxygène bactéricides dans le phagosome du polynucléaire et système de protection du cytosol



- ① NADPH-oxydase.
- ② Glutathion réductase.
- ③ Glutathion peroxydase.
- ④ Superoxyde dismutase.
- ⑤ Catalase.

- ⋯→ Diffusion.
- Réaction.
- ➡ Attaque.

2 - 2 - 2 - Production de RLO en Situation Pathologique

2 - 2 - 2 - 1 - Les RLO dans les pathologies humaines

Ce tableau rappelle les différentes affections dans lesquelles une augmentation de la peroxydation lipidique a été mesurée.

Parmi celles-ci, nous nous intéresserons plus particulièrement aux mécanismes impliqués dans l'étiologie des affections rencontrées chez l'Insuffisant rénal chronique (IRC).

TABLEAU D'après HOTZ, 1987 — Résumé des données de la littérature :
peroxydation lipidique et pathologie humaine.

Affections
Troubles vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> ● Accidents vasculaires cérébraux ● Angiopathie diabétique ou associée à une hyperlipémie ● Claudication intermittente ● Infarctus du myocarde
Troubles hématologiques : <ul style="list-style-type: none"> ● Anémie hémolytique du nouveau-né CIVD ● Maladies myéloprolifératives ● Anémie falciforme ● Thalassémie majeure
Troubles rhumatologiques : <ul style="list-style-type: none"> ● Arthroses et arthrites
Atteinte hépatique : <ul style="list-style-type: none"> ● Affections diverses ● Halothane ● CCl₄
Troubles neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> ● Lipofuscinose céréoïde neuronale ● Maladie de Duchenne ● Trisomie 21 ● Troubles éventuellement secondaires à une carence en vitamine E
Atteinte pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> ● Dysplasie broncho-pulmonaire ● Troubles pulmonaires lors d'oxygénothérapie ● Syndrome de détresse respiratoire
Autres affections : <ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte pancréatique ● Maladies graves avec traitement en salle de soins intensifs ● Toxémie gravidique ● Effets médicamenteux ● Surcharge en fer ● Alcoolisme ● Intoxication au paraquat ● Noyade ● Exposition au plomb ● Exposition à l'oxygène ● Exposition à l'ozone ● Réaction inflammatoire

2 - 2 - 2 - 2 - Phénomènes inflammatoires chroniques

Comme nous venons de le voir, leucocytes, monocytes, macrophages sont producteurs de RLO. Or dans tout processus inflammatoire, les cellules phagocytaires migrent sur le lieu de l'inflammation. Ce chimiotachisme est stimulé par le H.E.T.E produit à partir des phospholipides membranaires, activé par les RLO.

Il s'effectue donc une augmentation de production de RLO en ce lieu particulièrement mal pourvu en systèmes de défense, d'où la chronisation de certains états inflammatoires articulaires.

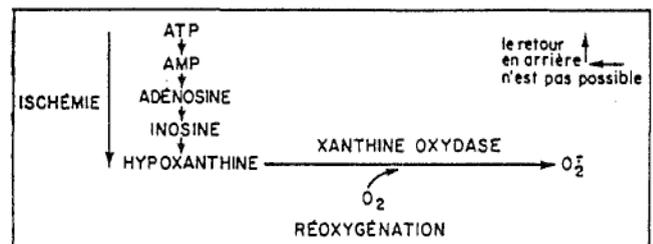
Ce phénomène nous aidera à éclaircir les interrelations entre l'Hémodialyse de l'IRC et les pathologies rhumatismales qui apparaissent chez cette population de patients.

2 - 2 - 2 - 3 - Ischémie

Dans certains cas, il se forme donc des RLO en quantité anormale, en des endroits de l'organisme précis, comme nous venons de le voir dans le cas de l'inflammation. La production de RLO peut atteindre également une intensité pathologique, lors d'anoxies surtout si elle alterne avec des périodes de normoxie.

Certaines enzymes qui normalement ne produisent pas d'ion superoxyde, se mettent à en fabriquer dans ces conditions. Citons par exemple, la xanthine Oxydase dont le rôle principal est de transformer l'hypoxanthine en xanthine (fig. 4).

Fig 4. Production de l'anion radical superoxyde à partir de la xanthine oxydase



Ischémie : Dégradation de l'ATP : les pompes cellulaires ne peuvent plus fonctionner, car elles sont ATP-dépendantes, et il y a accumulation de Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule. La Protéase Ca^{2+} -dépendante transforme la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase.

Lors de la reperfusion il y a entrée d' O_2 dans la cellule, qui permettra à l'enzyme la dégradation de l'hypoxanthine mais couplée à la production de O_2^- .

2 - 2 - 2 - 4 - Métabolisme hépatique, musculaire ou rénal de xénobiotiques

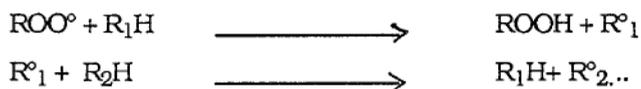
Un certain nombre de xénobiotiques (médicaments tels que le paraquat, le CCl_4 par exemple) provoquent l'apparition massive de RLO.

La toxicité de nombreux médicaments métabolisés par le foie est due à l'apparition de métabolites oxygénés provenant de l'action du cytochrome P450. Certains peuvent être des RLO et entraîner une peroxydation lipidique (isoniazide, éthanol). D'autres, tels que les anticancéreux, surtout les anthracyclines, agissent de façon identique, après une activation préalable par un cycle d'oxydo-réduction au niveau du reticulum endoplasmique, des mitochondries ou du noyau.

3 - LA CIBLE DES RADICAUX LIBRES ET LES DEGATS ENGENDRES

La grande réactivité des RLO, entraîne le déclenchement de réaction en chaîne (93) avec propagation et amplification de phénomènes radicalaires :

Exemple du radical peroxyde :



3 - 1 - LES LIPIDES MEMBRANAIRES

La membrane est la cible des RLO la mieux étudiée (fig 1).

Leur dégradation peut dénaturer la cellule, pouvant entraîner leur lyse. On parle dans ce cas de peroxydation lipidique. (voir fig. 5, 6, 7).

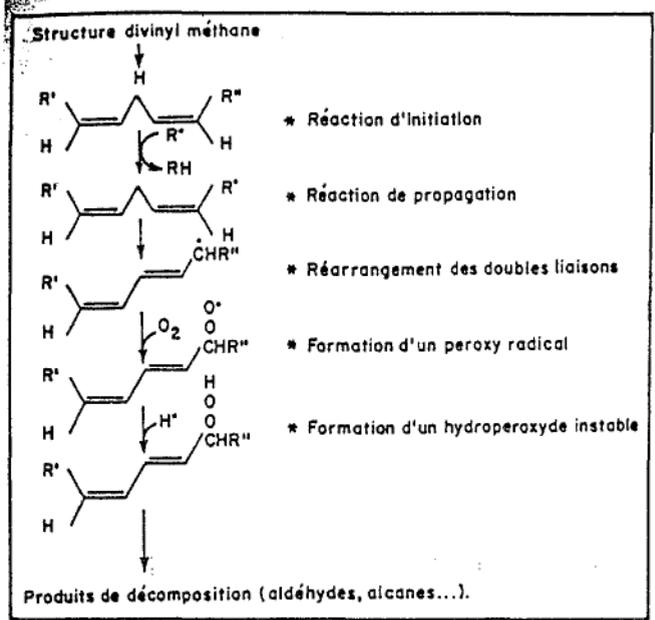


Fig 6: Peroxydation des acides gras polyinsaturés.

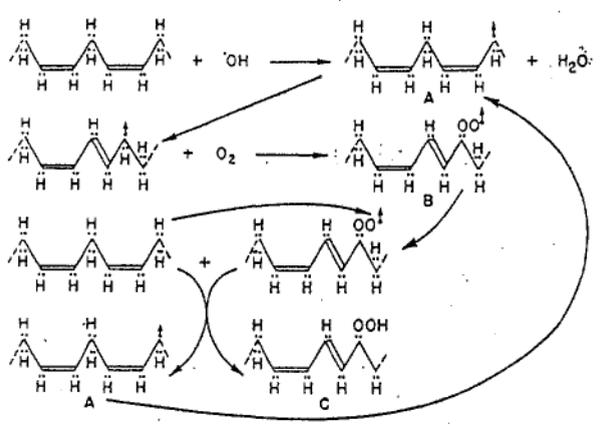


Fig 5 : Cycle d'autoxydation lipidique. Un acide gras polyinsaturé, dont nous ne voyons qu'une partie de la chaîne carbonée, est transformé en radical lipidique (stade A), par arrachement d'un H : initiation. Après un remaniement de la position de doubles liaisons, le radical lipidique s'unit à une molécule d'oxygène pour former le radical peroxy (stade B). Celui-ci est en mesure d'arracher un H à une nouvelle molécule intacte d'acide gras polyinsaturé, lequel devient à son tour un radical (stade A) tandis que le radical peroxy devient un hydroperoxyde lipidique (stade C). Les flèches représentent les spins électroniques des électrons célibataires.

Fig 7 :

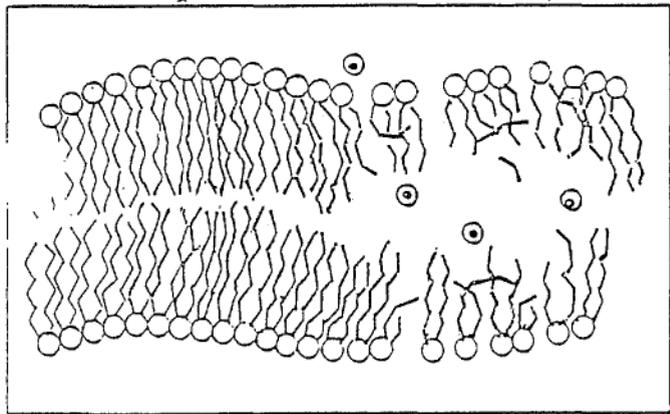


Schéma montrant "l'attaque" d'une membrane par des espèces radicalaires et sa désagrégation en "démaillage de tricot".

Les AG polyinsaturés sont des cibles privilégiées pour les RLO, surtout le radical hydroxyl. Il attaque l'AG, en lui arrachant un H° en donnant de l'eau. (27)

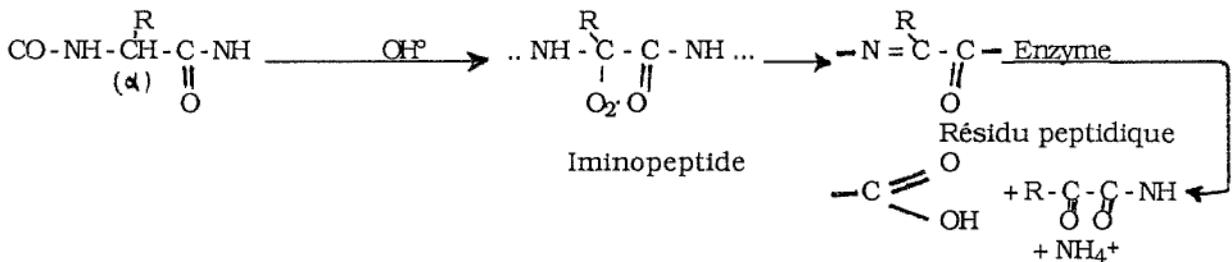
Conséquence de cette peroxydation lipidique :

- la membrane perd sa souplesse, car celle-ci est liée à la double liaison en CIS des AG qui deviennent trans.
- démaillage des membranes cellulaires (fig. 7), car il y a attaque en un point de la bicouche membranaire et ensuite propagation. Ce démaillage modifie le flux ionique qui s'effectue normalement à travers la membrane. On constate donc une entrée d'ions Ca^{2+} accrue et une mise en action des protéase Ca^{2+} -dépendante (cf phénomène ischémie).
- lors de la décomposition d'oxy-radicaux, il y a production d'acide, d'alcool gras, d'aldehyde et de MDA agents toxiques par eux-mêmes car ils réagissent avec les protéines. Ces derniers sont dosables en biologie, et constituent un marqueur de la peroxydation lipidique.

3 - 2 - LES PROTEINES

L'action des RLO porte également sur certaines protéines qui sont clivées par des mécanismes encore mal connus et qui se traduit par une modification de la structure quaternaire de la molécule.

Le radical hydroxyl attaque les chaînes peptidiques sur un C α pour donner un intermédiaire radicalaire qui se décompose en un iminopeptide. Cet iminopeptide représente une cible privilégiée pour les enzymes de destruction.



La complexation des iminopeptides avec des lipides attaqués également par les RLO, conduit à la formation d'un complexe dans la cellule : la lipofuschine, et qui entre dans divers processus pathologiques tels que la lipofuschinose, la maladie d'Alzheimer. L'amyloïdose de l'IRC pourrait être liée à ce mécanisme.

Certains auteurs ont étudié plus précisément l'action des RLO sur le collagène :

Les ions superoxydes sont capables de dégrader les fibrilles de la plupart des types de collagène, effet qui s'ajoute à celui des collagenases au cours de la phase dégénérative de l'inflammation (15). Ainsi dénaturées, les fibrilles ne pourront plus se polymériser normalement pour assurer solidification du collagène (53).

C'est ce qui se passe dans le liquide synovial où les $O_2^{\cdot-}$, produits par les polynucléaires dégradent non seulement ces protéoglycanes dérivés du cartilage, mais aussi l'acide hyaluronique, aboutissant ainsi à de nombreux états arthritiques (52).

Il y a de plus oxydation du groupe sulfhydryle, fonction souvent rencontrée dans les structures protéiques cellulaires : il existe à l'intérieur de la cellule, de nombreuses enzymes comportant un groupement sulfhydryle, et qui pour être actives doivent garder le groupement -SH réduit.

Les RLO présentent donc un danger pour toutes les activités enzymatiques puisqu'ils oxydent ce groupement -SH. (137)

L'atteinte des groupements sulfhydryles altère également l'intégrité des membranes .

3 - 3 - LES CASSURES CHROMOSOMIQUES

Elles s'effectuent dans certaines conditions sous l'action de l'anion superoxyde.

Cette dénaturation a des conséquences dramatiques sur la multiplication cellulaire et la transmission du message génétique.

4 - METABOLISME DES RLO ET MOYENS DE DEFENSE NATURELS CONTRE LES RLO

Divers arguments soutiennent l'hypothèse que les RLO se forment sans cesse au sein du tissu vivant en quantité variable selon les conditions physiopathologiques. Quels moyens de protection endogènes possèdent les cellules vivantes pour lutter contre ces agressions.

Quels facteurs exogènes peut-on leur apporter ?

4 - 1 - MOYEN DE DEFENSE ENDOGENE DE NATURE ENZYMATIQUE

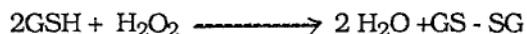
- * Le premier moyen de défense naturel, est constitué par la SUPEROXYDE DISMUTASE (ou SOD), enzyme qui multiplie par 10^3 , la vitesse de dismutation de l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (fig. 8). Ceci diminue la production du radical hydroxyl à partir de l'anion superoxyde par la réaction de FENTON.
- * Deux types de SOD sont pour l'instant connues. L'une localisée dans les mitochondries est une métalloprotéine à Manganèse, l'autre localisée dans le cytosol est une métalloprotéine à Cuivre et à Zinc. Le Cu, lui, est indispensable pour l'expression de l'activité de l'enzyme, quant au Zn, il joue un rôle essentiellement conformationnel. Nous verrons plus loin, les résultats encourageants que présente l'utilisation de la SOD dans la thérapeutique antiradicalaire.
- * La CATALASE, enzyme localisée dans le péroxysome, détruit le peroxyde d'hydrogène selon la réaction :



empêchant ainsi celui-ci de participer à la réaction de FENTON productrice du radical dangereux : le radical hydroxyl



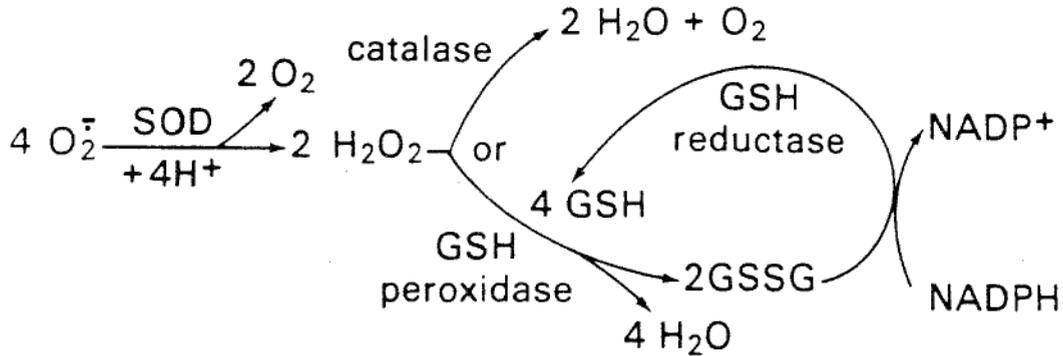
- * Une autre enzyme, la GLUTATHION PEROXYDASE (GPX), concourt à la destruction du H_2O_2 cellulaire. Il s'agit d'une enzyme à Selenium. Elle est contenue dans le cytoplasme cellulaire. La GPX nécessite un donneur d'hydrogène, le glutathion (GSH) réduit, et agit selon la réaction :



Deux acides aminés entrant dans la synthèse du GSH, doivent être fournis à l'organisme par l'alimentation : il s'agit de la méthionine et de la cystéine.

Si malgré l'action de ces enzymes, le radical OH^\bullet est produit et déclenche un cycle d'autoxydation, la GPX entre à nouveau en action pour limiter la propagation des réactions radicalaires (fig. 8).

Fig 8 : les enzymes antioxydantes . Elles sont au nombre de trois et constituent le moyen de défense intracellulaire contre les radicaux libres. La SOD catalyse la dismutation de l'ion superoxyde, la catalase la conversion du peroxyde d'hydrogène en H₂O et O₂ ; tandis que la GSH peroxydase transfère les électrons du GSH pour réduire les peroxydes en eau. Le glutathion oxydé (GSSG) est réduit en GSH par la glutathion réductase utilisant la NADPH.



Par un mécanisme identique à celui de la destruction de H₂O₂, la GPX peut en effet réduire les hydroperoxydes organiques ROOH en acides gras hydroxydes ROH, selon l'équation :



4 - 2 - MOYEN DE DEFENSE ENDOGENE NON ENZYMATIQUE

4 - 2 - 1 - Les Vitamines

Toute substance capable de piéger le radical OH[°], possède un rôle bénéfique pour la cellule .

Pour être un bon piégeur, il faut :

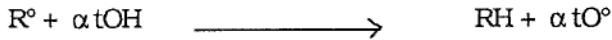
- que la substance donne après réaction avec le radical, un produit non radicalaire.
- que la réaction entre le piégeur et le RL soit plus rapide que la réaction entre le RL et le substrat à protéger.

Parmi les bons piégeurs d'OH[°], citons : les flavonoïdes comme la quercétine ou la rutine (qui confèrent à l'extrait de ginkgo des propriétés thérapeutiques dans ce domaine), l' α -tocophérol, le mannitol et les anthocyanidines.

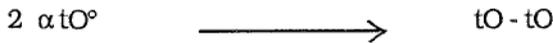
Notons que l' α -tocophérol par sa liposolubilité s'intègre dans la membrane phospholipidique et joue son rôle de piégeur à l'endroit même du site d'agression.

Par ailleurs, l' α -tocophérol empêchera un radical R° , de réagir avec l'oxygène pour donner le radical peroxy.

$R-OO^\circ$, en lui cédant son hydrogène avant que R° n'ait eu le temps de réagir avec O_2 .



L' αtO° se dimérisera, ou retrouvera sa forme réduite grâce au pouvoir réducteur de la vitamine C.

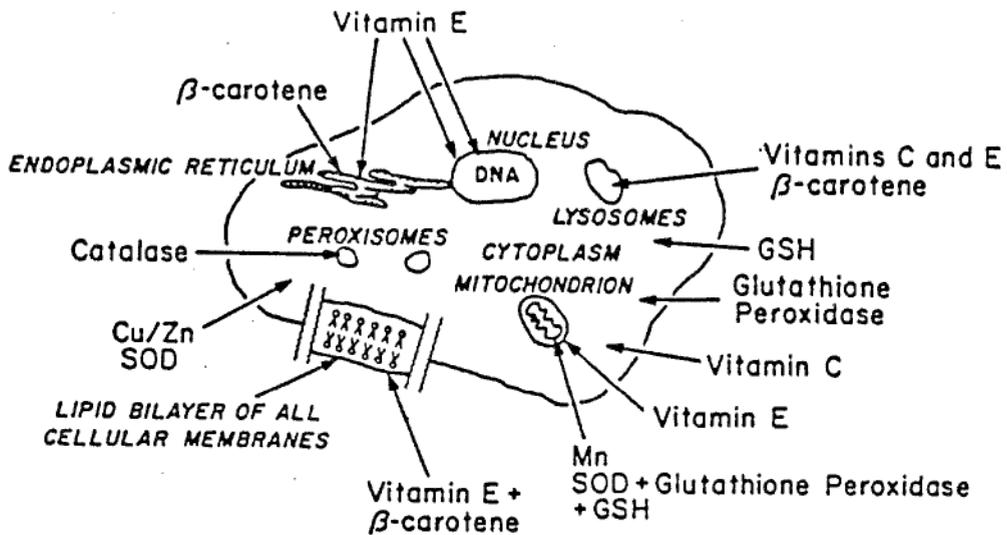


ou



Quant à la provitamine A ou β carotène, elle présente une bonne liposolubilité, et demeure un des rares piègeurs de l'oxygène singulet (fig. 9).

Fig 9 : Agents antioxydants protecteurs de la cellule



Un arsenal complexe d'agents protecteurs (fig.5) doit donc être présent dans toutes les cellules pour faire face au danger que présentent les RLO perpétuellement produits, tandis que le milieu extracellulaire demeure lui, peu protégé. Pour cela, l'équilibre nutritionnel est essentiel par l'apport de facteurs tels que, le α -tocophérol, certains acides aminés.

Il existe des circonstances pathologiques où les moyens de défense naturels sont débordés par l'attaque de radicaux libres. Il apparaît alors des dégâts tissulaires.

Chez l'I.R.C. hémodialysé, ce statut nutritionnel est perturbé.

Il s'ensuit une diminution des moyens de défense alors que leur organisme, par le traitement que constitue la dialyse extracorporelle, est soumis à une augmentation du stress oxydant.

4 - 3 - LES METALLOTHIONEINES ET LE ZINC

Dans le métabolisme des oligo-éléments, notamment celui du zinc, une classe de protéines de bas poids moléculaire (6500), appelée métallothionéine,

- régule l'absorption du zinc au niveau intestinal,
- assure son stockage hépatique,
- achemine le métal vers les enzymes qui l'utilisent.

Sa forte teneur en Cysteine (presque 50 %) dont sa richesse en fonction thiol forme surtout avec le zinc, mais aussi avec le Cadmium le Fer, le Hg, des liaisons. Le Taux de ces oligo-éléments est ainsi maintenu constant.

Leur synthèse ubiquitaire est corrélée avec l'administration orale ou parentérale de zinc, d'où l'intérêt d'une supplémentation chez des patients déplétés (ex : les hémodialysés) (2).

Les métallothionéines ont montré, in vitro, des propriétés "scavangers" sur les radicaux OH° et O_2^- , grâce à leur fonction thiol qui libèrent le métal et se retrouvent oxydées (131).

Notons que cette oxydation est réversible et qu'elle confère à la métallothionéine des propriétés antioxydantes puisqu'elle détourne les RLO de leur cible dans la lipopéroxydation membranaire (130)...

II - OLIGO-ELEMENTS (O.E.) ET
RADICAUX LIBRE OXYGENES
(R.L.O.) - SYSTEME ANTIOXYDANT
CHEZ L'HEMODIALYSE

1 - MODIFICATION DES STATUTS CHEZ L'HEMODIALYSE

1 - 1 - LES OE CHEZ L'HEMODIALYSE

Divers travaux rapportent de profondes perturbations du statut en oligoélément chez l'IRC qu'il soit ou non dialysé (34) (33) (24) (119) (29) (120).

Il en ressort les constatations suivantes.

Zn : le taux du Zn sérique est diminué chez IRC (17)

La pharmacocinétique de cet OE est accélérée chez l'IRC et son excretion fecale augmentée (46).

FAVIER et Coll. ont effectivement pu montrer une diminution du Zn sérique chez l'ensemble des hémodialysés (120) (17).

Se : les taux plasmatiques en selenium se sont avérés également significativement abaissés chez l'IRC (17) (34) (29) (73) ; toutefois Danielson a détecté une hypersélénémie chez l'IRC non dialysé (24). L'importance de la fuite de Se lors de séances de dialyse semblerait évidente.

Cu et Mn : bien que les taux restent inchangés dans l'insuffisance rénale, une légère augmentation de lacuprémie a été rapportée à plusieurs reprises (120) (24).

Une entrée en compétition du Cu et du Zn au niveau des sites d'absorption entériques expliquerait ces perturbations de statut.

Fe : la chute du Fe sérique et la diminution de sécrétion d'erythropoïétine sont responsables d'anémies fréquemment rencontrées chez les hémodialysés.

La déperdition martiale régulière estimée à 1 à 2 grammes par an, nécessite alors un apport supplémentaire en Fer (6) ou des polytransfusions.

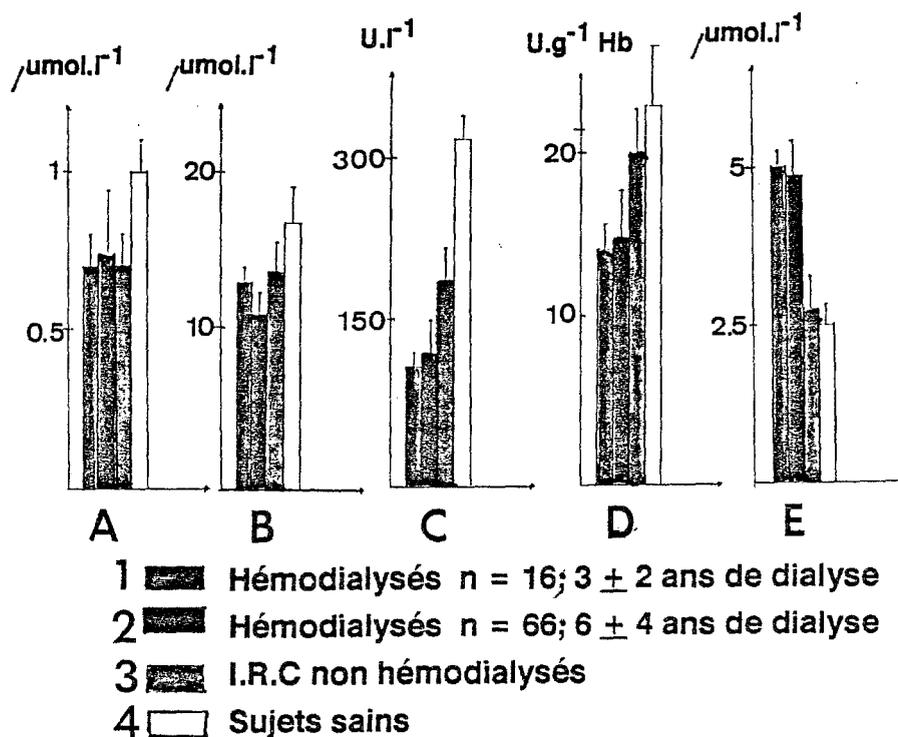
Ce traitement compensateur aboutit à une surcharge iatrogène (50) estimée par le dosage de la ferritine chez les patients (6 bis).

1 - 2 - LES ENZYMES ANTIOXYDANTS

GPX : DUBOIS(33) et BONNEFOND (121) ont démontré la baisse de l'activité de la GPX chez l'hémodialysé.

La diminution de l'activité de la GPX intraérythrocytaire s'explique par l'hyposélénémie observée chez les patients (119) (82). Ceci confirme la dépendance de synthèse de la GPX tissulaire avec l'apport de Se (planche 1).

Planche 1



DIALYSE - STATUT EN OLIGOELEMENTS ET LIPIDOPEROXYDATION

A = Se plasmaticque
C = Se GPX

B = Zn plasmaticque
D = Se GPX érythrocytaire E = MDA plasmaticque

Par ailleurs, une toxine liée à la sérumalbumine, inhiberait l'activité de la GPX plasmatique (92).

SOD : bien que sa synthèse soit indépendante de la concentration en O.E, Zn et Cu sont nécessaires à l'activité de cette enzyme antioxydante, le Zn assure sa structure conformationnelle, le Cu, inclus dans des groupements prosthétiques de la molécule, son activité enzymatique. L'hypo-zincémie s'accompagnera donc d'une diminution de l'activité de la SOD au même titre qu'une hyperalbuminémie (78).

Par ailleurs, un excès de RLO peut inhiber cette enzyme.

LA CATALASE : son activité a été dosée dans le GR (119).

C'est le seul antioxydant que l'on trouve augmenté chez l'hémodialysé, sans que l'on puisse expliciter ce phénomène.

1 - 3 - LES RADICAUX - LIBRES CHEZ L'HEMODIALYSE

La formation de RLO est nettement augmentée chez l'hémodialysé. Ceci a été mis en évidence par la mesure de marqueurs de la péroxydation lipidique (MDA, DC ...).

D'autre part, AMPARO MIGUEL et ses Coll. ont montré une susceptibilité accrue à l'attaque des RLO, lors d'insuffisance rénale chronique (106).

De nombreux facteurs sont susceptibles d'expliquer cette hyperproduction de RLO.

2 - FACTEURS RESPONSABLES DE LA MODIFICATION DES STATUTS EN O.E. ET RLO CHEZ L'IRC HEMODIALYSE

2 - 1 - FACTEURS BIOLOGIQUES

2 - 1 - 1 - Les régimes alimentaires

L'hypo-zincémie comme l'hyposélénémie pourraient, d'autre part, être imputables à la restriction protéique du régime alimentaire des IRC (55). En effet, le Se se complexe avec la Cystéine et la méthionine, acides aminés rencontrés en quantité insuffisante dans l'alimentation ; le sélénium non complexé fuit alors dans le bain de dialyse (29). Une baisse

de l'appétit souvent rencontrée chez ces patients peut, par ailleurs, entretenir une baisse des statuts en OE. L'hypo-zincémie va de plus aggraver cette anorexie.

2 - 1 - 2 - Les causes de Surcharge Martiale chez l'Hémodialysé

Le traitement de l'anémie de l'HD aboutit à une surcharge martiale pouvant conduire à l'hémossidérose (26). Les étiologies multiples de déficit en Fer (104) sont résumées dans le tableau ci-dessous.

NEPHROPATHIE ET REGIME	HEMODIALYSE	MEDICAMENTS
Diminution de l'apport en Fer de l'hémoglobine de la viande	Perte de sang dans l'hémodialyseur (2,5 à 7,5 ml par séance)	Les antiacides (utilisés de façon routinière)
Diminution de l'apport de Aa facilitant l'absorption du Fer	+	les sels de phosphate et de carbonate complexe le Fer dans le milieu initial
Diminution de l'absorption intestinale du Fer par complexation avec les phosphoprotéines des oeufs ingérés	Prélèvements fréquents pour analyse sur le sang du patient	- la modification du pH du du tube digestif diminue l'absorption du Fer
Diminution de sécrétion d'Erythropoïétine rénale	↓ (utilité des micro méthodes)	

Un certain nombre de transfusions sanguines pallient cette anémie.

Le Fer s'accumule sous forme de Ferritine, le rôle régulateur de la barrière intestinale sur l'absorption du Fer est alors court-circuitée.

Or des travaux ont montré que l'ion superoxyde libère le Fer de sa forme de stockage (13) ; ainsi il catalyse la réaction de FENTON productrice d'espèces radicalaires très réactives qui à leur tour occasionneront des dégâts articulaires et tissulaires chez l'hémodialysé (107) (11). C'est pourquoi, des chelateurs du Fer, tels que la desferrioxamine B sont largement utilisés afin d'aider l'excrétion de cet OE en excès.

2 - 2 - LES FACTEURS LIES À LA DIALYSE

2 - 2 - 1 - Les membranes de dialyse

La mise en contact du sang avec les membranes utilisées en hémodialyse entraîne d'importantes modifications humorales et cellulaires, qui se manifestent durant la première heure de dialyse, et que l'on regroupe sous le terme de bioincompatibilité des membranes.

Ces perturbations sont des facteurs étiologiques importants dans l'apparition d'arthropathies et de complications inflammatoires observées chez l'hémodialysé au long cours. Quels sont-ils ?

L'activation de la voie alterne du complément (76) (95) (48)

Au cours de l'activation de la voie alterne du complément par certaines membranes de dialyse, des anaphylotoxines C_{3a} et C_{5a} . Celles-ci favorisent le chimiotactisme des macrophages et P.N. vers une zone inflammatoire et stimulent leur production de RLO

La stimulation de la voie alterne a lieu avec des membranes type cuprophane et augmente avec la surface de celles-ci.

L'activation des polynucléaires (P.N.) et monocyte au contact des membranes (planche 2) (voir page suivante)

Les principales fonctions des P.N. (chimiotactisme et phagocytose) ainsi que leur production de peroxyde d'hydrogène diminués chez l'urémique, sont rétablies après hémodialyse. HIRABAYASHI explique ces modifications par la présence d'agents sériques ou plasmatiques chez l'IRC, bloquant le métabolisme oxydatif des P.N. Cet agent bloquant pourrait être dialysable (65). Le passage de ces cellules dans les circuits extracorporels activent considérablement leur production de radicaux libres (28).

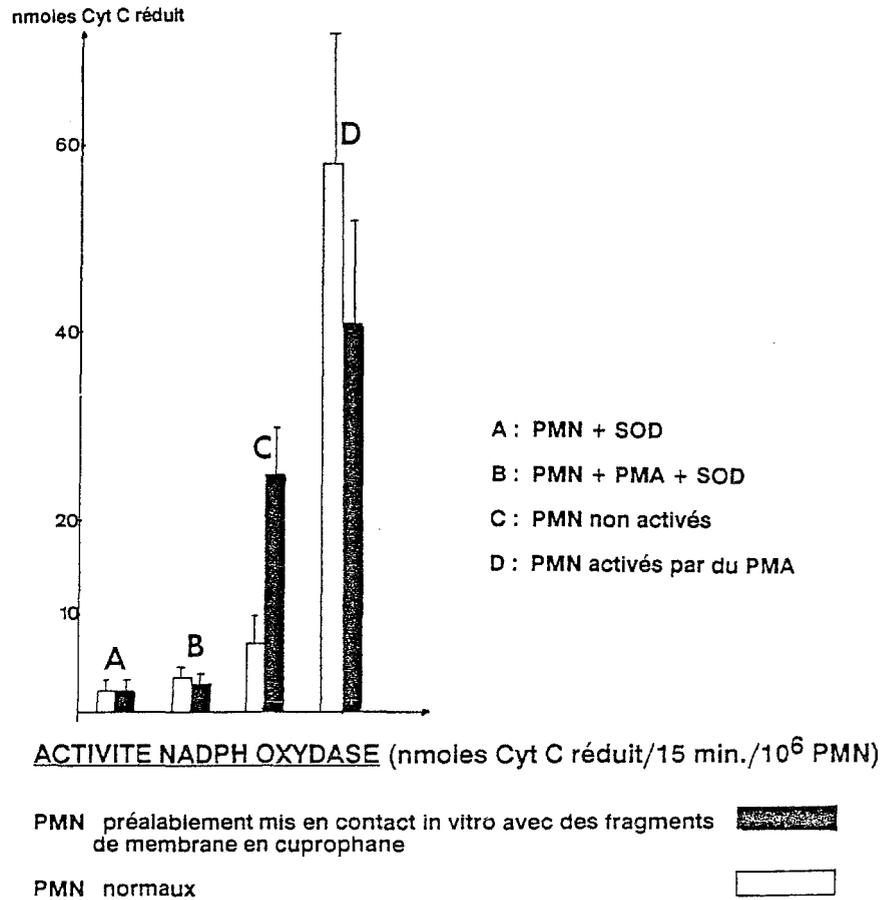
Ainsi leur production d'espèces radicalaires, lorsqu'on les stimule est significativement abaissée par rapport à leur production en début de séance (98).

Production d'interleukine (Il-1) à l'interface de la membrane

L'utilisation de membrane cuprophane ou cellulosique et d'un dialysat non stérile renfermant des endotoxines, induisent la production d'Il-1 par les mastocytes en contact avec la membrane de dialyse (123) (59). Les membranes type synthétique n'ont pas cet inconvénient (64).

Ce polypeptide (Il-1) ainsi produit est impliqué dans l'inflammation locale, dans la stimulation du catabolisme de l'os et du cartilage (123).

Planche 2



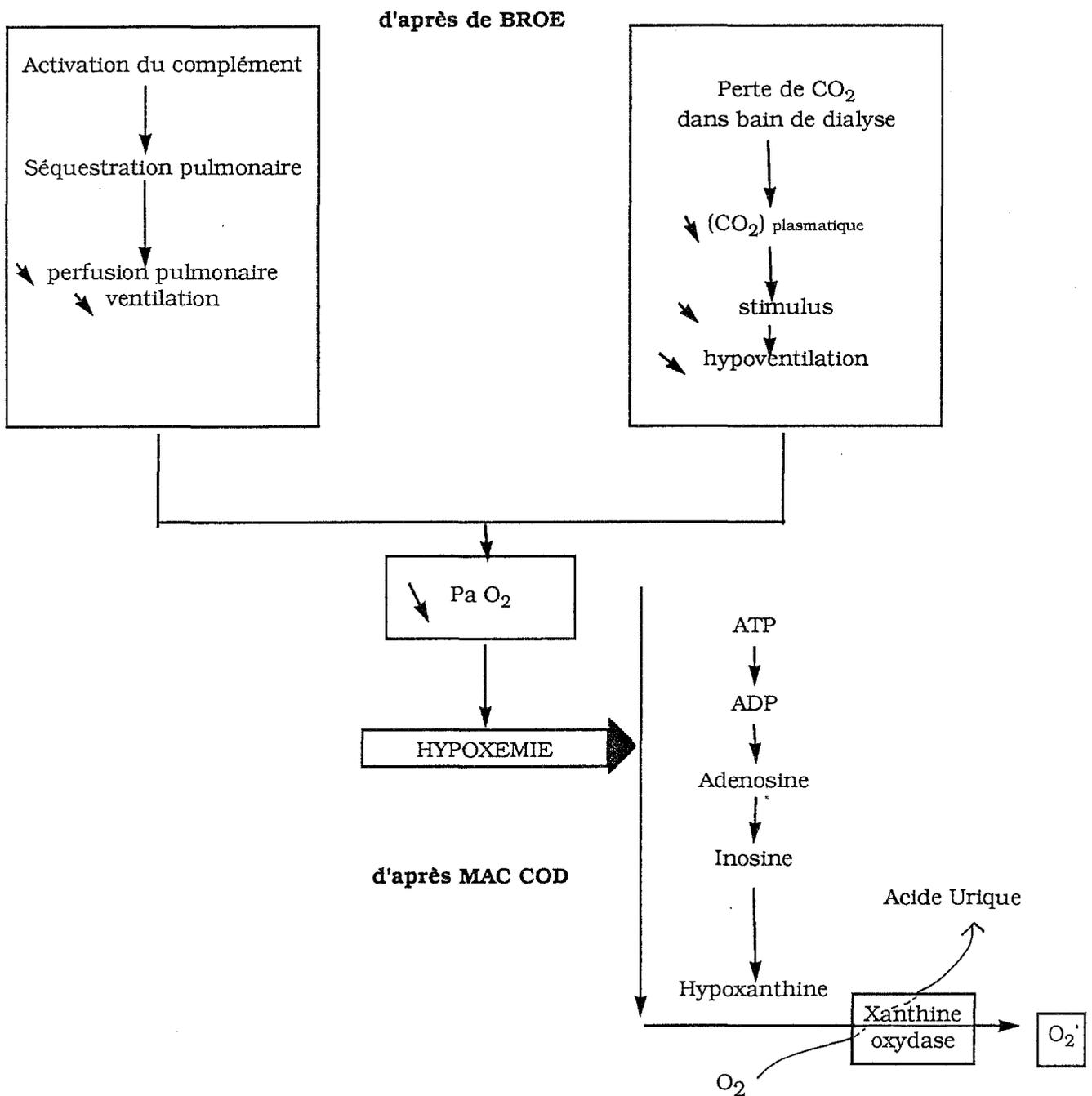
2 - 2 - 2 - L'hypoxémie observée lors de l'hémodialyse source de production de RLO (44)

Une baisse de la PaO₂ pouvant atteindre 17% se produit chez le patient, dès la 10^e minute de dialyse, lors d'utilisation de membranes cuprophane. Une séquestration de leucocytes dans les poumons peut expliquer la leucopénie observée en début de séance et la formation d'œdème pulmonaire, qui constituent alors une entrave aux échanges gazeux alvéolaires (51).

La seconde raison invoquée dans ce phénomène d'hypoxie, est la fuite de CO₂ dans le bain de dialyse, ce qui entraîne une baisse de la fréquence respiratoire donc de la PaO₂ (30).

Or, comme nous l'avons vu dans les généralités, les cellules soumises à une ischémie transitoire, sont productrices de radicaux libres oxygénés, sous l'effet de la xanthine oxydase intra-cytoplasmique.

On peut ainsi prolonger le schéma d'hypoxie proposé par DE BROE (26) par celui de Mac Cord.



2 - 2 - 3 - La stérilisation des membranes de dialyse à l'Oxyde d'Ethylène :

Tous les paramètres de ce mode de stérilisation ne sont pas toujours bien maîtrisés. Ainsi l'utilisation d'Oxyde d'Ethylène, technique nouvelle en pleine maturation technologique, outre les risques allergiques qu'elle peut entraîner, dénature les protéines enzymatiques par une réaction d'aluylation (25).

La chute des enzymes antioxydants chez l'hémodialysé, serait-elle le fait de l'utilisation d'Oxyde d'Ethylène pour la stérilisation de leur membrane ?

3 - INFLUENCE DES TRAITEMENTS INTERCURRENTS

Les statuts en O.E. chez les hémodialysés peuvent être également perturbés par la prise concomitante de médicaments traitant une maladie aigüe (antibiotiques, sulfamides) ou chronique (antiulcéreux, antiinflammatoires, digitaliques).

La membrane de dialyse n'est pas toujours capable de les filtrer, pouvant faire courir au patient des risques de thésaurisose ou d'accumulation du médicament.

Nous allons ici nous intéresser aux conséquences de certains traitements sur les statuts en Fer et Zn.

Biodisponibilité du Fer et prise d'antiacide (104)

un pH gastrique acide est nécessaire pour que le Fer d'origine alimentaire, passe sous forme oxydée (Fe^{3+}). Dans cet état, il forme des complexes solubles, durant son transit jusqu'au duodenum. A cet endroit, le Fer repasse à sa forme réduite (Fe^{2+}) pour être absorbé par la muqueuse intestinale.

la prise d'anti-acide per os, augmente le pH de l'estomac et diminue la fraction soluble de Fer susceptible d'être absorbée au niveau duodénal.

D'autre part, les anti-acides, type phosphate d'Aluminium, en chélatant le Fer dans la lumière intestinale, entravent l'absorption de cet OE chez l'hémodialysé. Notons de plus qu'une incidence élevée de trouble de la sécrétion gastrique relevée parmi les IRC, impose le choix d'un topique adéquat (104).

Ceci explique la prescription préférentielle de pansements gastriques à base d'hydroxyde d'aluminium (MAALOX® GELOX®) à l'instar des phosphates d'aluminium (PHOSPHALUGEL®) qui ne sont jamais prescrits.

Biodisponibilité du Zn et utilisation d'Al(OH)₂chez l'hémodialysé

Au chapitre "Régime" du petit manuel de l'hémodialyse, nous lisons :

"Le phosphore est mal épuré au cours de séances d'hémodialyse, ainsi on vous prescrit, souvent en même temps que le repas, de prendre des sels d'Aluminium qui captent le phosphore de l'alimentation ..." (p. 87 du manuel d'HD).

Or GREKAS, par ces récents travaux (54) a mis en évidence l'interaction entre l'absorption concomitante intestinale du Zn et celle de l'Aluminium. La prise de Al(OH)₂ entraîne chez l'IRC une diminution d'absorption intestinale du Zn (dosage effectué indépendamment de toute dialyse afin d'éviter les interférences dues à l'effet de la dialyse). Cette interaction constatée par Grekas, prend un caractère important, lorsqu'on considère l'utilisation l'Al(OH)₂ comme routinière par les patients, afin de piéger leurs phosphates qui ne sont pas épurés lors de l'hémodialyse. (Schéma 4).

La figure 1 résume les hypothèses pouvant expliquer les perturbations constatées chez l'HD. Dans ce tableau, non exhaustif, chaque flèche exprimant une relation de cause à effet, a une valeur hypothétique.

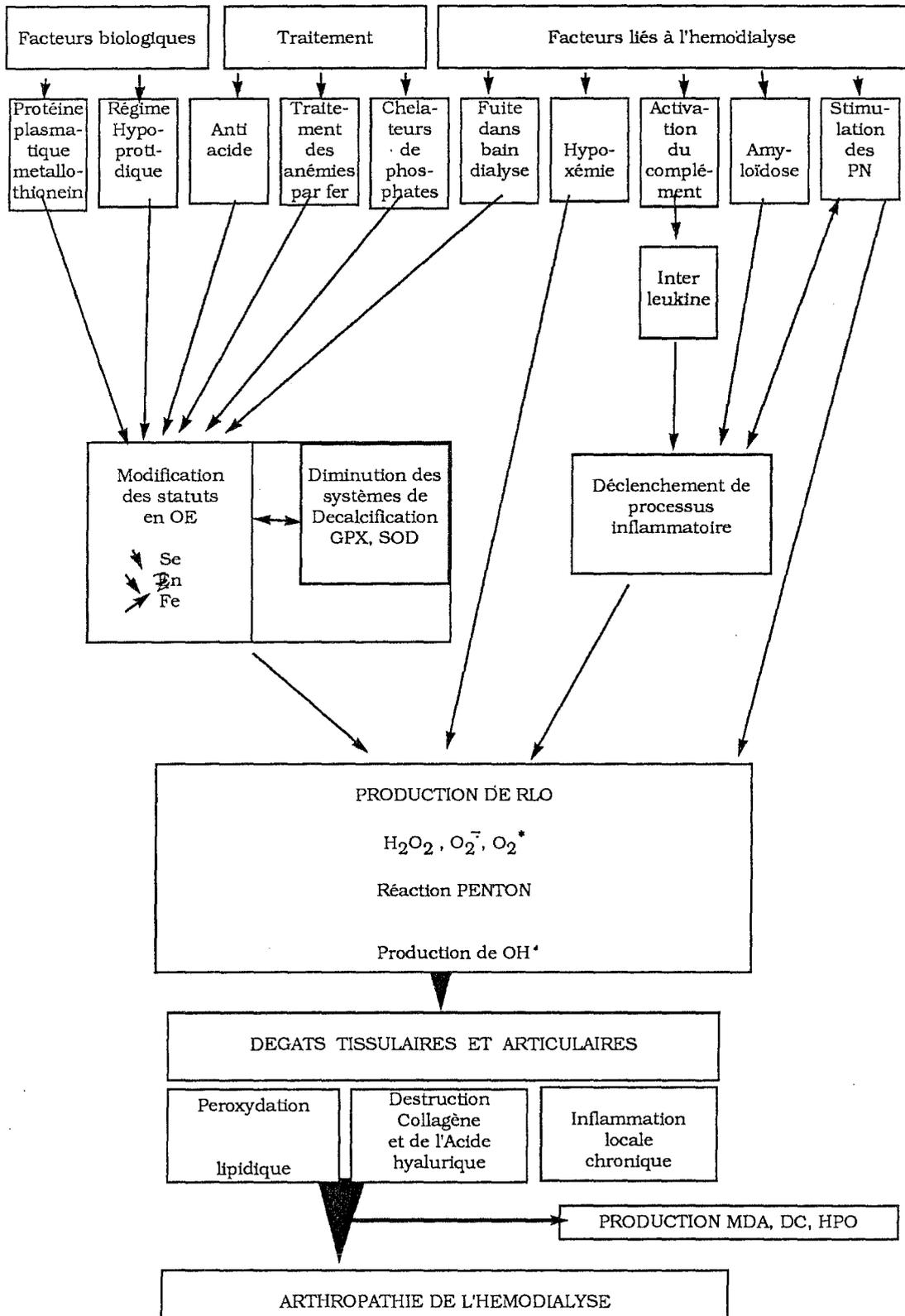
Les raisons qui expliquent l'élévation de la production de RLO chez l'hémodialysé sont multiples et variées. Elles peuvent tenir tant à des facteurs biologiques directement liées à leur état d'insuffisance rénale, qu'à des traitements de maladies préexistantes ou iatrogènes. Enfin, elles peuvent tenir à l'hémodialyse elle-même due très souvent à l'utilisation de membranes bio-incompatibles.

Ainsi les statuts en OE et en agents détoxifiants de l'hémodialysé se trouvent modifiés parallèlement à des phénomènes inflammatoires qui en se déclenchant, accroissent la production de RLO de P.N. et monocytes.

Dans la 3ème partie, nous allons essayer de confirmer le danger que ces espèces radicalaires représentent par les dégâts qu'elles occasionnent sur les tissus sains.

Leur activité protéolytique exercée sur l'acide hyaluronique et le collagène des cartilages, provoque ainsi l'apparition de complications rhumatologiques de plus en plus observées chez l'hémodialysé (80) (77) (8) (136) (134) (43) (63) (37).

Schéma 4



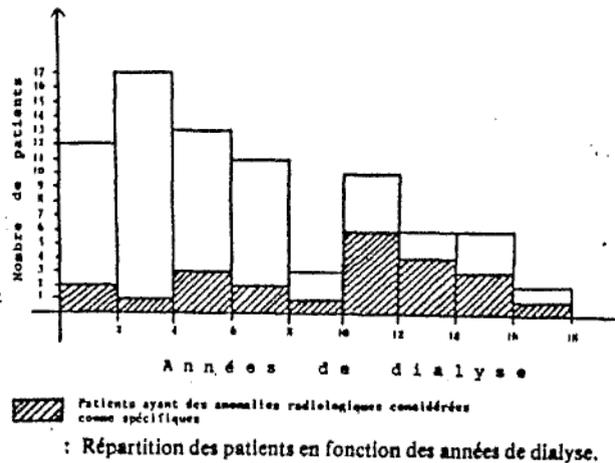
III - LES COMPLICATIONS
RHUMATISMALES DE
L'HEMODIALYSE

1 - CLINIQUE DES AFFECTIONS RHUMATISMALES DE L'HEMODIALYSE

L'hémodialyse prolonge la survie de l'IRC. Les progrès réalisés ont permis d'instaurer des traitements de longue durée, mais des manifestations secondaires sont susceptibles d'apparaître au cours de ce traitement, notamment des complications ostéoarticulaires.

1 - 1 - COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES ET NOMBRE D'ANNEE D'HEMODIALYSE (77)

L'étude des manifestations ostéoarticulaires par FOISSAC-GEGOUX chez une population de 80 hémodialysés, montre une incidence élevée de troubles rhumatologiques chez les patients hémodialysés depuis plus de 10 ans (fig. 10).



KESSLER et coll. (77) a également observé la même chose. Ces troubles sont représentés par une entité associant arthralgies (en particulier scapulalgie), un syndrome du canal carpien, des images radiologiques de destruction osseuse juxta-articulaires et des dépôts d'amyloïde.

Toutefois, il n'existe pas de corrélation entre l'âge du patient et l'existence de symptômes articulaires (136).

En revanche, chez 61 % des patients atteints d'arthropathies sévères, il existe une hyperparathyroïdie perturbant le rapport phosphocalcique. Cette perturbation est à l'origine de la formation de microcristaux dans l'espace intraarticulaire.

1 - 2 - APPROCHE CLINIQUE DES ARTHROPATHIES DE L'HEMODIALYSE

Fig 11.: Localisation de l'atteinte articulaire

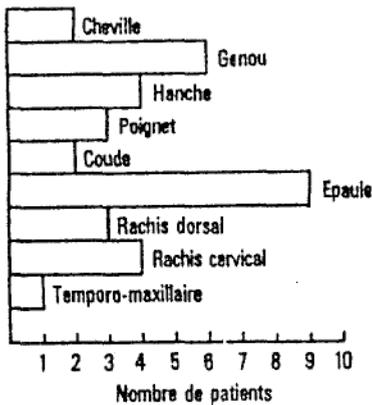


Tableau 2 : Symptomatologie fonctionnelle

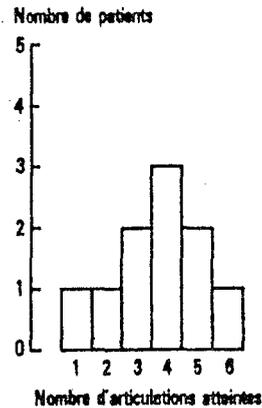
Résultats	Nombre	%	Age moyen (ans)	Dialyse moyenne (mois)
Absence de signe fonctionnel.....	22	28	42	76
MAINS				
Douleurs mécaniques ...	9	11	57	87
Douleurs inflammatoires	3	3,8	60	120
Diminution de l'amplitude articulaire	10	13	55	142
Déformations.....	12	15	49	97
ÉPAULES				
Douleurs mécaniques ...	15	19	55	71
Douleurs inflammatoires	9	11	55	114
HANCHES				
Douleurs mécaniques ...	5	6	56	100
Diminution isolée de l'amplitude articulaire..	9	11	60	57
GENOUX				
Gonalgies mécaniques ..	15	19	58	98
RACHIS CERVICAL				
Cervicalgies mécaniques	24	30	59	66
RACHIS DORSO-LOMBAIRE				
Douleurs mécaniques				
Troubles statiques	45	57	54	78

Les arthralgies les plus fréquemment rencontrées chez l'HD , siègent de façon bilatérale au niveau de l'épaule.

On les rencontre également assez souvent au niveau du genou et de la hanche (fig. 11).

Par ailleurs, il est rare que HD ne souffre que d'une seule articulation, au moins 2 articulations sont atteintes. (fig. 12) (134).

Fig 12. : Distribution de l'atteinte articulaire



Ces arthralgies ont des caractères très stéréotypés (77).

La scapulalgie (arthralgie la plus fréquente) est caractérisée :

- * une installation progressive
- * des horaires nocturnes (la douleur peut réveiller le patient durant la nuit)
- * au début cette douleur semble améliorée par le mouvement, puis devient résistante aux antalgiques classiques.

L'évolution de ces arthralgies est marquée par des rémissions partielles pouvant durer quelques jours à quelques mois. Quand les douleurs réapparaissent, elles peuvent ou non intéresser la même articulation (134).

Le Syndrome du Canal Carpien (S.C.C.)

- * A côté de ces arthralgies, qui d'après KESSLER seraient présentes chez 45 % des patients hémodialysés, coexiste pour 32 % de ces patients, le S.C.C. (80).
- * Sa symptomatologie clinique : le patient a une sensation d'engourdissement et de fourmillement des 4 premiers doigts, à recrudescence nocturne, qui s'accroît parfois lors des séances d'HD. Concomitants à ces signes déficitaires sensitifs, le syndrome du Canal Carpien se caractérise par un déficit moteur comportant notamment une diminution de force de certains muscles de la main (80). Le syndrome est bilatéral dans 60 % des cas, prédominant du côté de l'abord vasculaire, c'est-à-dire du bras d'où part le circuit extra-corporel de la dialyse. Son délai d'apparition est de neuf ans de dialyse.

* Il est habituellement sévère et conduit à la libération chirurgicale dans 50 à 80 % des cas du nerf médian comprimé par un dépôt d'amyloïde sur la paroi du canal dans lequel il loge. Des récurrences post-opératoires en 1 à 4 ans sont observées dans 17 % des cas.*Des études immunohisto-chimiques ont montré que cette substance amyloïde est constituée de β_2 -microglobuline, protéine de 99 de Aa qui constitue normalement la chaîne légère des Ag d'histocompatibilité de classe I présents sur toutes les cellules nucléées de l'organisme (7). Cette β_2 -microglobuline s'élève chez l'IRC car les membranes de dialyse généralement utilisées n'en assurent pas la filtration (43) (8). Elle se dépose très fréquemment sur les lésions articulaires ou dans les géodes. Des lésions articulaires et périarticulaires apparaissent lors d'examens radiographiques et s'accordent avec les manifestations cliniques observées chez les patients.

1 - 3 - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Sept types d'image ressortent d'une étude sur une population de 80 patients effectuée par HARDOUIN et coll. (63).

- * Arthropathie érosive des doigts pour 8 % des patients observés
- * Géodes carpiennes multiples 10 %
- * Géodes humérales 9 %
- * Géodes de la hanche 11 %
- * Spondyloarthropathie érosive 9 %
- * Spondylolisthésis cervicale 5 %
- * Lacune diaphysaires multiples 1 %

1 - 3 - 1 - Arthropathies destructrices

Ce sont les premières à apparaître à l'examen radiographique.

Contrairement aux autres arthropathies, elles semblent apparaître très précocément au cours du traitement d'hémodialyse, et leur incidence n'est pas connue. Ces lésions se traduisent par la destruction du cartilage des articulations et l'érosion sous chondrale du tissu osseux.

Elles siègent au niveau des grosses articulations (hanches, épaules, genoux) (fig. 13) mais aussi au niveau cervical. Radiologiquement ces atteintes cervicales présentent un affaissement de l'espace intervertébral.

Le rôle des dépôts d'apatite dans la pathogénie des arthropathies destructrices est fort probable (80).

Fig 13. : Arthropathie destructrice rapide du genou chez une hémodialysée depuis plus de 10 ans.



1 - 3 - 2 - Les érosions osseuses

* Radiologiquement, elles se manifestent par une zone transparente intéressant latéralement les 2 épiphyses articulaires (80).

* Elles atteignent 20 % des patients hémodialysés

* Ces érosions siègent :

- au niveau de petites articulations (main, poignet)
- au niveau des grosses articulations (genou, épaule)
- au niveau axial :

+ soit au niveau du rachis avec toutefois une prédominance cervicale dans 9 cas sur 10).

+ soit au niveau sacro-illiaques (136)

1 - 3 - 3 - Les Géodes

Ce sont des lacunes de la travée osseuse apparaissant dans les épiphyses des os tubulaires, les os du carpe, dans les épiphyses du radius et du cubitus, dans la tête humérale, et le col du fémur (fig. 14). Ces lacunes sont souvent le lieu de dépôt de β_2 -microglobuline, au demeurant très caractéristique à l'examen radiologique (taches sombres).

La probabilité de voir apparaître une première géode augmente au fil des années, au cours d'un traitement d'hémodialyse chronique (37) (fig. 15).

Fig 14.: Localisation des géodes

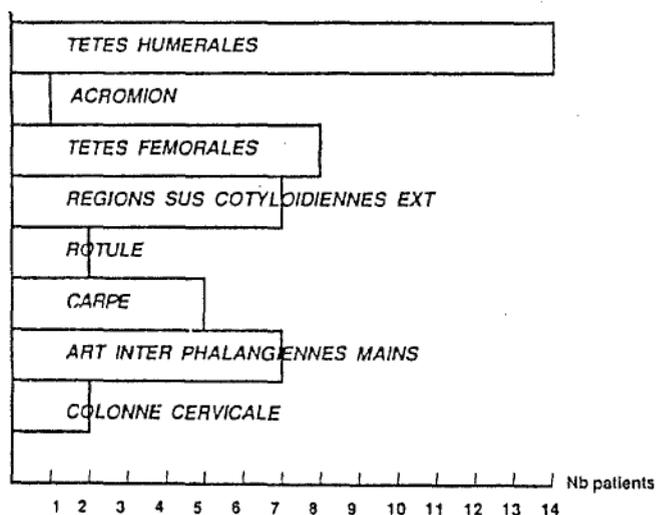
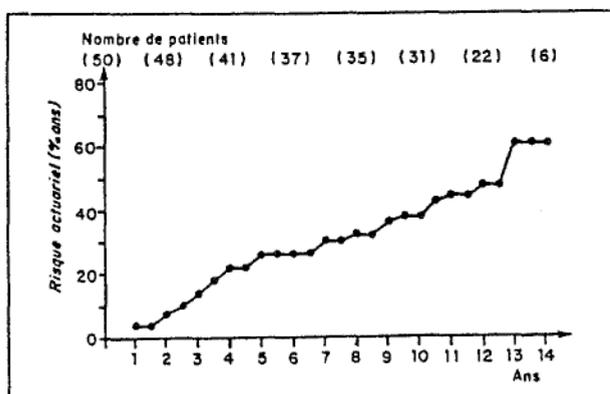


Fig 15. Le risque actuariel se définit ici comme la probabilité réétablie à chaque semestre de voir survenir une première géode osseuse, au sein de la population d'hémodialysés demeurés indemnes de cette lésion au début du semestre considéré.
Age moyen au début de l'hémodialyse : 45 ± 10 ans, le 30 septembre 1986 : $57,8 \pm 9,4$.



2 - ETIOLOGIES DES ARTHROPATHIES DE L'HEMODIALYSE

La dialyse induit des perturbations biologiques semblables à celles observées dans de nombreuses affections rhumatologiques dont le polyarthrite rhumatoïde. Aussi, utiliserons-nous les notions connues de cette maladie, pour expliquer des arthropathies identiques observées chez l'hémodialysé.

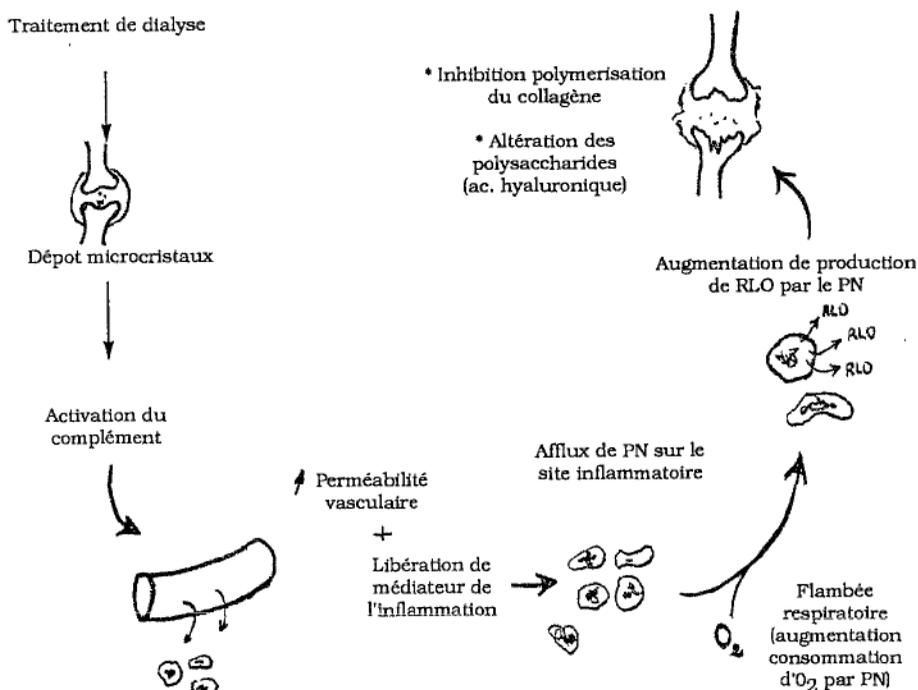
2 - 1 - AMORCE DU PHENOMENE INFLAMMATOIRE : LES DEPOTS MICROCRISTALLINS

* Les crises douloureuses siègent au niveau de dépôts de cristaux d'oxalate de Ca^{2+} , d'apatite, ou d'Aluminium, qui déclenchent des réactions inflammatoires. L'incapacité du patient I.R.C. à éliminer ces microcristaux explique leur accumulation dans les zones articulaires (80). Retenons toutefois que l'amylose favorise ces dépôts. La rétention de b_2 --microglobuline non épurée lors de la dialyse joue alors un rôle considérable dans l'apparition de troubles rhumatologiques (125) (7) (20).

* L'inflammation débute donc dans l'espace articulaire sous l'effet de ce stimulus microcristallin. Les P.N. sont alors attirés sur le site inflammatoire où ils libèrent des médiateurs chimiques et des RLO (fig. 16) : (114)

S'installe alors une inflammation chronique.

Fig 16. : De l'hémodialyse à l'apparition d'arthropathie (62)



2 - 2 - ACTIVITE DES RLO ET MODIFICATION DES STATUTS EN OE

Un système d'amplification à l'inflammation primaire :

2 - 2 - 1 - Activité des RLO

Le rôle tenu par les radicaux libres de l'oxygène dans l'apparition de désordres rhumatologiques est aujourd'hui reconnu (61)

Lors de l'inflammation, la perméabilité de la membrane synoviale augmente et permet l'infiltration des cellules inflammatoires productrices de RLO dans l'espace articulaire (62).

Là, les radicaux superoxydes dépolymérisent l'acide hyaluronique, constituant important du liquide synovial, diminuant aussi ses propriétés lubrifiantes.

La présence d'ions Fe^{2+} et Cu^+ catalyse cette dépolymérisation par production d'espèces radicalaires réactives via la réaction de FENTON (107) (111) (62).

D'autre part, une surproduction d'ion superoxyde, empêche le phénomène normal de polymérisation du collagène soluble, et entrave ainsi l'intégrité histologique du cartilage et de l'articulation (53).

L'augmentation de produits de dégradation dans les liquides synoviaux des hémodialysés, comme des polyarthritiques, plaide en faveur de l'activité accrue des radicaux libres dans les arthropathies. Ces produits sont à leur tour générateurs d'espèces radicalaires, aggravant ainsi les dégâts tissulaires.

2 - 2 - 2 - Modification des oligo-éléments

Les statuts en Cu, Zn, Se sont modifiés de façon identique chez l'hémodialysé et le polyarthritique, et semblent contribuer à l'amplification de la réponse inflammatoire (114) (Tableau 3).

La diminution du Zn sérique accroît l'activité phagocytaire des monocytes et macrophages. Par augmentation de leur respiration cellulaire, ceux-ci produisent plus de RLO sur le site inflammatoire.

Tableau 3 Comparaison de la modification des statuts en OE chez l'HD et le polyarthrite et conséquences

	HD	Polyarthrite	Conséquences
Cu	↗	↗	<ul style="list-style-type: none"> . Activité de la SOD ↗ production de H_2O_2 . Réaction de Fenton ↗ production de O_2^-
Zn	↘	↘	<ul style="list-style-type: none"> . Diminution du contrôle de la réponse inflammatoire . Activité de la SOD inchangée (1)
Se	↘	↘	<ul style="list-style-type: none"> . Baisse de l'activité de la GPX (70)

La perturbation du Cu et du Zn sérique diminuent l'activité de la SOD. Or une apoenzyme n'a pas d'activité enzymatique et est moins stable. Elle sera en effet plus facilement dégradée par les R.L.O.

L'hyposélémie induit une baisse de l'activité de la GPX dans le polyarthrite rhumatoïde comme chez le dialysé (129).

Un traitement corticoïde, à forte dose, aggrave cette hyposélémie (115), alors qu'une supplémentation en Se rétablit l'activité de cet antioxydant soulage même les douleurs articulaires (70).

Mais la question reste posée : ces arthropathies du dialysé ou du polyarthritique sont-elles le fait d'une surproduction d'espèces radicalaires, d'une diminution du système de détoxification des enzymes antioxydantes (1) , ou d'une juxtaposition de ces deux phénomènes ?

2 - 2 - 3 - Surcharge Martiale

Le rôle du Fer synovial dans l'évolution des maladies articulaires et irréfutables (11). Sa forte concentration au niveau articulaire, active la production de radicaux libres qui détruisent les tissus (46) (12) (20).

Ces derniers seront à leur tour générateurs d'espèces radicalaires, par le Fer qu'ils libèrent de leur vacuole (61) (90).

Le phénomène inflammatoire s'autoentretient puisque l'anion superoxyde produit, libère le Fer de sa forme de stockage (62).

Ces phénomènes se conjuguant dans les zones articulaires, concourent à des dégâts tissulaires responsables des arthropathies observées chez l'hémodialysé.

3 - CONCLUSION

Les troubles rhumatologiques paraissent être la rançon d'un traitement qui augmente l'espérance de vie de l'Insuffisant Rénal chronique.

L'articulation de l'épaule semble la plus souvent touchée, toutefois la manifestation douloureuse d'autres articulations peut apparaître de façon concomitante.

La clinique et l'aspect radiologique de ces atteintes apparaissent en moyenne au bout de 10 ans de dialyse. Ceci rend leur étude ainsi que leur appréhension difficile, d'autant que l'arthropathie de l'hémodialysé, il y a seulement quelques années, n'était pas considérée comme elle l'est aujourd'hui. Les premières publications traitant de cette pathologie sont d'ailleurs très récentes (juin 1985).

Les causes biologiques endogènes sont multifactorielles dont plusieurs restent encore incertaines. Quant à la membrane de dialyse, qui peut être tenue pour facteur exogène, est un élément étiologique, de ces complications, qu'il ne faut pas négliger. Mais encore faut-il tenir compte d'autres facteurs exogènes, ceux directement liés au circuit extracorporel que suit le sang lors de l'hémodialyse.

En effet, Pr FOISSAC GEGOUX par simple passage de 10 patients d'une membrane de Cuprophane, à une membrane à haute perméabilité a mis en évidence après 2 ans d'observation, une diminution très nette des douleurs articulaires, une répression des processus inflammatoires, une diminution de la consommation des anti-inflammatoires chez ces patients (43).

Connaissant maintenant mieux les étiologies des arthropathes, et malgré leur complexité, peut-on envisager des traitements anti-radicalaires dans le cadre de ces complications rhumatologiques ?

IV - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

1 - DIMINUTION DE LA PRODUCTION DE RLO DUE AU TRAITEMENT D'HEMODIALYSE

Avant d'envisager des solutions thérapeutiques, recourant à des molécules physiologiques ou xénobiotiques, intéressons nous au premier facteur responsable de ces arthropathies : le matériel employé pour la dialyse.

1 - 1 - LE CHOIX D'UNE MEMBRANE BIOCOMPATIBLE

Il existe trois grands types de membranes utilisés dans l'hémodialyse :

- les membranes cellulosiques
- les membranes basées sur la cellulose :
 - acétate de cellulose
 - cuprophane
 - pyrrolidone
- les membranes synthétiques à haute perméabilité :
 - polyvinyl
 - polyacrylonitrile (AN 69)
 - polysulfone

Par simple choix d'une membrane adéquate, il est possible de faire reculer une complication rhumatologique très préoccupante chez l'hémodialysé à long terme : l'amyloïdose.

1 - 1 - 1 - Membrane et amyloïdose

Le dépôt de β_2 microglobuline et l'apparition du syndrome du tunnel carpien observés avec les membranes dérivées de la cellulose sont retardés par l'utilisation de membranes synthétiques à haute perméabilité (21) (79).

Des études ont en effet confirmé la perméabilité des membranes synthétiques à la β_2 microglobuline dont la quantité produite quotidiennement s'élève à 150-200 mg. En revanche, la membrane cuprophane imperméable à cette molécule, favorise son accumulation dans l'organisme et aboutit à l'amyloïdose (84) (fig. 17).

Toutefois, la B_2 microglobuline doit-elle seule décider du choix de la membrane de dialyse ?
(341

1 - 1 - 2 - Membrane et arthrites

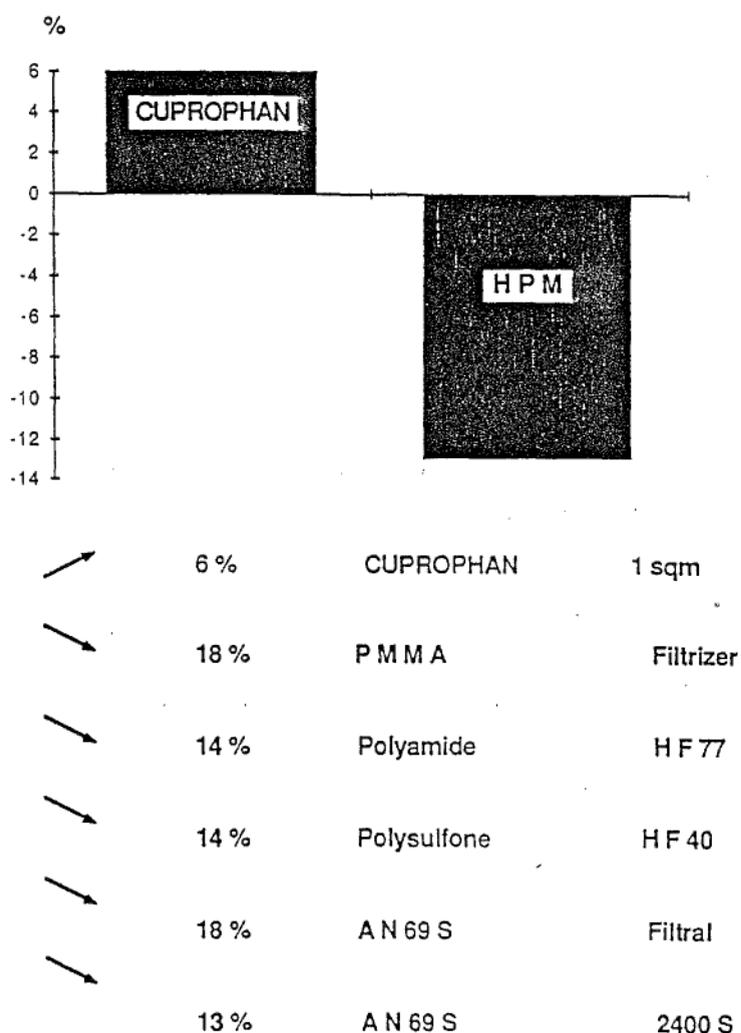
L'utilisation de membrane de cellulose entraîne une augmentation de plusieurs facteurs inducteurs de l'inflammation locale (non constatée lorsque l'on utilise des membranes synthétiques).

- * une élévation de la sécrétion par les cellules immunitaires d'Interleukine (Il-1) se produit. Cette molécule active et stimule le catabolisme de l'os et du cartilage et est connu comme inducteur de l'inflammation locale (28) (64) (59).
- * l'activation du facteur complément s'observe surtout avec les membranes type cellulose. Il favorise le chimiotachisme des polynucléaires vers la zone enflammée et accroît leur production de RLO (48) (76) (95).

Ainsi, l'hémodialyse sur des membranes synthétiques à haute perméabilité diminue les modifications humorales responsables d'état inflammatoire et d'arthropathies. Au même titre, elles préviennent les dépôts de β_2 monoglobuline responsable de l'amyloïdose.

Enfin, la réduction de l'indice douloureux observée chez l'hémodialysé arthropathique lors du passage d'une membrane cuprophane à une membrane synthétique, pourrait s'expliquer par une baisse de production de médiateurs de l'inflammation (ex : Interleukine-1).

Fig 17. : Comparaison des taux post-dialytiques en fonction du type de membrane utilisée



1 - 2 - DES BAINS DE DIALYSES STÉRILES ET APYROGENES

L'apparition de fièvre suite à la séance d'hémodialyse a confronté les néphrologues au problème de la stérilité du bain de dialyse.

Les bains bicarbonatés sont très souvent le lieu de prolifération de colonies bactériennes type GRAM - (en particulier le genre *Pseudomonas*).

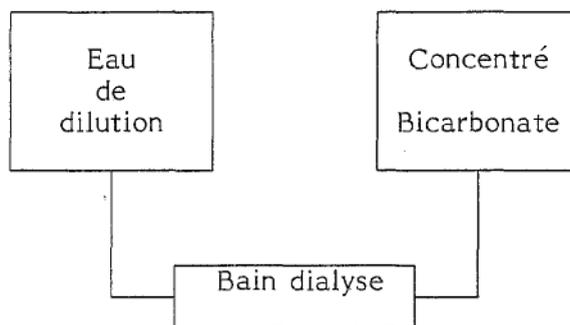
Ces bactéries libèrent des endotoxines, qui, après hydrolyse, franchiront les pores des membranes dites à haute perméabilité (96).

La mise en contact de ces pyrogènes avec les monocytes du patient stimulent la production d'Il-1 et active le complément (45).

Ce phénomène expose donc l'hémodialysé à des accès inflammatoires répétés.

Ces considérations montrent à l'évidence la nécessité d'utiliser un bain de dialyse apyrogène; cela suppose la stérilité de l'eau de dilution et du concentré.

Le traitement du bain de dialyse pose un problème de coût et ne peut pas être systématiquement envisagé ; par ailleurs il n'existe actuellement aucune méthode permettant d'obtenir de façon absolue la stérilité du dialysat.



Toutefois, il semblerait que les dangers de contamination seraient moindres lors d'utilisation du bain acétate (85) (tableau 4). Mais le bain bicarbonaté est plus physiologique et nettement mieux toléré en particulier sur le plan cardiaque.

	Nombre Gram -/ml du bain à t= 0 Moyenne écart type	Nombre Gram -/ml du bain à t= 240 min Moyenne écart type
Bain bicarbonate	1 300 ± 200	2 600 ± 60
Concentré bicarbonate	144 ± 76	139 ± 58
Bains acétate	11 000 ± 3 000	18 000 ± 5 000
Concentré acétate	48 ± 19	82 ± 36

Tableau 4 : Comparaison d'une dialyse en bain bicarbonate et bain acétate sur 10 patients en membrane haute perméabilité (MHP BIOSPAL) (Gram- = *Pseudomonas testosteronei*, *P. stutzeri*, *P. paucimobilis*.)

Le rôle de l'aluminium susceptible d'être présent dans certaines eaux, et accumulé chez l'hémodialysé, ne doit pas pour autant être négligé dans la physiopathologie des troubles inflammatoires.

Il est donc impératif d'instaurer des méthodes de traitement de l'eau, et de préparation du bain de dialyse, éliminant les risques potentiels liés à la contamination bactérienne du dialysat et à la présence d'Aluminium.

1 - 3 - L'ERYTHROPOIETINE (EPO) CONTRE L'ANEMIE DE L'HEMODIALYSE

Cette hormone polypeptidique, dont la synthèse s'effectue essentiellement au niveau du rein, n'assume plus son rôle dans l'érythropoïèse, chez les IRC hémodialysés. Ceci se manifeste pour 80 % d'entre eux, par l'apparition d'une anémie (36).

De multiples transfusions causent des surcharges en Fer, qui s'accumulent sous forme de Ferritine, aboutissant parfois à une hémossidérose (ferritine 2 500 ng/ml) (50) (97).

Cette surcharge martiale contribue au développement des arthropathies, par dépôt de Fer au niveau des articulations. Dans cette zone, la réaction inflammatoire sera stimulée par un afflux de polynucléaires et une hyperproduction de RLO (12).

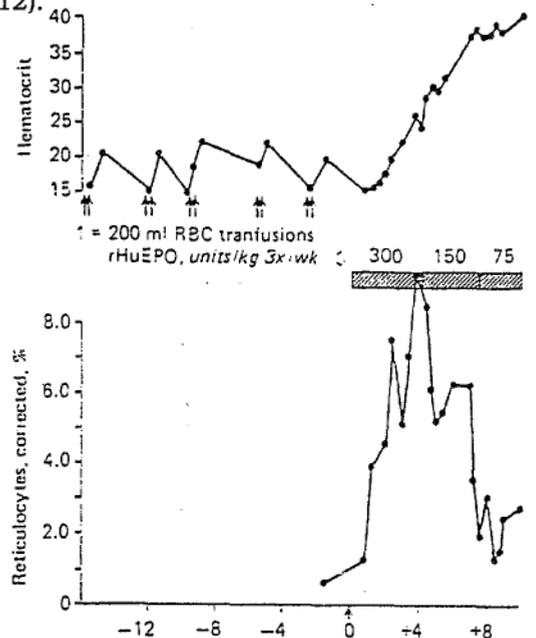


Fig. 18 Réponse de l'hématocrite et des reticulocytes à des patients avant et après administration d'Erythropoïtine humaine recombinante (rHuEpo)

Time, weeks

Avec l'apparition de l'EPO, la transfusion de culot de globules rouges n'est plus nécessaire pour enrayer l'anémie.

En effet, à des doses de 20 à 100 unités/kg administrée en IV 3 fois/semaine, l'EPO fait chuter la ferritine sérique du patient, et rétablit son hémocrite (36) (fig. 18).

L'utilisation plus routinière de cette hormone aura-t-elle un impact sur l'incidence des arthropathies de l'hémodialysé ?

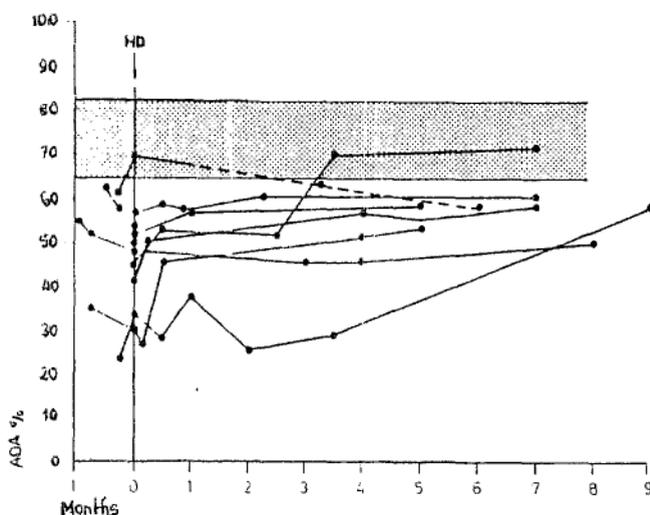
Toutefois, le coût élevé d'un tel traitement, limite la prescription systématique d'EPO en cas d'anémie.

2 - AUGMENTATION DES MOYENS NATURELS DE DEFENSE CONTRE LES RLO

Oligo-éléments, vitamines, métalloenzymes, protéines plasmatiques collaborent dans la cellule ou dans les milieux extracellulaires en vue de protéger les tissus sains contre l'agression des espèces radicalaires oxygénées.

Par ailleurs, l'IRC voit les propriétés antioxydantes de son sérum affaiblies (81) (fig. 19). L'apport d'antioxydants physiologiques pourrait alors être justifié dans cette pathologie.

Fig 19. : Modification de l'activité antioxydante du sérum d'IRC hémodialysés. La zone hachurée indique les taux normaux. L'activité antioxydante du sérum est sensiblement améliorée par le traitement de dialyse mais pas suffisamment pour atteindre les valeurs normales.



2 - 1 - LES OLIGO-ELEMENTS (OE)

La supplémentation en OE, dont le statut est perturbé chez l'hémodialysé, a apporté des résultats encourageants dans le traitement des arthropathies ou des états inflammatoires.

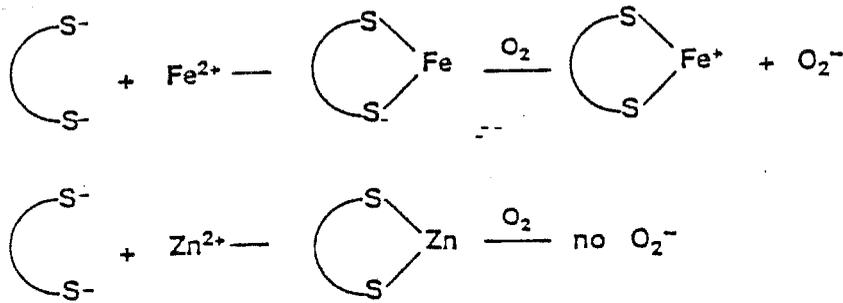
2 - 1 - 1 - * Le zinc :

Ce métal offre une très bonne tolérance (71) et il possède de nombreuses propriétés expliquant son activité antiinflammatoire :

- il inhibe le chemotachisme des polynucléaires, donc limitera la quantité de RLO relarguée par ces cellules sur le lieu d'inflammation.
- il diminue la capacité sécrétoire du polynucléaire par stabilisation de la membrane lysosomiale.
- il diminue la production de radicaux hydroxyl et de MDA en présence de groupement thiol. (138) (fig. 20).

in Vitro, il peut inhiber la réaction de FENTON induite par le citrate de Fer (39).

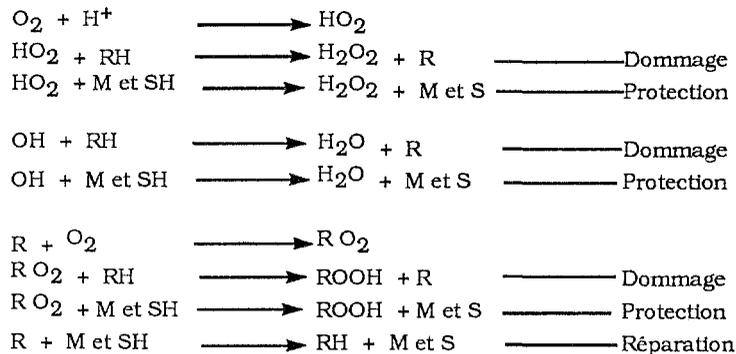
Fig 20. : Rôle protecteur du zinc dans la cellule (d'après WILSON)



L'injection de zinc IV ou IM chez l'homme induit la synthèse lymphocytaire de méthallothionéine (2).

Cette protéine piège les radicaux libres grâce à ses nombreux groupements thiols et à la cystéine qu'elle renferme (110) (fig. 21).

Fig 21. Rôle de la métallothionéine dans la protection contre les RLO (138).



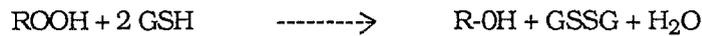
La déplétion en Zinc de l'hémodialysé et les propriétés multiples de ce métal dans l'inflammation, arguent en faveur d'un apport thérapeutique chez le patient afin d'éviter les complications rhumatismales qui accompagnent son traitement.

Par ailleurs, l'apport de zinc permet de corriger certaines autres conséquences du déficit (baisse de l'immunité cellulaire (3) (4), stérilité masculine (38).

2 - 1 - 2 - * Le Sélénium

Lors d'un traitement d'hémodialyse à long terme, les taux sériques en Sélénium s'effondrent, entraînant une baisse de l'activité de la glutathion peroxydase (82).

En effet, le Sélénium est directement responsable de l'activité de la glutathion peroxydase, prenant en charge la métabolisation du H_2O_2 et des hydroperoxydes organiques (133).



Le Sélénium module l'activité des macrophages et des polynucléaires en contrôlant leur production de H_2O_2 . Il limite donc les dégâts dans les états inflammatoires.

Des essais de supplémentation en Sélénium ont été réalisés chez des patients polyarthritiques. Deux études ne rapportent aucun effet de ce mode de traitement, les autres mentionnent des résultats favorables (114) (70) (tableau 5).

	t = 1 j	t = 12 j	t = 25 j	% d'augmentation de la GPX	Effet sur l'indice douloureux
Selenium n = 49	310 (80.2)	318 (74.0)	335 (80.5)	8,0 %	Diminution
Placebo n = 31	312 (76.1)	317 (76.1)	323 (71.0)	3,4 %	47 % à
Témoin n = 54 à t = 1	347 (76.4)				80 %

Tableau 5 essai en double aveugle portant sur 80 patients arthropathiques.

Administration journalière de 140 μ g de Sélénium et 100 mg d'alphatocophérol durant 25 jours.

Mesure de l'activité de la GPX plasmatique aux 1er jour, 12e jour, 25e jour du traitement.

Résultats exprimés en moyenne (SD) , μ kat/l de GR (18)

Son association avec la vitamine E semble potentialiser ses effets, puisque, administrés à des patients arthropatiques, ils abaissent leurs indices douloureux (18).

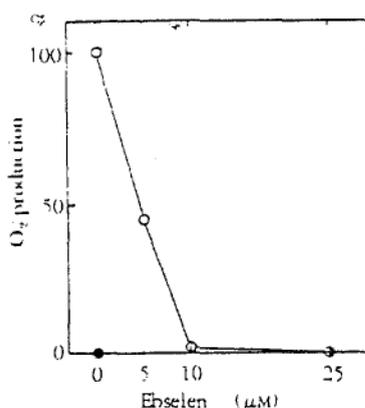
Récemment, un composé organique du Sélénium. L'EBSELEN® a montré des propriétés anti-inflammatoires intéressantes. Il inhibe en effet la fonction phagocytaire des macrophages et la lipoperoxydation.

Ce nouveau complexe diminue également la production de RLO en bloquant la réaction membranaire catalysée par le NADPH oxydase (69) (fig. 22).



Fig. 22 Effets de l'EBSELEN® sur la production de O_2^- par des P.N. stimulés par du T.P.A. (tétradécanyl phorbol acétate).

EBSELEN® a été ajoutée, aux concentrations indiquées, dans le milieu d'incubation où des polynéclaires de porc de Guinée sont stimulés par 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de TPA. La production de O_2^- a été mesurée par la réduction du ferricytochrome C. En absence d'EBSELEN®, la production de O_2^- par les P.N. stimulés était de 5,2 $\text{nmol}/\text{min}/10^6$.



MERCURIO et COMBS dans leurs travaux sur des poulets déplétés en Sélénium et vitamine E ont montré que l'EBSELEN® (ou PZ51 ou 2-phényl 1,2-benzisosélénazol-3 (2H)) par voie orale possède des propriétés comparables à La GPX séléodépendante.

En effet, l'EBSELEN® retarde l'apparition de l'inflammation et protège l'organisme contre l'attaque de certains agents oxydants (103) (tableau 6).

Tableau 6- Effet de l'administration alimentaire de PZ 51 à court terme sur la manifestation de diathèse exudative chez des poulets déplétés en vit. E et sélénium.

Diathèse exudative (%) par heure après l'apport alimentaire de PZ 51

Dietary PZ51† (ppm)	Exudative diathesis (%) by hr after start of PZ51 feeding			
	0	24	48	72
0	12.7 ± 12.7 [±]	50.0 ± 11.1 ^c	66.0 ± 8.3 ^{bc}	93.0 ± 3.5 ^a
80	21.0 ± 10.5 ^{de}	45.3 ± 7.9 ^{cd}	62.3 ± 2.3 ^{bc}	86.0 ± 4.0 ^{ab}
320	6.7 ± 6.7 ^e	27.7 ± 15.0 ^{de}	58.7 ± 5.9 ^c	69.0 ± 1.0 ^{abc}

a) le Cuivre

Chez l'urémique, arthropathique, les taux sériques en cuivre sont anormalement élevés. Il agit sur les polynucléaires en stabilisant leur membrane lysosomiale. Le cuivre augmente la production de prostaglandine(PGF₂). qui diminuera la diapédèse des P.N. et ralentira la production de RLO par des cellules inflammatoires sur le site enflammé (114).

Cependant, le cuivre à l'état libre, ne possède pas de réelles propriétés anti-inflammatoires. Pour ce faire, il doit être chélaté à une molécule exogène. C'est pourquoi, de nombreux complexes tels que le Cu-EDTA (137) ou Cu-D-Penicillaminé présentent, de nouveaux espoirs, pour le traitement des arthropathies inflammatoires (cf SOD-like).

b) le Fer

L'hémodialysé en un premier temps déplété en fer, présente très fréquemment une surcharge martiale, imputable à l'apport thérapeutique en Fer ou aux polytransfusions qu'il subit (50).

Le métal alors distribué dans l'organisme est retrouvé dans les liquides synoviaux de patients atteints d'arthropathies type polyarthrite. En ce lieu, il présente un danger pour le maintien de l'intégrité des structures articulaires, puisque le Fer, par catalyse de la réaction (1), génère des espèces radicalaires hautement réactives.



Ces radicaux libres s'attaquent aux membranes, à l'acide hyaluronique au collagène tandis que les systèmes antioxydants du patient se trouvent débordés (57).

La réaction (1) peut être inhibée en utilisant un chélateur du Fer, la déféroxamine (DESFERAL®, qui piègera le Fer en excès à l'état libre (56).

Injectée à faible dose (6,6 mg/Kg) en intrapéritonéal chez le rat, la déféroxamine stimule la réponse inflammatoire induite par un agent phlogogène. En revanche, à forte dose (200 mg/Kgk), elle diminue cette réponse (tableau7). Cette propriété diminue lorsque le chélateur est saturé en Fer (10).

Tableau7 - Effet de la déféroxamine à différentes doses, sur la patte de rat enflée, dont l'inflammation a été induite par de l'urate monosodique.

	4 h				24 h			
	No.	Mean*	SEM	Significance (p<)	No.	Mean*	SEM	Significance (p<)
Experiment 1								
Control	8	0.31	0.04		8	0.29	0.03	
1 mg Desferrioxamine	6	0.47	0.04	0.05	6	0.27	0.03	NS
10 mg ..	6	0.40	0.04	NS	6	0.23	0.04	NS
30 mg ..	6	0.17	0.06	0.05	6	0.17	0.16	NS
Experiment 2								
Control	15	0.27	0.03					
0.2 mg Desferrioxamine	15	0.24	0.03	NS				
60 mg ..	14	0.11	0.02	0.001				

En associant à la vitamine C, le Fer séquestré dans certaines parties de l'organisme, est mobilisé et épuré du sang après avoir été chélaté (58).

Intimement liée aux oligo-éléments et à leur concentration plasmatique, les métalloprotéines (SOD, GPX, catalase) dont l'activité antioxydante est également affaiblie chez l'hémodialysé, constituent un second niveau d'action pour la thérapeutique des arthropathies de l'hémodialysé.

2 - 2 - LES ENZYMES ANTI-OXYDANTES

2 - 2 - 1 - Traitement par la SOD et les SOD-like

2 - 2 - 1 - 1 - Pourquoi l'utilisation de la SOD chez l'hémodialysé ?

Nous l'avons vu, l'activité de la SOD chez l'hémodialyse est diminuée parallèlement aux taux sériques Zn et Cuivre (120).

Or cette metalloenzyme est nécessaire pour épurer les milieux biologiques des ions superoxydes, qu'elle dismute aussitôt en par la réaction :



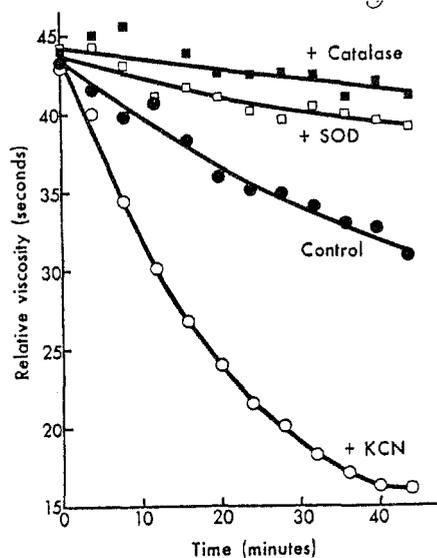
Dans les états inflammatoires, le nombre de cellules phagocytaires ainsi que la production de RL par les cellules endothéliales, augmente sur le site enflammé, à savoir dans l'espace intra-articulaire. Non neutralisé, l' O_2^- peut induire des peroxydations lipidiques, empêcher le phénomène de polymérisation du collagène soluble, dépolymériser l'acide

hyaluronique qui est responsable de la viscosité du liquide synovial, et altérer l'intégrité des tissus conjonctifs (71).

Il est à noter que le liquide synovial, contrairement aux milieux intracellulaires, ne possède pas de grandes quantités d'enzymes détoxifiantes, pour se protéger de l'agression des RLO (SOD : 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$; catalase 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Aussi, Mc CORD a montré, *in vitro*, que l'apport de 2 μg de SOD ou 5 μg de catalase procurait une inhibition quasi-totale de la dégradation du liquide synovial chez le boeuf (fig. 23) (94).

Fig 23. Dégradation du liquide synovial de boeuf soumis à une source de production de RLO générés le système xanthine/xanthine oxydase.
Respectivement ont été ajoutés : catalase 5 μg ;
SOD 2 μg , KON (inhibiteur de SOD) 1 μmole .



L'administration de SOD dans l'espace intra-articulaire du patient atteint d'arthropathie, préviendra des dégâts articulaires et limitera l'amplification de la réponse inflammatoire (42) (105).

HUBER et ses collaborateurs rappellent à ce titre, la pureté de l'activité anti-inflammatoire de la SOD, sans autres propriétés généralement associées aux AI (antipyréptique, analgésique, immunosuppressive) (67).

2 - 2 - 1 - 2 - La SOD ou ORGOTEINE : son mécanisme d'action

Cet antioxydant enzymatique de poids moléculaire 32 600 dalton se compose de deux sous-unités, chacune de 151 acides aminées.

Elle est obtenue le plus souvent par génie génétique, mais aussi extraite d'hépatocytes de bovins et sa DCI est l'Orgotéine (PEROXINORM®).

Son administration sur le lieu de l'inflammation à des patients atteints de maladies articulaires inflammatoires, se pratique par voie intra-articulaire à des doses hebdomadaires de 8 mg, ou à raison de 2 mg 2 fois par semaine (47).

Elle agit non seulement en "scavangeant" les ions superoxydes produits par les cellules de l'inflammation, mais aussi en se fixant spécifiquement sur des sites inflammés pour exercer son activité anti-inflammatoire .

2 - 2 - 1 - 3 - Les avantages de l'utilisation de la SOD

A travers les nombreux essais effectués avec la SOD, peu de cas d'intolérance ont été reportés par les auteurs.

L'amélioration de l'état des patients atteints d'arthrose témoigne de l'activité de la SOD dans les processus inflammatoires articulaires.

Lors de nombreuses études (Tableau 8), les améliorations cliniques du patient, basées sur des paramètres précis tels que la douleur et le diamètre de l'articulation atteinte, la capacité au mouvement, le nombre décroissant d'articulations affectées, ont été prouvées (47).

Tableau 8- la superoxyde-dismutase en rhumatologie

Auteurs (Réf.)	Affection	Nbre de cas obs.	Pro-duit*	Posologie par injection Nbre d'Inj. et modalités d'administrat.	Voie	Résultats	Tolérance	Remarques
LUND-OLESEN et coll.	Osteo-arthrites (genou, hanche)	22	ONT	2 mg 1 à 15 fois selon les cas	Intra-articulaire	Amélioration sur : — douleurs — gonflement Effets persistants chez 16 des 19 suivis à long terme	Aucun effet secondaire, clinique ou biologique	Effets persistants après plus de 90 jours
MENANDER-HUBER et coll. (multicentrique, double aveugle)	Poly-arthrite rhumatoïde	101	ONT	8 mg 4 fois/sem. pdt 12 sem.	Intra-musculaire	Amélioration significative sur : — douleurs — gonflement — nbre d'articulations atteintes	Aucun effet secondaire (Comparaison de tolérance avec d'autres anti-rhumatismaux)	Effets souvent plus marqués 4 sem. après la fin du traitement
PUHL et coll. (multicentrique, double aveugle)	Gonarthroses	101	PER	4 mg 1 fois/sem. pdt 8 sem.	Intra-articulaire	Amélioration significative sur : — douleurs — gonflement — épanchements	Aucun effet secondaire	Effet dès la 1 ^{re} injection dans 25 % des cas
BIEHL	Gonarthroses (dble aveugle) Epicondylites, arthroses pécscapul.	29 19 + 21	PER PER	4 mg 1 fois/sem. pdt 8 sem. 4 mg 1 ou 2 fois	Intra-articulaire Intra-articulaire	Amélioration significative sur : — douleurs — signes locaux Amélioration sur : — douleurs — signes locaux	Aucun effet secondaire Aucun effet secondaire	
HUSKISSON et coll. (double aveugle)	Osteo-arthrite (genou)	40	ORG	4 mg 4 fois/sem.	Intra-articulaire	Amélioration significative sur : — douleurs — œdèmes — épanchements	Bonne (des troubles minimes retrouvés 12 fois avec orgotéine, 7 fois avec placebo)	
CAMUS et coll.	Poly-arthrite rhumatoïde	5 + 1	ORG ORG lipo-som.	3,9 mg 3 fois/sem. pdt 4 mois 1 mg 1 jour sur 2 pdt 10 j.	Intra-musc. (5) Intra-artic. (1)	Aucune amélioration clinique ou biologique (excepté une diminution des cassures chromosomiques)	Un cas d'intolérance locale (cas intra-musculaire)	

(*) ONT = ontosein ; PER = peroxinorm ; ORG = orgotéine.

L'efficacité de la SOD (à raison d'une injection de 16 mg toutes les deux semaines) s'avère identique voir supérieure à l'administration intra-articulaire de méthyl-prednisolone. Après arrêt du traitement corticoïde l'état du patient se redégrade rapidement, tandis que l'amélioration observée avec la SOD persiste durant 24 semaines après l'arrêt du traitement (42).

2 - 2 - 1 - 4 - Inconvénients et limites de l'utilisation de l'Orgotéine

Si la SOD présente des effets bénéfiques dans le traitement de l'ostéoarthrite et des inflammations périarticulaires, il n'en est pas de même pour son utilisation dans des cas de polyarthrite rhumatoïde. La bonne tolérance biologique de ce composé, autoriserait des essais ultérieurs à plus forte posologie (18).

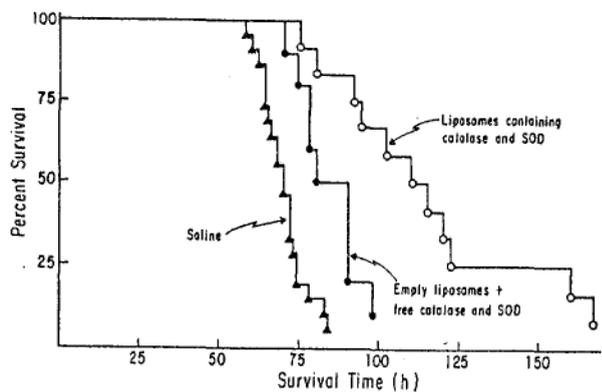
Du fait de son poids moléculaire, aucune technique n'a encore été mise au point pour permettre à la SOD une pénétration tissulaire donc une activité intracellulaire souhaitable, puisqu'elle y piègerait les ions supéroxydes avant leur libération dans les espaces intra-articulaires.

La dégradation de l'orgotéine dans le milieu gastro-intestinal, rend son utilisation impossible par voie orale et sa destruction immédiate (42).

D'autre part, cette protéine de petite taille passe très vite à travers le glomérule rénal, il en résulte une demi-vie très faible.

Toutefois, TURRENS et ses collaborateurs sont parvenus à augmenter de 5 heures le temps de demi-vie de la SOD (qui chez l'homme n'est que de 8 minutes), en l'encapsulant dans des microsphères lipidiques associées à la catalase. Injectés par voie intra-veineuse, ces liposomes protègent, chez l'animal, les cellules pulmonaires de l'attaque des espèces radicalaires et le maintiennent en survie (fig. 24). Alors peut-on espérer voir une application de cette arme thérapeutique, dans les affections rhumatismales d'origine inflammatoire engendrées par un traitement au long court de l'hémodialysé ? (132).

Fig 24. Effet de l'administration des liposomes sur la survie des rats placés dans une atmosphère 100 % oxygène.
Les injections IV se répètent toutes les 12 heures avec une solution saline (▲), des liposomes vides plus 3.10^3 U de SOD et 9.10^4 U catalase libre (●) des liposomes contenant 3.10^3 U SOD et 9.10^4 U catalase (○).



On pourrait citer d'autres techniques visant à prolonger l'action de la SOD dans l'organisme, comme par exemple la SOD greffée à de l'albumine humaine. (87)

Conclusion : les connaissances théoriques sur la SOD et SOD like, laissent donc augurer un moyen efficace de lutte contre les radicaux libres et évitent les désordres rhumatologiques qu'ils occasionnent. Toutefois, la réelle efficacité d'une telle stratégie médicamenteuse demande encore à être prouvée.

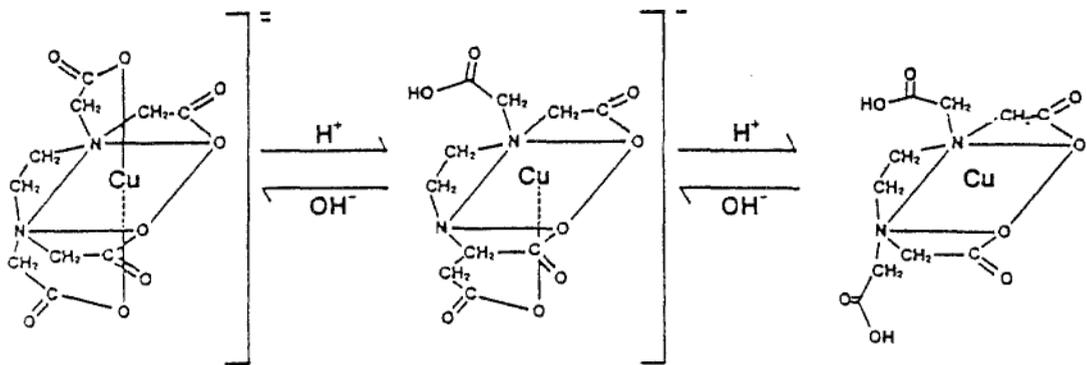
2 - 2 - 1 - 5 - Les molécules SOD-like

Suite à l'engouement provoqué par les propriétés anti-inflammatoires et SCAVENGER de la SOD, enzyme antioxydante naturelle, des molécules aux propriétés au moins identiques ont été étudiées. Au rang de ces molécules, les plus remarquables sont les complexes du cuivre.

* Citons l'exemple du complexe Cu II (EDTA).

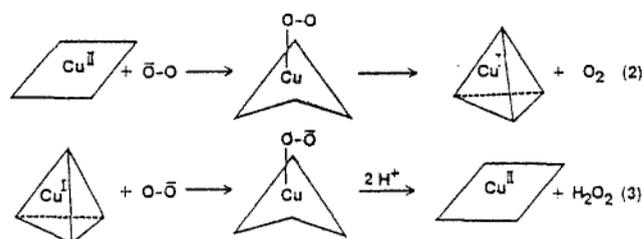
Dans des conditions de pH adéquates (fig. 25), il dismute les radicaux $O_2^{\cdot -}$ sans pour autant en diminuer la production par le xanthine Oxydase (137).

Fig 25.



Son activité n'ayant été prouvée qu'in vitro, des travaux ultérieurs devront confirmer cette propriété in VIVO (fig. 26).

Fig 26



* Les autres complexes du Cuivre

- le cuivre chelaté à certains métabolismes anti-convulsivants $(\text{Cu II})_2 (\text{valproate})_4$; $\text{Cu II} (\text{phénobarbital})_2 (\text{H}_2\text{O})_3$ scavengent efficacement les radicaux $\text{O}_2^{\cdot -}$. Ces complexes administrés en S.C. ou I.P., possèdent des propriétés anti-épileptiques égales voire supérieures à celles du ligand seul.

Cette activité SOD-like permet de prévenir, chez l'animal, soumis à des agents épileptogènes, le déclenchement de crises convulsives. Dans cette mesure, les chercheurs posent l'hypothèse suivante : la crise apparaîtrait lors d'une accumulation du RLO dans les tissus cérébraux (31).

- de la même manière SORENSON et COLL ont comparé l'activité anti-inflammatoire de plusieurs AINS avec celle de leur complexe $(\text{Cu II})_2 (\text{aspirinate})_4$; $(\text{Cu II})_n (\text{niflumate})_{2n} (\text{H}_2\text{O})_n$

L'efficacité et l'inocuité des complexes, en intrapéritonéal chez l'animal, et à dose identique, s'avère 2 à 3 fois supérieure à la molécule de référence seule (tableau 9).

Tableau 9 : Activités anti-inflammatoire DL50 et indice thérapeutiques (IT) obtenus avec certains complexes du Cuivre

A = Dose active la plus faible

I = Inactive

NT = Non testé

Tous les composés ont été administrés e, SC parfois en intragastrique (ig) pu intrapéritonéal (ip) et sont exprimés en mg/kg poids corporel.

Compound	Carrageenan Paw Edema	Cotton Wad Granuloma	Adjuvant Arthritis	Copper (%)	LD ₅₀	TI	
						CPE	PA
$\text{Cu(II)}_2(\text{acetate})_4$	A at 8	I at 100	I at 30	31.8	350	70	
anthranilic acid	I at 200	NT	I at 30	13.5			
3,5-dips acid	I at 200	NT	I at 30				
$\text{Cu(II)}(\text{anthranilate})_2$	A at 8	A at 25	A at 1.2	18.9	750±106	94	625
$\text{Cu(II)}(3,5\text{-dips})_2$	A at 8	A at 5	A at 1.2	12.5	240±33	30	200
Aspirin	A at 64	A at 200 i.g.	A at 6		1500 i.g.		
$\text{Cu(II)}_2(\text{aspirinate})_4$	A at 8	A at 10	A at 1.2	15.0	760±100	95	633
Niflumic acid	A at 40 i.g.	A at 25 i.g.	A at 6 i.g.		370±25 i.p.	9	62
$\text{Cu(II)}_n(\text{niflumate})_{2n}(\text{H}_2\text{O})_n$	A at 8	A at 10	A at 1.2	10.1	650±80	81	542
D-Penicillamine	I at 200	I at 100	I at 30				
$\text{Cu(I)}\text{D-pen}(\text{H}_2\text{O})_{1.5}$	A at 8	A at 10	NT	26.7			
$\text{Cu(II)}(\text{D-pen disulfide})(\text{H}_2\text{O})_2$	A at 8	A at 25	A at 30	15.4			
Fenamole	I at 200	A at 100 i.g.	A at 100 i.g.				
$\text{Cu(II)}_n(\text{fenamole})_n(\text{acetate})_{2n}$	A at 8	A at 25	A at 30	18.5			
$\text{Cu(II)}_n(\text{fenamole})_{2n}(\text{HCl})_{2n}$	A at 16	A at 10	NT	13.9			
$\text{Cu(II)}_2(\text{salicylate})_4(\text{Na}_4)$	A at 16	A at 10	NT	16.4			
$\text{Cu(II)}(\text{salicylate})_2\text{H}_2\text{O}$	A at 8	A at 25	NT	15.4			

Cette activité antiarthritique n'est pas liée à l'activité anti-inflammatoire du ligand, puisqu'elle est retrouvée avec des complexants non anti-inflammatoires tels que l'acide anthranilique (Cu II) (anthranilate)₂

Elle s'expliquerait plutôt par une redistribution tissulaire du cuivre dont les taux sériques sont augmentés lors de polyarthrites (126) (86).

Cependant la dissociation de ces complexes en milieu gastrique rend son utilisation par Per Os efficace. De plus le passage de l'animal à l'homme, non établi, demande encore de nombreux travaux.

2 - 2 - 2 - La glutathion peroxydase

La GPX est connue pour diminuer les taux de H₂O₂ formés dans les compartiments intracellulaires. Son activité membranaire empêche la peroxydation des phospholipides membranaires. On pourrait prévenir, voire stopper la propagation des réactions radicalaires qui s'y effectuent. Sa structure et l'enchaînement de ses acides aminés sont parfaitement maîtrisés (133).

Cette propriété a été mise à profit dans des travaux effectués sur la cellule cérébrale dont le nombre d'hydroperoxydes lipidiques est considérablement réduit grâce à la GPX (74).

Il faut noter que, les travaux sur l'activité de la GPX et son intérêt en rhumatologie donnent des résultats controversés selon les auteurs.

Des essais de supplémentation en Sélénium chez des patients polyarthritiques, afin d'accroître l'activité antioxydante de leur plasma, par la GPX, ne semblent pas améliorer de façon significative l'état du malade.

La GPX n'est donc qu'un des nombreux mécanismes de défense contre les RLO.

Une thérapie antioxydante efficace nécessiterait l'emploi concomitant d'autres antioxydants.

Aussi, un apport quotidien de 160 µg de Sélénate de Na⁺ combiné à celui de 8 mg de tocophérol (ou vit. E) soulage la douleur articulaire du patient polyarthritique après un délai de 12 semaines (70).

Toutefois, la question reste posée : dans quelle mesure l'augmentation de l'activité de la GPX est-elle responsable de cette amélioration clinique ? (110).

2 - 3 - LA CERULOPLASMINE

Elle augmente dans les états inflammatoires, et confère au plasma une propriété antioxydante bénéfique.

- a) Outre son rôle de transporteur du cuivre, cette protéine possède des propriétés ferroxidasiques exploitées pour contrer l'effet destructeur des radicaux libres (32) (tableau 10).

Tableau 10 : Effet de la céruloplasmine sur la peroxydation des Acides Gras (AG) induite par le Fer et le cobalt

	TBA-reactivity (A_{532}/h)			
	Ferrous salt		Cobaltous salt	
	A_{532}	Inhib. (%)	A_{532}	Inhib. (%)
Blank (fatty acid only)	0.01		0.01	
Control (fatty acid + metal salt)	0.45		0.65	
+ caeruloplasmin	0.05	91	0.62	5
+ albumin	0.36	20	0.61	6
+ papain	0.46	0	0.56	14
+ γ -globulin	0.34	25	0.59	9
+ catalase	0.51	0	0.52	20

La concentration finale en sels de métaux était de 0,2 mM et de 0,4 mg/ml en protéine.

Les résultats ont été calculés après soustraction des blancs appropriés.

Les ions ferreux (Fe^{2+}), générant des radicaux OH° dangereux, sont oxydés en ions ferriques (Fe^{3+}) par la céruloplasmine, et par suite regagnent leur forme de stockage d'où ils avaient été mobilisés, la ferritine (122).

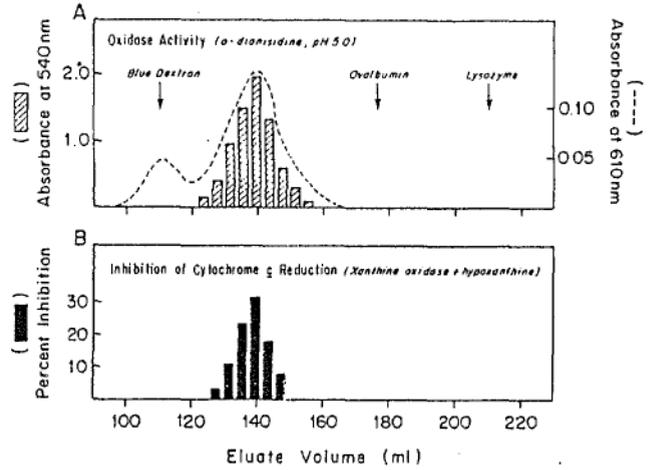
Or, comme nous l'avons vu précédemment, le Fer est souvent en excès chez le polytransfusé (50) (104) (107).

- b) L'administration locale de céruloplasmine chez des patients arthritiques a dévoilé une propriété supplémentaire de cette protéine : à des doses plus élevées, elle joue un rôle scavenger sur les radicaux $O_2^{\cdot-}$ (91) (102).

Cette activité scavenger est mesurée par l'inhibition des réactions oxydo-réduction que $O_2^{\cdot-}$ catalyse (49) (fig. 27).

Fig 27. Chromatographie Séphacryl S. 200 de la Céruloplasmine pour son activité oxydasique, et sa propriété scavenger des $O_2^{\cdot-}$ (A).

- Activité oxydasique à pH 5 avec pour substrat de la O dianisidine
- Effet scavenger sur les $O_2^{\cdot-}$ mesuré en % d'inhibition de la réduction du ferri-cytochrome C par la xanthine oxydase hypoxanthine.



De plus, des études ont montré que la céruloplasmine inhiberait la dépolymérisation de l'acide hyaluronique par le mécanisme de la figure 28. Cette dépolymérisation s'effectue sous l'effet des ions Fe^{2+} , Cu^{+1} déplacés de leur état oxydé par l'acide ascorbique présent dans le milieu (111).

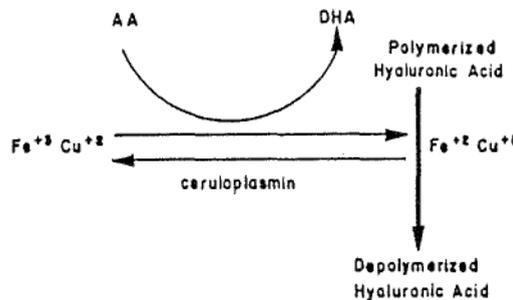


Fig 28. Mécanisme d'action de la céruloplasmine dans l'inhibition de la dépolymérisation de l'acide hyaluronique induite par l'acide ascorbique.

Si l'activité anti-inflammatoire de la céruloplasmine est aujourd'hui bien démontrée, son efficacité en thérapeutique n'est pas constante.

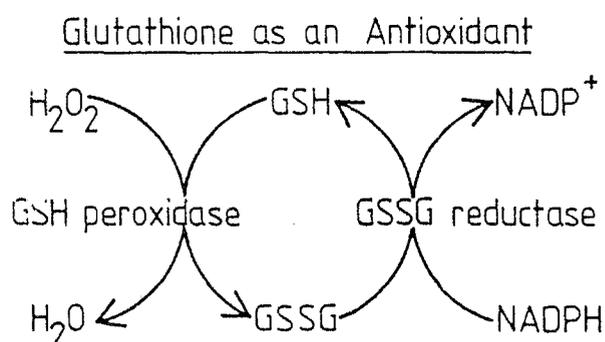
En effet, cette protéine plasmatique subit l'activité protéolytique d'enzymes présentes dans l'organisme.

Aussi, les conditions optimales biochimiques de l'activité de la céruloplasmine (pH, potentiel redox) restent encore mal cernées (83).

2 - 4 - LA GLUTATHION

La glutathion possède une activité antioxydante, puisqu'il réduit le peroxyde d'hydrogène en une molécule d'eau, grâce à la glutathion peroxydase (40) (fig. 29).

Fig 29. : Le rôle de la glutathion peroxydase, en tant qu'antioxydant, dépendant de l'enzyme GPX (GSH peroxydase) couplée avec la GSSG réductase, pour redonner au glutathion sa forme réduite.



On peut donc penser que des taux plasmatiques convenables, suffisent à diminuer la susceptibilité des tissus à l'attaque des radicaux libres et de l' H_2O_2 (113).

Dans le cas précis de l'hémodialysé, le régime hypoprotidique auquel il est soumis, laisse entendre un apport insuffisant en certaines Aa essentielles tels que la cystéine, la glycine, le glutamate. Pourtant, les hépatocytes du patient nécessitent l'apport de ces Aa pour la synthèse du glutathion dont ils assurent le taux sérique.

Comme cela a été réalisé chez l'animal (117), ne pourrait-on pas augmenter les taux plasmatiques en glutathion par supplémentation du patient en ces trois acides aminés ?

Des études portant sur l'effet "scavenger" du glutathion réduit, ont clairement démontré son rôle protecteur contre les dégâts que les hydroperoxydes provoquent, sur des cellules rénales ou pulmonaires (fig. 30). Toutefois, ce tripeptide doit être transporté à l'intérieur de la cellule pour exercer son activité anti-oxydante (101) (60).

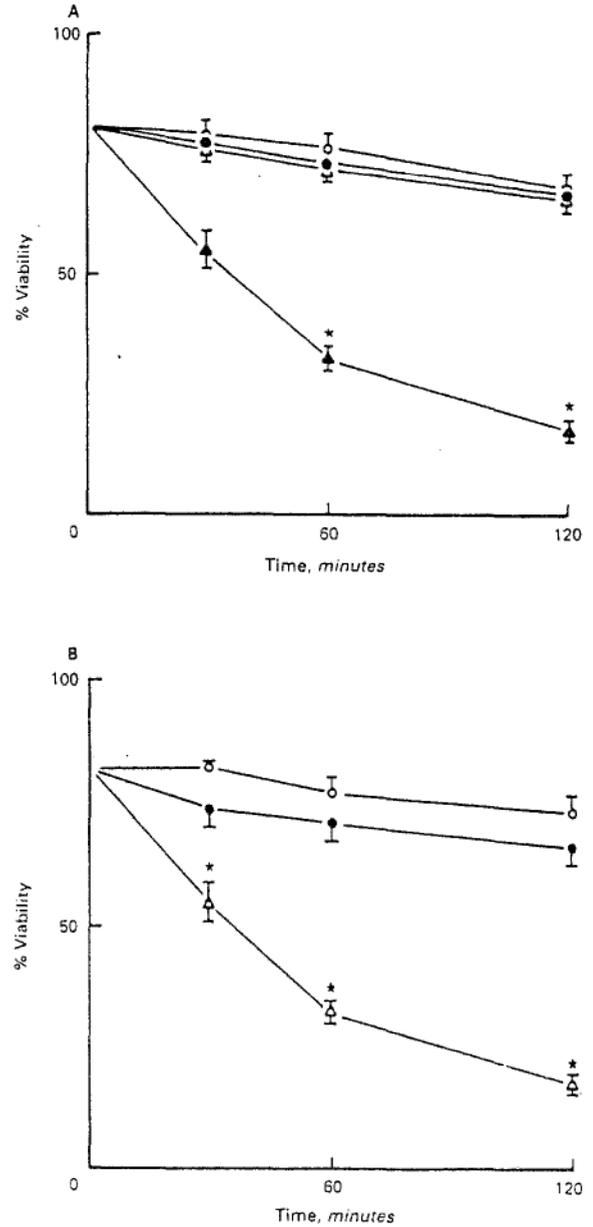
Fig 30.: Rôle protecteur du Glutathion (GSH) exogène sur les cellules épithéliales rénales des dégâts occasionnés par le t-butyl hydroperoxyde (agent oxydant très réactif).

A = Cellules ($1 \times 10^6/\text{ml}$) ont été suspendues dans un milieu modifié de Krebs-Henseleit avec 1mM de GSH et 150 μM de Butylhydroperoxyde

(o) contrôle
 (●) cellules + 1mM GSH
 (Δ) cellules + 1 mM GSH + 150 μM butylhydroperoxyde

B = Cellules traitées comme ci-dessus avec 20 μM de GSH

(o) cellules + 20 μM de GSH
 (●) cellules + 20 μM de GSH + 150 μM d'oxydant
 (Δ) cellules + 150 μM d'oxydant(

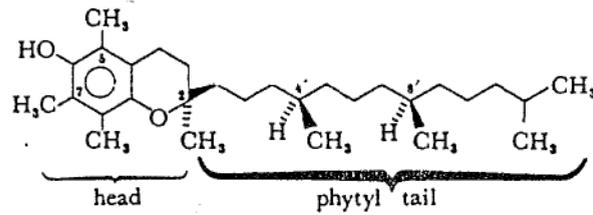


L'efficacité du glutathion dans les affections rhumatologiques n'a pas été à ce jour exploitée.

2 - 5 - LES VITAMINES

Au cours du traitement de dialyse, l'I.R.C. perd certaines vitamines pourtant nécessaires à son système de défense antioxydant (fig. 31).

2 - 5 - 1 - La vitamine E



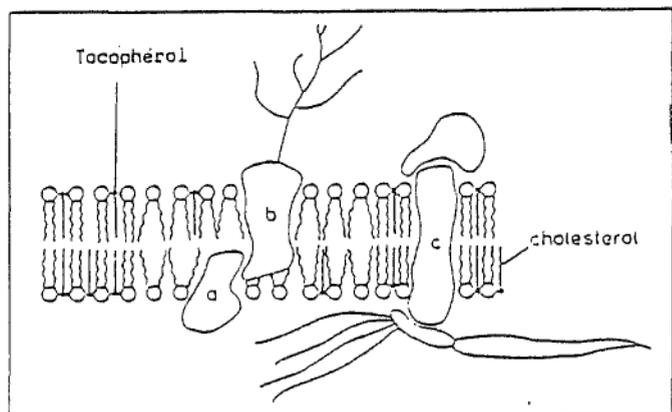
Parmi les micronutriments, notamment les vitamines qui jouent un rôle antioxydant vis-à-vis des radicaux libres (fig. 31), la vitamine E possède des propriétés antiradicalaires considérables puisque certains auteurs la considèrent comme le principal antioxydant protecteur contre la peroxydation membranaire (128) (22).

Elle s'incorpore sous forme d' α -tocophérol dans la membrane phospholipidique de la cellule, grâce à son caractère lipophile (fig. 32). Là, elle stoppe la propagation de la réaction en chaîne de la lipoperoxydation (40).

Une propriété inattendue de la vitamine E a été récemment découverte *in Vitro*, par ENGEL et ses collaborateurs : les P.N. exposés à des doses plasmatiques de vitamine E diminuent leur production d'anion superoxyde (34 bis) (fig. 33). (Voir page suivante). Un excès de vitamine E peut donc baisser la capacité de défense de l'organisme en diminuant la phagocytose.

Mais restons prudents, car un traitement antiradicalaire utilisant la vitamine E n'a de raison d'être que si une déficience vitaminique est décelée, or l'I.R.C. n'est pas systématiquement carencé en vitamine E.

Fig 32. : Modèle de membrane avec des phospholipides à l'état fluide (la partie avec des protéines a et b) et sous forme de gel (la partie avec une protéine C).

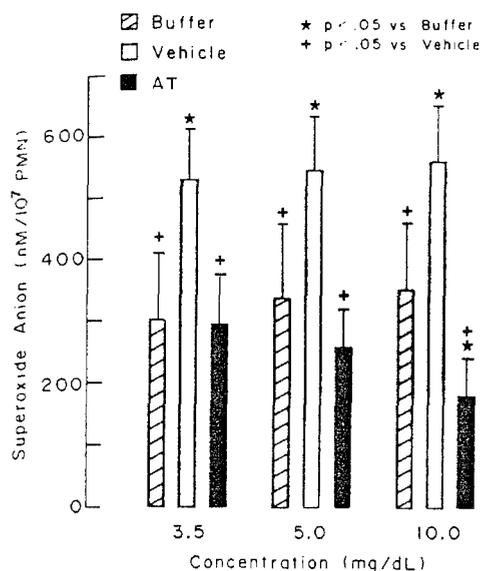


Modèle de membrane avec des phospholipides à l'état fluide (la partie avec des protéines a et b) et sous forme de gel (la partie avec une protéine c)

Fig. 33. Production d'ions superoxydes par des polynucléaires de donneurs sains, simultanément exposés à des doses croissantes de vitamine E (AT) ou de tampon (Buffer).

La quantité d'ions superoxydes produits après stimulation au PMA (Phorbol myriétate acétate), diminue lorsque la concentration en vitamine E augmente puis rebaisse vers 10 µg/dL.

Vitamine E et tampon diminuent la production des ? polynucléaires, mais non le solvant (vehicle). (moyenne ± 1 SD d'après 5 dosages).



2 - 5 - 2 -

La Pro-vitamine A ou β-carotène et les caroténoïdes

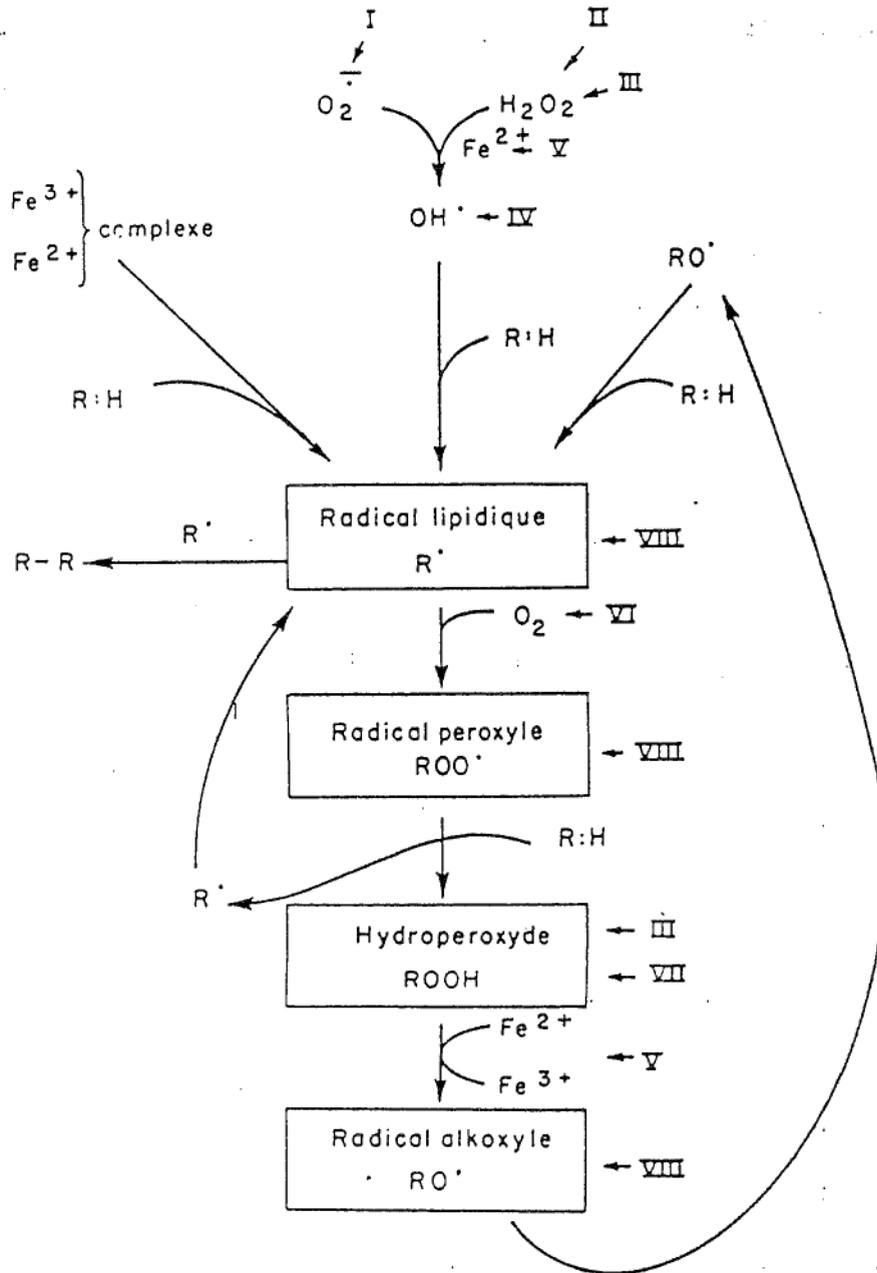
Le β-carotène et les caroténoïdes piègent l'oxygène singulet (espèce émise sous l'action d'une source lumineuse). Ils "scavengent" également les radicaux oxygénés dans les tissus soumis à des conditions physiologiques normales.

En effet, le β-carotène est très réactif vis-à-vis des radicaux peroxy et il se transforme en β-carotényl, qui lui-même est un bon piègeur radicalaire (17).

Or le rétinol circulant chez l'hémodialysé est toujours augmenté, augmentation liée à une élévation des taux de rétinol binding protéine (RBP) non filtré par la membrane de dialyse.

(voir schéma page suivante)= figure 34

Fig 34



Cycle d'auto-oxydation des acides gras polyinsaturés et moyens de protection. I : Superoxyde dismutase (SOD) ; II : Catalase ; III : Glutathion peroxydase (GPO) ; IV : Acide urique, extrait de Ginkgo biloba, vitamine E, vitamines P ; V : Extrait de Ginkgo biloba, vitamines P, séruléoplasmine ; VI, VII et VIII : Vitamine E.

3 - LES XENOBIOTIQUES

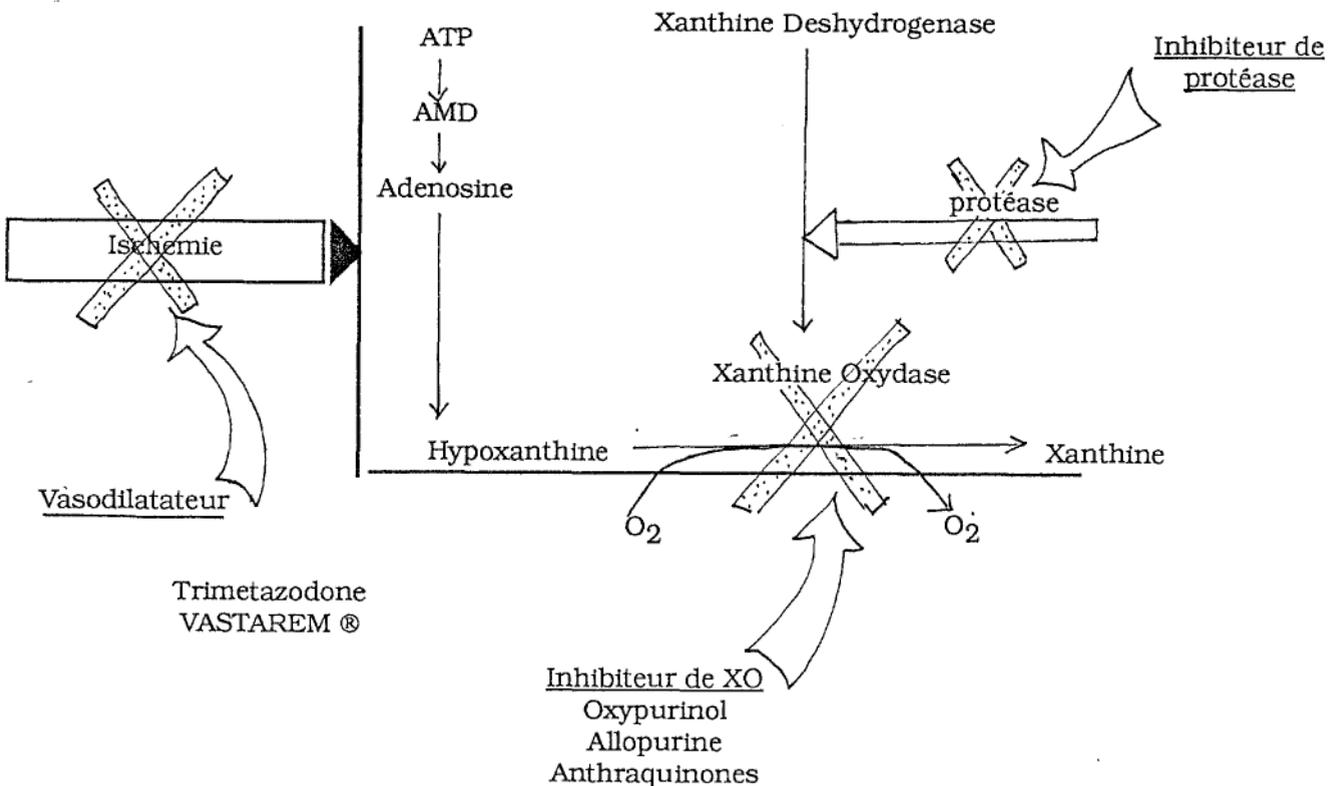
De nombreuses molécules de synthèse, déjà utilisées en thérapeutique (AINS, trimétazidine oxypurinol), ou utilisées dans d'autres domaines (par exemple, les conservateurs alimentaires - BHT ...), possèdent des propriétés antiradicalaires. Ces molécules opèrent soit en diminuant la production de RLO, soit en les piégeant avant qu'ils occasionnent des dégâts.

Parallèlement, certains extraits végétaux, renfermant des flavonoïdes, des polyphénols ou des anthocyanosides se sont avérés présenter des propriétés identiques.

3 - 1 - ANTIOXYDANTS PRÉVENTIFS

Comme nous l'avons vu précédemment, la séance de dialyse place l'hémodialysé dans des conditions d'ischémie transitoire (diminution Pa O₂, séquestration pulmonaire des polynucléaires). C'est pourquoi il semble intéressant de considérer certaines molécules de synthèse capables de diminuer la production de RLO générés par le système Xanthine/Xanthine-oxydase (fig. 35).

Fig 35. Niveau d'action possible de différents xénobiotiques sur le système xanthine/xanthine oxydase



Nous pouvons citer de nombreuses molécules déjà commercialisées, à des fins thérapeutiques autres, qui inhiberaient la production de RLO par la xanthine oxydase in vitro :

- l'allopurinol (ZYLORIC®) et oxypurinol : métabolite du premier (127) (fig. 36)
- la trimetazidine (VASTAREL® (100)
- les anthraquinones (laxatifs végétaux) (112) (tableau 11) et (fig. 37).

Les résultats encourageants obtenus par les équipes de chercheurs, laissent espérer des applications en rhumatologie, non effectuées à ce jour, objectivant la protection des articulations des patients hémodialysés vis-à-vis de leur production incontrôlée de RLO.

FIG. 36 Activité inhibitrice de l'oxypurinol (Oxi) et Allopurinol (Allo) sur la production du radical superoxyde par la Xanthine oxydase à partir de 120 μM d'hypoxanthine

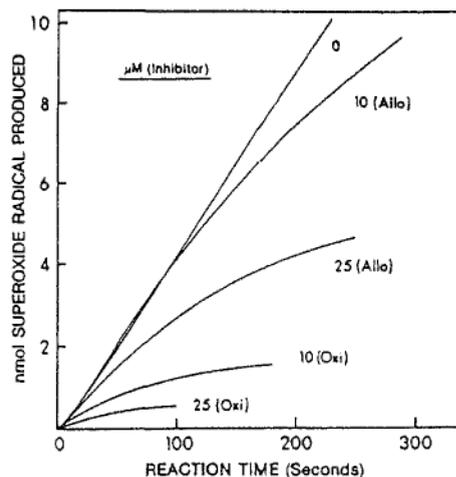
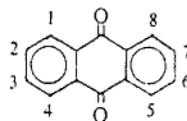


Tableau 11

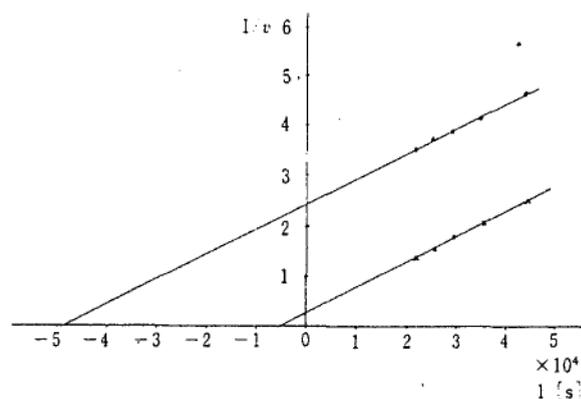
TABLE I. XO Inhibitory Activities of Anthraquinones



Compound	1	2	3	4	5	6	7	8	Inhibition (%)	
									10 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$
Anthraquinone (1)	H	H	H	H	H	H	H	H	0.9	0.0
Alizarin (2)	OH	OH	H	H	H	H	H	H	29.2	1.7
Quinizarin (3)	OH	H	H	OH	H	H	H	H	0.6	0.0
Anthrarufin (4)	OH	H	H	H	OH	H	H	H	1.0	0.0
Chrysazin (5)	OH	H	H	H	H	H	H	OH	0.2	0.0
Purpurin (6)	OH	OH	H	OH	H	H	H	H	37.2	6.5
Emodin (7)	OH	H	OH	H	H	Me	H	OH	17.5	4.1
Anthragallol (8)	OH	OH	OH	H	H	H	H	H	93.2	7.0
Rufigallol (9)	OH	OH	OH	H	OH	OH	OH	H	22.0	

Fig 37. Activité inhibitrice de l'antragallol sur la Xanthine oxydase.

Courbe de Lineweaver-Burk en absence (x-x) et en présence (o-o) d'Anthragallol, avec comme substrat de la Xanthine : s
 $v = \mu\text{M}$ de substrat métabollisé/mg d'enzyme/minutes



3 - 2 - LES ANTIOXYDANTS PIÉGEURS DE RADICAUX LIBRES

Les antioxydants commerciaux sont en général des phénols ou des amines aromatiques. L'utilisation de Butyrohydroxytoluène (BHT) et de Butyrohydroxy-anisole (BHA) dans l'industrie alimentaire en tant que conservateurs est devenue routinière.

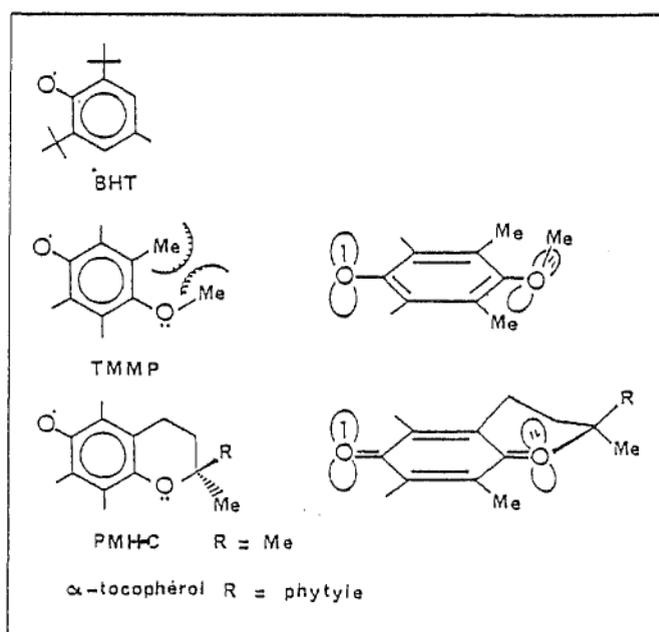
Leur propriété antioxydante est due à leur capacité de piéger les radicaux libres dangereux (17).

Ils interrompent en effet la réaction en chaîne, en agissant comme donneurs d'hydrogène vis-à-vis des radicaux hydroperoxydes :

Leur groupement "tertio-butyl", leur confère une importante lipophilie, qui leur permettra de piéger les RLO au lieu même de leur production. Ces propriétés "SCAVENGERS" ne sont toutefois pas mises à profit dans le domaine de la rhumatologie. BLACK et coll., l'utilisent, en dermatologie, afin de limiter les processus de cancérogène liés à la production de RLO.

Au rang de cette classe d'antioxydants, on peut citer les tocophérols (qui par rapport à une vague de molécules nouvelles telles que le BHT, BHA, TMMP, le PMHC), apparaissent comme des antioxygènes médiocres (22) (fig. 38).

Fig. 38 Représentation plane (à gauche) et stéréochimique (à droite) de trois antioxydants du type donneur d'hydrogène phénolique, le BHT (butyl-hydroxy-toluène), le TMMP (tétra-méthyl-méthoxy-phénol) et le PMHC (pentaméthyl-hydroxychromane), modèle des tocophérols (17).



3 - 3 - LES AINS : UN ROLE PRÉVENTIF ET PIÈGEUR DES RLO

L'apparition d'arthropathies chez l'hémodialysé chronique, implique la mise en route d'un traitement AI comportant des médicaments couramment utilisés en rhumatologie.

Quelle est l'incidence de la prise d'un tel traitement anti-inflammatoire sur la production ou le devenir des radicaux libres ?

Ces différentes molécules appartiennent à des classes chimiques variées. Leur mode d'action sur les radicaux libres oxygénés varie donc en fonction du groupe d'AINS auquel ils appartiennent. Le tableau ci-dessous résume les propriétés anti-radicalaires des principaux groupes d'AINS (tableau 12).

Tableau 12 : Action antiradicalaire de différentes classes d'anti-inflammatoires

		Diminution production	Effet scavanger	Références
ANTI INFLAMMATOIRES A ACTION LENTE	Antimalariques *Chloroquine *Hydroxychloroquine	+++	-) (118)
	Composé à groupement thiols *D penicillamine *Dérivés sels d'or	+++ +++	+++) (135)) (110,71)
	ANTI INFLAMMATOIRES A ACTION RAPIDE ET BREVE	*Diclofenac (VOLTARENE) *Indometacine (INDOCID) *Piroxicam (FELDENE) *Acide méfénamique (PONSTIL) *Ibuprofene (FENALGIC)	+++	-
ANTI INFLAMMATOIRE CHOLTIQUES	Sulfasalazine et son metabolite le 5 amino salicylate	-	+++)) (66,55))

KAPLAN et ses coll. ont étudié plus précisément, l'effet de certains AINS *in vivo*, sur la génération de par les polynucléaires. Pour ce faire, trois groupes de sujets sains ont reçu durant trois jours respectivement de l'Ibuprofène (2400 mg/j), de l'Indonétacine (100 mg/j) ou du piroxicam (20 mg/j). Puis le comportement de leur PNN répondant à un agent stimulant est étudié. Il ressort que la production d'ions superoxydes, peu diminuée avec l'Ibuprofène et l'Indométacine, est par contre inhibée par le Piroxicam (75) (fig. 39).

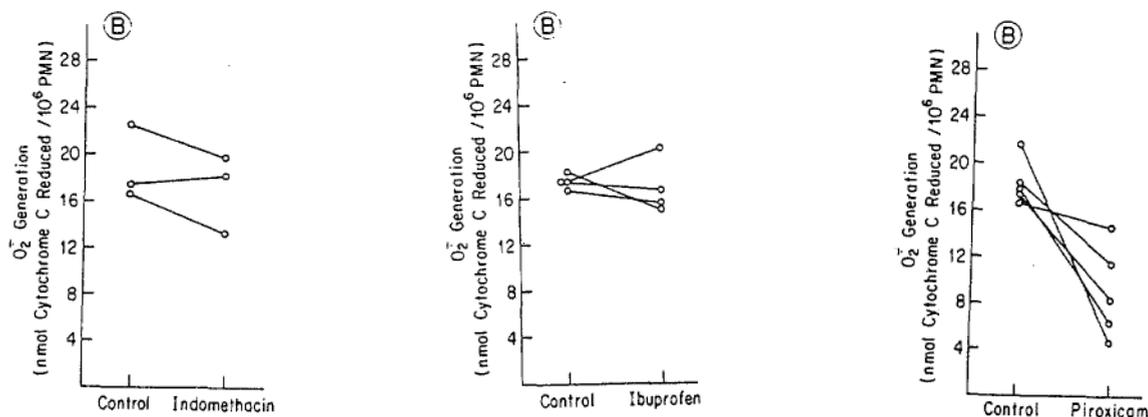


Fig. 39. Effet de l'Ibuprofène, de l'Indométacine et du Piroxicam sur la fonction neutrophile *in Vivo*-d'hommes sains en particulier sur leur production d'ion superoxyde.

Les Sels d'Or

Ils ont toujours été considérés comme un des médicaments les plus efficaces dans le polyarthrite rhumatoïde.

Prescrit en injection IM hebdomadaire de 25 à 50 cg d'Aurothiopropanosulfate de Na⁺ (ou Allochrysin®) il stabilise les membranes lysosomiales des Polynucléaires neutrophiles et diminue donc le relargage d'enzymes.

Son efficacité clinique apparaît après constitution d'un stock en Au de 1 gramme chez le patient, soit au bout de 2 à 4 mois. Notons qu'un résultat positif est obtenu dans 50 à 75 % des cas (71).

Quelques intolérances au métal, restent le seul écueil : en effet, des manifestations cutanées, hématologiques font l'objet d'une surveillance régulière lors de la mise en route de ce traitement.

3 - 4 - THÉRAPIE PAR DES EXTRAITS VÉGÉTAUX

3 - 4 - 1 - L'extrait de Ginko Biloba

Le Ginko Biloba met à la disposition des chercheurs, des agents pharmacologiques, qui depuis quelques années nourrissent les espoirs d'une thérapie anti-radicalaire efficace.

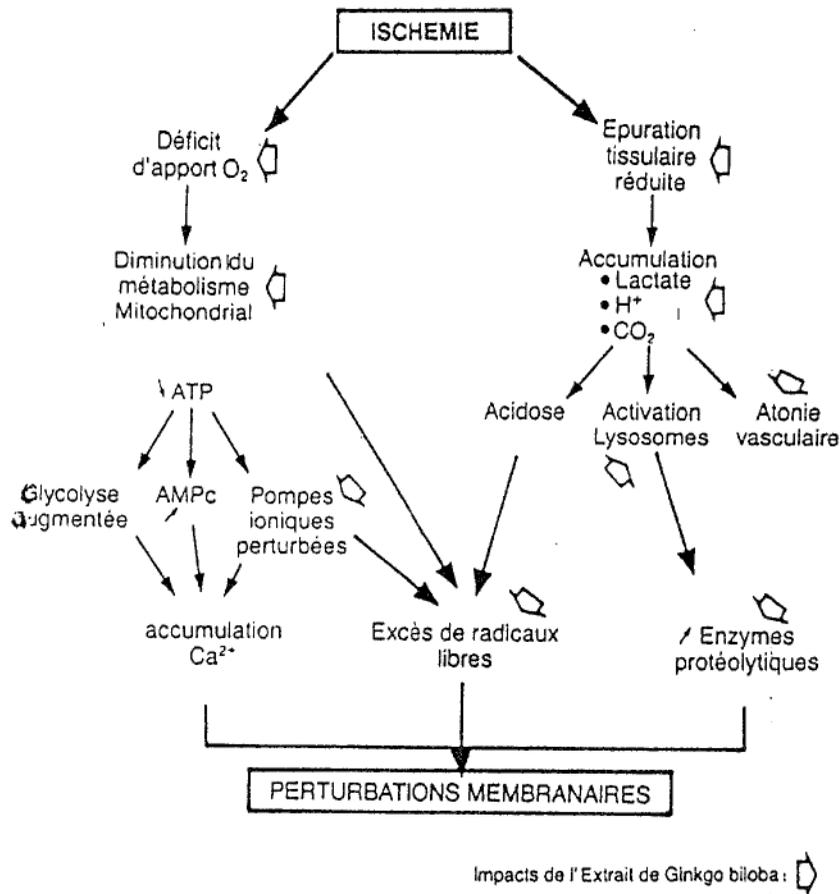
En effet, l'extrait de Ginkgo Biloba piège l'ion OH° , et à des concentrations de 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, il ralentit considérablement la réaction de FENTON.

Aussi, prévient-il la destruction par les RLO de l'acide hyaluronique. Cette propriété pourrait être mise à profit dans la prévention des dégâts articulaires causés par les radicaux libres.

Des hétérosides flavonoïdiques et des proanthocyanidines présents dans l'extrait de ce végétal sont responsables de cette activité.

Des expériences récentes sur les leucocytes humains activés, ont montré que ces extraits, de la même manière que la vitamine E, diminuent la production de RLO(19), et pourraient constituer une thérapie antiradicalaire dans les pathologies ischémiques (fig. 40).

Fig 40.



Séquence des évènements métaboliques et ioniques cellulaires de l'ischémie cérébrale. Les impacts de l'extrait de Ginkgo biloba (\square).

3 - 4 - 2 - Les Proanthocyanidols : extrait du marc de raisin

Ce sont des polyphénols incolores qui par hydrolyse acide donnent naissance à des anthocyanidols rouges.

Ils sont retrouvés dans les différentes parties solides de la grappe de raisin : pépin, pellicule, pulpe et rafle (88).

Des recherches récentes ont montré que ces mêmes proanthocyanols possèdent des propriétés Scavengers sur les RLO intéressantes (99) (109).

Les vins rouges convenablement élaborés en sont la principale source de notre alimentation ; ils ne peuvent malheureusement pas rentrer dans le cadre d'un traitement.

3 - 4 - 3 - Les Flavanoïdes : extraits du vaccinum myrtillus

MONBOISSE et ses coll. ont démontré le rôle protecteur des flavonoïdes extraits sur la myrtille (DIFRAREL ®) sur les fibres de collagènes exposées aux RLO. En effet, l'incubation de collagène extrait de la peau de veau avec une source de RLO, dégrade le polymère en peptides de petite taille.

L'activité "scavenger" de flavonoïdes sur les ions $O_2^{\cdot-}$ inhère cette dégradation et protège le collagène (109) (tableau 13 et figure 41).

TABLEAU 13 : Effet protecteur des anthocyanosides extraits du Vaccinum myrtillus

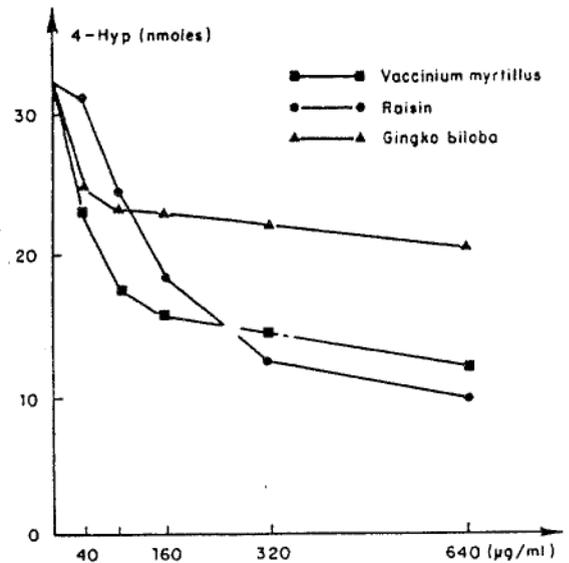
Quantité de 4-hydroxyproline libérés lors de l'incubation de 1 mg de collagène contenant 72 μ M d'hydroxyproline avec les concentrations suivantes d'extraits d'anthocyanoside						
	0 μ g/ml	40 μ g/ml	80 μ g/ml	160 μ g/ml	320 μ g/ml	640 μ g/ml
Contrôle hypoxanthine	<1.35	<1.35	<1.35	<1.35	<1.35	<1.35
Contrôle xanthine oxydase	4.23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Extrait Anthocyanoside Difmarel®	32.40	22.55*	17.34*	15.75*	14.31*	12.19*
((Extrait) Anthocyanoside de levure de bière	32.40	20.52*	19.98*	17.28*	18.36*	16.10*
Anthocyanoside extraits de raisin	32.40	31.44	24.29*	18.06*	12.46*	9.77*

Résultats exprimés en quantité (nmoles/tube) de 4-hydroxyproline contenus dans les peptides libérés après 6 heures, d'incubation.. La limite de détection de l'hydroproline est 1,35 nmole/tub. n.d. = non déterminé

Cependant, ces propriétés protectrices démontrées in vitro, quoique déjà largement utilisées en cosmétologie, doivent encore prouver leur efficacité in vivo.

Si nous considérons parallèlement : le collagène, constituant important de l'articulation, et l'état inflammatoire chronique du patient dialysé, cette découverte s'avère être prometteuse pour le traitement des arthropathies de l'hémodialysé.

Fig. 4 1- Effet protecteur de divers flavanoïdes (HYP = marqueurs de la dégradation du collagène par les radicaux libres = hydroxyproline



4 - CONCLUSION

Les approches thérapeutiques antiradicalaires que nous venons de voir ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement des complications arthropathiques de l'hémodialysé.

L'efficacité de certains antioxydants, prouvée chez l'animal n'est pas toujours confirmée chez l'homme.

De même, les molécules dont l'activité a seulement été étudiée in vitro (sur les polynucléaires par exemple), doivent prouver leurs propriétés in vivo. En somme, de nombreux travaux de recherches restent encore à être effectués.

Cependant, la supplémentation en substance perdues dans le bain de dialyse, afin de reconstituer les moyens de défense naturelles de l'hémodialysé (enzymes détoxifiantes, vitamines antioxydantes, oligo-éléments), n'est-elle pas la première démarche thérapeutique à envisager ?

CONCLUSION

Les R.L.O. bénéfiques à l'organisme dans les processus de phagocytose peuvent devenir redoutables lorsqu'ils exercent leur toxicité sur des tissus sains.

C'est le cas de l'hémodialysé, dont les moyens de défense contre l'agression des R.L.O. sont diminués et la production exaltée par des accès inflammatoires liés au traitement d'hémodialyse.

Les arthropathies qui en découlent se surajoutent aux contraintes de la vie du patient (régime alimentaire strict, séance de dialyse trihebdomadaire de 4 à 5 heures chacune).

Toutefois, les techniques d'hémodialyse s'améliorent depuis plusieurs années (membranes bio-compatibles, qualité des bains); de même la recherche d'un traitement palliant l'anémie de l'hémodialysé est en plein essor (E.P.O.).

Il reste que la mortalité et la morbidité de l'I.R.C. hémodialysé est encore très grande, et que beaucoup de travaux doivent se poursuivre dans ce domaine, autant dans l'amélioration du traitement-même, que dans la recherche d'un plus grand confort pour le malade traité.

Il faut que l'hémodialysé vive aujourd'hui, dans l'espoir de voir les effets secondaires causés par son traitement s'amenuiser voire disparaître au fil des recherches et des découvertes ... Bientôt, il pourra mener une vie saine et normale au sein de la société qui l'a vu naître.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ABELLA A., CLERC D., CHALAS J., BARET A., LELUC R., LINDENBAUM A. : Concentration en superoxyde dismutase (cuivre et manganèse), catalase et glutathion peroxydase dans les hématies, les plaquettes et le plasma de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, *Ann. Biol. Clin.*, 45, 1987, pp 152 - 155.
- 2- ALEXANDER J., FORRE O., AASETH J., DOBLONG J., OVERBO S. : Induction of a metallothionin-like protein in human lymphocytes, *Scand. Journal of Immunology*, 1982, 15, pp 217 - 220.
- 3- ALLEN J.L., KORCHIK W., KAY N.E., MC CLAM C.J. : Zinc and T Lymphocyte function in hemodialysis Patients, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1982, 36, pp 410 - 415.
- 4- ANTONIOU L.D., SHALHOUB R.J. : Zinc-Induced Enhancement of Lymphocyte Function and Viability in Chronic Uremia, *Nephron* 40, 1985, pp 13 - 21.
- 5- ARUOMA O.I., WASIL M., HALLIWELL B., The Scavenging of oxidants by sulphasalazine and its metabolites - A possible contribution to their anti-inflammatory effects ?, *Bioch. Pharmacol.* 36, 1987, pp 3739 - 3742.
- 6- BABIOR B.M., KIPNES R.S., CURNUTTE J.T. : Biological defense mechanisms - The production by leukocytes of superoxide, a potential bacterial agent, *J. Clin. Invest.* 52, 1973, pp 741 - 744.
- 7- BARDIN T., ZINGRAFF J., BENOIT J., KUNTZ D., DRUEKE T. : L'amylose des hémodialysés, *Presse Médicale*, 16, N° 18, Mai 1987, pp 907 - 910.
- 8- BENHAMOU C.L. : Arthropathies des dialysés, *Presse Médicale*, 16, N° 8, 1987, pp 373 - 374.
- 9- BERNHEIM J.L., ABED S., KOVATZ S., BAR-SELA S., RATHAUS M. : Contrôle des réserves martiales chez les hémodialysés chroniques, *Lyon Médical*, 243, 2, 1980, pp 43 - 44.
- 10- BLAKE D.R., HALL N.D., BACON P.A., DIEPPE P.A., HALLIWELL B., M.C. GUTTERIDGE J. : Effect of a specific iron chelatin agent on animal models of inflammation, *Annals of the Rheumatic Disease*, 42, 1983, pp 89 - 93.
- 11- BLAKE D.R., GALLAGHER P.J., POTTER A.R., BELL M.J., BACON P.A. : The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease, *Arthritis and Rheumatism*, vol. 27, N° 5, Mai 1984, pp 495 - 501.
- 12- BLAKE D.R., HALL N.D., BACON P.A. : The importance of iron in rheumatoid disease, *The Lancet*, Novembre 1981, pp 1142 - 1144.
- 13- BOLANN B.J., ULVIK R.J. : Release of iron from ferritin by xanthine oxidase - role of the superoxide radical, *Biochem. J.*, 243, (printed in Great Britain), 1987, pp 55 - 59.
- 14- BONNEFONT D., BOURELY B., JAUDON M.C., GALLI A. : Implication of selenium and glutathion peroxidase deficiency in the pathology of hemodialyzed patients, *Selenium in Medicine and Biology*, Walter de Gruyter and Co, Berlin - New-York, 1988.
- 15- BOREL J.P., MONBOISSE J.C. : Action des radicaux libres oxygénés sur le collagène au cours de l'inflammation, *Ann. Biol. Clin.*, 44, 1986, pp 260 - 265.

- 16 - BROOKE P.M., KEAN W.P., BUCKANAN W.N. : The Clinical Pharmacology of anti-inflammatory agents, London : Taylor and Francis, 1986.
- 17 - BURTON G.W., FOSTER D.O., PERLY B., SLATER T.F., SMITH I.C.P., INGOLD K.U. : Biological antioxidants, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 311, 1985, PP 565 - 578.
- 18 - CAMUS J.P., EMERIT I., MICHELON A.M., BRIER A., KOEGER A.C., MERLET C. : SOD et Polyarthrite Rhumatoïde - étude d'une série de 6 cas, Revue du Rhumatisme et des manifestations ostéoarticulaires, N° 7 et 9, 1980, pp 489 - 492.
- 19 - CAPLOWITZ N., AW TK, COKHTENS M. : The Regulation of hepatic glutathione, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol, 25, 1985, pp 715 - 744.
- 20 - CARY N.R.B., SETHI D., BROWN E.A., ERHARDT C.C., WOODROW D.F., GOWER P.E. : Dialysis arthropathy : amyloid or iron ?, British Medical Journal, Vol. 293, Novembre 1986, pp 1392 - 1394.
- 21 - CHANARD J., LAVAUD S., JOLY D., MELIN J.P., TOUPANCE O. : Complications Rhumatologiques tardives des hémodialysés : rôles respectifs de l'ancienneté du traitement et de la durée d'exposition aux membranes artificielles. "Bioincompatibilité et Dialyses", Symposium, Courchevel Avril 1987.
- 22 - CHAZAN J.B., SZULC M. : Radicaux libres et vitamine E, Cah. Nutr.Diét. XXII, 1, 1987, pp 66 - 76.
- 23 - DAMON M., CHAVIS C., LE DOUCEN C., BLOTMAN F., CRASTES DE PAULET A. : Reactive oxygen species released by human blood neutrophils from piroxicam-treated healthy subjects, Free Radical in Medecine : ABSTRACTS, Paris, Décembre 1988.
- 24 - DANIELSON B.G., FELLSTRÖM B., NILSSON P., WEISS L. et WIKSTRÖM B. : Trace element levels in patients with renal failure and after transplantation. Acta pharmcologica et toxicologica, vol. 59, suppl. VII, 1986, pp 438 - 441.
- 25 - DE ALMEIDA V., ICRE P. : Les modes de stérilisation - Avantages et Inconvénients, Bio-incompatibilité et dialyses, Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 26 - DE BROE M.E., DE BACKER W.A, VERPOOTEN G.A., VERMEIRE P.A. : "Leucopenia and hypoxemia during hemodialysis with different membranes", Abstracts contr. Nephrol., vol. 39, 1983, pp 26 - 30.
- 27 - DEBY C., PINCEMAIL J. : Toxicité de l'oxygène, radicaux libres et moyens de défense, Presse Médicale, 15, N° 1, Septembre 1986, pp 1468 - 1474.
- 28 - DESCHAMPS, LATSCHA B. et NGUYEN A.T. : Métabolisme oxydatif des phagocytes au cours de l'hémodialyse, Biocompatibilité et Dialyse, Courchevel, Avril 1987.
- 29 - DISKIN C.J. : Plasma Selenium Levels in Renals Failure, Nephron 44, 1986, pp155 - 156.
- 30 - DOLAN M.J., WHIPP B.J., DAVIDSON W.D., WEITZMAN R.E., WASSERMAN K. : "Hypopnea associated with acetate hemodialysis : Carbon dioxide flow dependent ventilation", The New England Journal of Medecine, 1981.

- 31 - DOLLWETT H.H.A., M.C. NICHOLAS J.B., PEZESHK A., SORENSON J.R.J. : Superoxide dismutase-mimetic activity of antiepileptic drug copper complexes, Trace element in medicine, Vol. 4 N° 1, 1987, pp 13 - 20.
- 32 - DORMANDY T.L. : Free Radical Oxidation and Antioxidants, The Lancet, March 28, 1978, pp 647 - 650.
- 33 - DUBOIS F., NICOLAS B., HOFFMAN R., BELLEVILLE F., PAYSANT P. : Blood Selenium, Glutathion Peroxidase and Cadmium in Chronic Renal Failure Patients, Selenium in Medicine and Biology, Walter de Gruyter and Co. Berlin - New-york, 1988, pp 289 - 292.
- 34 - DWORKIN B., WESELEY S., WILLIAM S., ROSENTHAL : Diminished Blood Selenium Levels in Renal Failure Patients on Dialysis : Correlations with Nutritional Status, American Journal of the medical Sciences, vol. 293, Janvier 1987, pp 6 - 12.
- 34b ENGEL W.A., YODER M.C., BAURLEY J.L. and PAO-LO YU : Vitamin E Decreases superoxide Anion Production by Polymorphonuclear leukocytes, Pediatric Research, vol. 23 N° 3, 1988, pp 245 - 248.
- 35 - EMERIT J., FECHNER J., GALLI A., CLAVEL J.P., CONGY F. : Les Radicaux libres dérivés de l'oxygène et la peroxydation lipidique, La Presse Médicale, 15, 1986, pp 751 - 754.
- 36 - ESCHBACH J.W. : The anemia of chronic renal failure : pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin, Kidney International, 1989, vol. 35, pp. 134-148.
- 37 - FARDELLONE P., CANAUD B., FLAVIER J.L., BOUDET R., FLORENCE P., MION C., SIMON L. : Arthropathies des patients hémodialysés depuis plus de 10 ans, Revue du Rhumatisme, Mars 1988.
- 38 - FAURE H. : Le Zinc, un oligo-élément essentiel, Pharmascope, 1986, 3, pp 13 - 14.
- 39 - FAVIER A., KOUKAY N., RICHARD M.J. : Zinc an protection against oxygen Free Radicals, Abstracts, Free radicals in medicine, Nov. 1988, p 20.
- 40 - FLENLEY D. : What should an ideal antioxidant do (and not do)?, Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 23, 1987, pp 279 - 285.
- 41 - FLOEGE J., GRANOLLERAS C., KOCK K.M., SHALDON S. : Which Membrane ?, Nephron 50, 1988, pp 177 - 181.
- 42 - FLOHE L. : Superoxide dismutase for therapeutic use : Clinical experience, dead ends and hopes, Molecular and Cellular Biochemistry 84, 1988, pp 123 - 181.
- 43 - FOISSAC-GEGOUX P., FLIPO R.M., HARDOUIN P., DUMONT A., DUQUESNOY B., DELCAMBRE B. : Ostéoarthropathie des hémodialysés : évolution à 2 ans après passage sur membrane de haute perméabilité, Néphrologie, 9, 1988, pp 129 - 133.
- 44 - FORET M., MEFTAH H., HACHACHET., KVENTOZ F., MILONGO R., SIRAJEDDINE K., CHRISTOLLET M., CORDONNIER D. : Revue de la Littérature 1968 - 1984, Biocompatibilité des membranes en Hémodialyse, Symposium francophone Grenoble, Novembre 1984.

- 45 - FRANCESCHI M.P., ORTIZ J.P., ARMYNOT M., CANAUD B., SIMEON M., MION C., ATTISSO M. : Le Concentré Bicarbonate pour l'hémodialysé : une source de contamination bactérienne mésestimée, "Bioincompatibilité et Dialyses", Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 46 - GIORDANO N., FIORAVANTI A., SANCASCIANI S., MARCOLONGO R. : Increase storage of iron and anaemia in rheumatoid arthritis : usefulness of desferrioxamine, British Medical Journal, Vol. 289, Octobre 1984, pp 961 - 962.
- 47 - GODDIO A.S., LIKFORMAN J. : La superoxyde-dismutase - revue de son emploi en médecine et chirurgie - étude de sa tolérance à travers les expérimentations animales et les applications à l'homme, Revue Générale, 64ème année, N° 34, Sém. Paris, Octobre 1988, 2291 - 2300.
- 48 - GOLDFARB B., NGUGYEN A.T., LANDAIS P., LONDON G., DESCHAMP B., relation entre complément et métabolisme oxydatif des phagocytes au cours de l'hémodialyse sur AN 69 et Cuprophane, Biocompatibilité et Dialyse, Courchevel, Avril 1987.
- 49 - GOLDSTEIN I.M., KAPLAN H.B., EDELSON H.S., WEISSMANN G. : CERUPLASMIN, a scavenger of superoxide anion radicals, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 254, N° 10, 1979, pp 4040 - 4045.
- 50 - GORDEUK V.R., BACON B.B., BRITTENHAM G.M. : Iron Overload : Causes and Consequences, Ann. Rev. Nutr. 7, 1987, pp 485 - 508.
- 51 - GRAF H., STUMNVOLL H.K., HABER P., KOVARIK J. : Pathophysiology of dialysis related hypoxaemia, Abstract Proc. E.D.T.A., Vol. 17, 1980.
- 52 - GREENWALD R.A. : Effect of Oxygen derived free radical on hyaluronic acid, Arthrites and Rheumatism, Vol. N° 23, pp 455 - 463.
- 53 - GREENWALD R.A., MOY W.W. : Inhibition of collagen - Gelation by action of the superoxyde Radical, Arthrites and Rheumatism, Vol. 22, N° 3, Mars 1979.
- 54 - GREKAS D., ALIVANIS P., BALASKAS E., DOMBROS N., TOURKANTONIS A. : Effect of Aluminium hydroxide and calcium on zinc tolerance test in uremic patients, Trace Elements in Medicine, Vol. 5, N° 4, 1988, pp 172 - 175.
- 55 - GREKAS D., NIKOLAIDES P., ALEXIOU P., TOURKANTONIS A. : Pharmacokinetics of zinc in chronic renal failure after intravenous administration, Trace Elements in Medicine, Vol. 5, N° 1, 1988, pp 9 - 11.
- 56 - GUPTA M., SINGAL P.K. : Oxygen radical injury in the presence of desferal, a specific iron-chelating agent, Biochemical Pharmacology, vol. 36 - N° 21, 1987, pp 3774 - 3777.
- 57 - GUTTERIDGE J.M.C., HALLIWELL B. : Radical-promoting metal ions and antioxidant changes in human rheumatoid arthritis, Free radicals and arthritides diseases, Swaak and Koster Editors, Eurage, 1986.
- 58 - Guy's hospital Medical School Meeting : Metal Chelation Therapy, Oxygen Radicals Human Disease, The Lancet, January 19, 1985, pp 143-145.
- 59 - HAEFFNER-CAVAILLON H. : Augmentation de l'activité Il-1 associée aux monocytes au cours de l'hémodialyse, Biocompatibilité et Dialyse, Symposium Courchevel, Avril 1987.

- 60 - HAGEN T.M., TAK YEE AW, JONES D.K.P. : Glutathione uptake and protection against oxidative injury in isolated Kidney cells, *Kidney International*, Vol. 34, 1988, pp 74 - 81.
- 61 - HALLIWELL B. : Oxidants and human disease : some new concepts, *FASEBJ.*, 1, 1987, pp 358 - 364.
- 62 - HALLIWELL B., HOULT J.R., BLAKE D.R. : Oxidants, inflammation, and anti-inflammatory drugs, *FASEB J.*, 2, 1988, pp 2867 - 2873.
- 63 - HARDOUIN P., FLIPO R.M., FOISSAC-GEGOUX P., LECOMTE-HOUCKE M., DUQUESNOY B., DELCAMBRE B. : Aspects actuels de la pathologie ostéoarticulaire des hémodialysés, *Revue du Rhumatisme*, 54, 6, 1987, pp 469 - 473.
- 64 - HERBELIN A., NGUYEN A.T., ZINGRAFF S. : Influence des membranes de dialyse sur la production d'Il-1 chez les patients hémodialysés chroniques, *Biocompatibilité et Dialyse*, Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 65 - HIRABAYASHI Y., KOBAYASHI T., NISHIKAWA A., OKAZAKI H., AOKI T., TAKAYA J. : Oxidative Metabolism and Phagocytosis of Polymorphonuclear Leukocytes in Patients with Chronic Renal Failure, *Nephron* 49, 1988, pp 305 - 308.
- 66 - HOULT J.R.S. : Pharmacologica and Biochemical actions of Sulphasalazine, *Drugs* 32 (suppl. 1), 1986, 18 - 26.
- 67 - HUBER W., SAIFER M.G.P. : Orgotein, the drug version of bovine Cu Zn Superoxide Dismutase, London Academic Press, 1977, pp 517 - 536.
- 68 - HURST N., FRENCH J.K., GORJATSCHKO H., BETTS W.H. : Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit multiple sites in metabolic pathways leading to neutrophil superoxide release, *J. Rheumatol* 15, 1988, pp 23 - 27.
- 69 - ICHIKAWA S., OMURA K., KATAYAMA T., OKAMURA N., OHTSUKA T., ISHIBASHI S., MASAYASU H. : Inhibition of superoxide anion production in Guinea pig polymorphonuclear leukocytes by a seleno-organic compound, *EBSELEN*, J. Pharmacobio-Dyn. 10, 1987, pp 595 - 597.
- 70 - JAMESON S., ARFORS K.E., HOGLUND N.J. : Pain relief and selenium balance in patients with connective tissue disease and osteoarthritis : a double blind selenium-tocopherol supplementation study, *Nutrition Research suppl. I*, 1985, pp 391-397.
- 71 - JOB C., MENKES C.J. : Oligo-éléments en rhumatologie, *Gaz Méd. de France* - 87, n° 18, mai 1980, pp. 2276 - 2278.
- 72 - JOHNSTON R.B. JR, LEHMEYER J.E., GUTHERIE L.A. : Generation of superoxide dismutase anion and chemoluminescence by human monocytes during phagocytosis, *J. Exp. Med.* 143, 1976, pp 1551 - 1556.
- 73 - KALLISTRATOS G., EVANGELOU A., SEFERIADIS K., VEZYRAKI P., BARBOUTIS K. : Selenium and Haemodialysis : Serum Selenium Levels in Healthy Persons, Non-Cancer and Cancer Patients with Chronic Renal Failure, *Nephron* 41, 1985, pp 217 - 222.
- 74 - KAPLAN E., ANSARI K. : Reduction of polyunsaturated Fatty Acid -Hydroperoxides by Human Brain Glutathione Peroxidase, *Lipids* Vol. 19 N° 10, 1984.

- 75 - KAPLAN H.B., EDELSON H.S., KORCHAK H.M., GIVEN W., ABRAMSON S., WEISSMANN G. : Effects of non-steroidal anti-inflammatory - Agents on human neutrophil functions IN VITRO and IN VIVO, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 33, N° 3, 1984, pp 371 - 378.
- 76 - KAZATCHKINE M., FISHER E., MAILLET F., IDALTE J.M. : Activation du complément au contact du sang avec des membranes artificielles, *Biocompatibilité des membranes*, Symposium Francophone Grenoble, 1984.
- 77 - KESSLER M., NETTER P., DELONS S., GRIGON B., CAO HUU T., CHANLIAU J., PERE P., POIGNET J.L., BENOIT J., GAUCHER A. : Complications articulaires chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés depuis plus de 10 ans, *Presse Médicale*, 17, N° 14, 1988.
- 78 - KESTENBAUM R., ADLER A., CARUSO C., BELYNE G. : Aluminium inhibits superoxide dismutase (SOD), Nephrology section, Brooklyn VA Medical Center and Health - Science Center, Suny, Brooklyn N.Y.
- 79 - KOSSMAN S. P. : Dialysis Associated Amyloïdosis, C.D. Medical Inc. Miami Lakes, Florida.
- 80 - KUNTZ D., BARDIN D. : Manifestations articulaires des hémodialysés, *Encyclop. Med. Chir.* 14276 , A¹⁰, 9-1985, pp 2 - 6.
- 81 - KURODA M., ASAKA S., TOFUKU Y., TAKEDA R. : Serum Antioxidant Activity in Uremic Patients, *Nephron* 41, 1985, pp 294 - 297.
- 82 - KURODA M., IMURA T., MORIKAWA K., HASEGAWA T. : Decreased serum levels of selenium and glutathione peroxidase activity associated with aging, malignancy and chronic hemodialysis, *Trace element in medicine*, Vol. 5, N° 3, 1988, pp 97 - 103.
- 83 - LAROCHE M.J., CHAPUIS P., HENRY Y., ROUSSELET F. : Ceruloplasmin : experimental anti-inflammatory activity and physicochemical properties, J.R.J. SORENSON - Edit. Human Press Clifton - NEW JERSEY, 1986, pp 61-71.
- 84 - LAVAUD S., GILLERY P., FABRE J.L., MILCENT T., MONTAGNAC R., JOULIA C., TOUPANCE, GAUTIER P., GALY M., FLOC' H. : Variation de la Concentration Plasmatique de la γ micro-globuline, selon la stratégie de dialyse. Résultats d'une étude multicentrique," *Bioincompatibilité et Dialyse*", Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 85 - LEITIENNE P., BRUN Y, NAVARRO J., REVILLARD J.P., TRAEGER J. : Syndrôme de Remplissage avec membrane à haute perméabilité et bain de Bicarbonate. Danger de la Contamination Bactérienne, "*Bioincompatibilité et Dialyse*", Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 86 - LEWIS A.J., SMITH W.E., BROWN D.H. : Comparison of the Antiinflammatory Activities of Copper - Complexes in Different Models of Inflammation, *Inflammatory Diseases and Copper*, Humana press -Inc. Clifton, New-Jersey, 1982, pp 303 - 319.
- 87 - LIENERS C., VAN BEBBER I.P.T., GORIS R.J.A. : Lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure - Effect of SOD-albumin application, *Abstracts, Free Radicals in Medicine*, Nov. 1988, pp 131 - 132.

- 88 - LITCHEV V., SIDJIMOV A., BOURZEIX M., HEREDIAN N. : Intérêt des proanthocyanidols du raisin : détermination quantitative dans différents marcs bulgares, *Cah. Nutr. Diét.*, XXIII, 6, 1988.
- 89 - LOWRIE D.B., ABER V.R. : Superoxide production by rabbit alveolar macrophages, *Life - Sci* - 21, 1977, pp 1575 - 1584.
- 90 - LUNEC J., HALLORAN S.P., WHITE A.G., DORMANDY T.L. : Free-Radical Oxidation (Peroxidation) - Products in Serum and Synovial Fluid in Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 8, 1981, pp 233 - 243.
- 91 - LUNEC J., WICKENS D.G., GRAFF T.L., DORMANDY T.L. : Copper, Free Radicals and rheumatoid arthritis, *Inflammatory diseases and Copper*, The Humana Press Inc. U.S.A., 1982.
- 92 - MABUSHI H. : "Major Albumin associated fluorescent substance in uremic serum", *Nephron* N° 48, 1988, pp 328 - 329.
- 93 - MAC CAYPBI, POYER J.L. : Enzyme Generated free Radicals as initiations of lipid peroxidation in biological membranes, Vol. 4, New-York, Plenum Press, 1976, pp 250 - 275
- 94 - MAC CORD M. : Free Radicals and Inflammation : Protection of Synovial Fluid by Superoxide Dismutase, *Science* vol. 185, pp 529 - 530.
- 95 - MAHIOUT A., MEINHOLD H., SANCHEZ J., HAMPL H. : Formation de l'anaphylotoxine au cours de l'hémodialyse - aspects quantitatifs de l'interface sg - mb (ISM), *Biocompatibilité des membranes*, Symposium Francophone Grenoble, 1984.
- 96 - MAN N.K. : Risques associés au dialysat contaminé et aux membranes à haute perméabilité, "Bioincompatibilité et Dialyse", Symposium Courchevel, Avril 1987.
- 97 - MARCO-FRANCO J.E., ALARCON A., MOREY A., PIZA C., BESTARD J., MARAITA S., GALMES A., DALMAU M. : Serum Ferritin in Haemodialysis, *Nephron* 32 - 57 - 59, 1982.
- 98 - MARKERT M., HEIERLI C., KUWAHARA T., FREI J., WAUTERS J.P. : Dialyzed polymorphonuclear neutrophil oxidative metabolism during dialysis : a comparative study with 5 new and reuses membranes, *Clinical Nephrology*, Vol. 29, N° 3, 1988, pp 129 - 136.
- 99 - MASQUELIER J. : Action Protectrice du Vin sur les effets nocifs des Radicaux libres, C.R. Colloque : "Manière de boire" et alcoolisme Renne II (en cours de publication), 1987.
- 100 - MAUPOIL V., ROCHETTE L., TABARD A., CLAUSER P., HARPEY C. : Effect of trimetazidine (TMZ) on free radical and lipid peroxide formation during reperfusion an isolated rat heart, *Free Radical in Medecine*, ABSTRACT, Paris, Décembre 1988.
- 101 - MC COY R.N., HILL K.E., AYON M.A., STEIN J.M., BURK R.F. : Oxidant stress following renal ischemia : changes in the glutathione redox ratio, *Widney International*, Vol. 33, 1988, pp 812 - 817.

- 102 - MC GUTTERIGE J. : Antioxidant properties of caeruloplasmin towards iron-and copper-dependent oxygen radical formation, FEBS Letters Vol. 157 , N° 1, June 1983, pp 37 - 40.
- 103 - MERCURIO S.D., COMBS G.F. : Synthetic seleno-organic compound with glutathione peroxidase-like activity in the chick, Biochemical Pharmacology, vol. 35 - N° 24, 1986, pp 4505 - 4509.
- 104 - MERRILL R.H. : Iron Metabolism in End-Stage Renal Disease, Dialysis and Transplantation, Vol. 8, N° 9, Septembre 1979, pp 898 - 904.
- 105 - MICHELSON A.M., PUGET K., DUROSAY P. : La superoxyde dismutase et la pathologie des radicaux libres, C.R. Soc. Bio., 1985, pp 429 - 439.
- 106 - MIGUEL A., MIGUEL A., LINARES M., PEREZ A., MOLL R., SANCHIS J., ESCOBEDO J.M., MIGUEL-BORJA J.M. : Evidence of an Increases Susceptibility to Lipid Peroxidation in Red Blood Cells of Chronic Renal Failure Patients, Nephron 50, 1988, pp 64 - 65.
- 107 - MINOTTI G., AUST S. : The role of iron in the initiation of lipid peroxidation, Chemistry and Physics of Lipids, 44, 1987, pp 191 - 208.
- 108 - Référence non utilisée
- 109 - MONTBOISSE J.C., BRAQUET P., RANDOUX A., BOREZ J.P. : Non-enzymatic degradation of acid-soluble calf skin collagen by superoxide ion : protective effect of flavonoids, Biochemical Pharmacology, Vol. 32, N° 1, 1983, pp 53 - 58.
- 110 - MUNTHE E., AASETH J., JELLUM E. : Trace Elements and Rheumatoid Arthritis - pathogenetic and Therapeutic Aspects, Acta Pharmacologica et Toxicologica, vol. 59, suppl. VII, 1986, pp 365 - 373.
- 111 - NIEDERMEIER W. : The effect of ceruloplasmin and iron on the L-ascorbic acid induced depolymerisation of hyaluronic acid, Inflammatory Diseases and Copper, The Humana Press, U.S.A., 1982, pp 223 - 229.
- 112 - NORO T., NORO K., MIYASE T., KUROYANAGI M., UMEHARA K., UENO A., FUKUSHIMA S. : Inhibition on Xanthine Oxidase by Antraquinones, Chem. Pharm. Bull, 35 (10), 1987, pp 4314 - 4316.
- 113 - PALLER M.S. : Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated postischemic injury, Kidney International Vol. 33, 1988, pp 843 - 849.
- 114 - PERETZ A, NEVE J., FAMAHEY J.P., MOLLE L. : Oligo-éléments essentiels et affections rhumatismales - Aspects physiopathologiques et implications thérapeutiques du cuivre, du zinc et du sélénium, J. Pharm. Belg., 42, 6, 1987, pp 395 - 403.
- 115 - PERETZ A., NEVE J., VERTONGEN F., FAMAHEY J.P., MOLLE L. : Selenium Status in Relation to Clinical Variables and Corticosteroid Treatment in Rheumatoid Arthritis, The Journal of Rheumatology, 14, 6, 1987, pp 1104 - 1107.
- 116 - PERRET L., DEHAN M. : Mécanismes cellulaires de la protection contre la toxicité de l'oxygène, Arch. Fr. Pédiatr., 40, 1983, pp 585 - 595.
- 117 - PINCEMAIL J., DEBY C. : Propriétés antiradicalaires de l'extrait de Ginkgo biloba, Presse médicale, 15, N° 31, Septembre 1986, pp 1475 - 1479.

- 118 - RAINSFORD K.D. : Effect of anti-malarial drugs on interleukin 1 induced cartilage proteoglycan degradation in Vitro, *J. Pharm. Pharmacol.*, 38, 1986, pp 829 -833.
- 119 - RICHARD M.J., ARNAUD J., KOUKAY N., FAVIER A, JURKOVITZ C., DECHELETTE E., HACHACHE T., NEFTAH H., FORET M., LAPORT F. : Lipid peroxidation, relationship with selenium and glutathione peroxidase activities in patients with chronic renal failure, *Selenium in Medicine and Biology*, Walter de Gruyter and Co. Berlin - New-York, 1988, pp 283 - 288.
- 120 - RICHARD M.J., Labo bioch. C. Grenoble : O.E. et R.L. chez l'I.R.C., Thèse DEA Biologie et Technologie de Nutrition Artificielle, Université Paris V, 1987 - 1988.
- 121 - RYAN U.S. : Phagocytic properties of endothelial cells, Abstr - 4-1 COR, 4 th. International Congress on Oxygen Radicals, San Diego, 1987.
- 122 - SAMOKYSZYN V. M., MILLER D. M., REIF D. W., AUST S.D. : Inhibition of Superoxide and Ferritin-dependent Lipid Peroxidation by Ceruloplasmin, *The Revue of Biological Chemistry*, Vol. 264 N°1, 1989, pp 21 - 26.
- 123 - SCHALDON S. : Place de l'Interleukine 1 dans la bio-incompatibilité de l'hémodialyse, *Bio-incompatibilité et Dialyse*, Courchevel, Avril 1987.
- 124 - SCOTT D.L., SYMMONS D.P., COULTON B.L., POPERT A.J. : Long term outcome of treating rheumatoid arthritis : results after 20 years, *Lancet* 1 : 1987, pp 1108 - 1111.
- 125 - SETHI D., MAHER E.R., CARY N.R.B. : Dialysis Amyloid Presenting as Acute Arthritis, *Nephron* 50, 1988, pp 73 - 74.
- 126 - SORENSON J.R.J. : Copper Complexes as the Active Metabolites of Antiinflammatory Agents, *Inflammatory Diseases and Copper*, Humana press - Inc. Clifton, New-Jersey, 1982.
- 127 - SPECTOR T. : Oxypurinol as an inhibitor of xanthine oxidase-catalyzed production of superoxide radical, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 37, N° 2, 1988, pp 349 - 352.
- 128 - TAPPEL L.: Vitamin E and Selenium Protection from IN VIVO Lipid Peroxidation, *Annals New-York, Academy of Sciences*, Vol. 355, 1980, pp 18 - 30.
- 129 - TARP U., HANSEN J.C., OVERVAD K., THORLING E.B., TARP B.D., GRAUDAL H. : Glutathione peroxidase activity in patients with rheumatoid arthritis and in normal subjects : effects of long-term selenium supplementation, *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 30, N° 10, Octobre 1987.
- 130 - THOMAS J.P, BACHOWSKI G.J., GIROTTI A.W. : Inhibition of cell membrane lipid peroxidation by cadmium- and zinc-metallothioneins, *Biochimica et Biophysica Acta* 884, 1986, pp 448 - 461.
- 131 - THORNALLEY P.J., VASAK M. : Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals, *Biochimica and Biophysica Acta* 827, 1985, pp 36 - 44.
- 132 - TURRENS J.F. , CRAPO J., FREEMAN B.A.: Protection against Oxygen Toxicity by Intravenous Injection of Liposome-entrapped Catalase and Superoxide Dismutase, *J. Clin. Invest.*, Vol. 73, January 1984, pp 87 - 95.

- 133 - URSINI F., BINDOLI A. : The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes, *Chemistry and Physics of Lipids*, 44, 1987, pp 255 - 276.
- 134 - VACA DIEZ BUSCH H., TOUAM M., ZINGRAFF J., JUQUEL J.P., BARDIN T., DRUEKE T., KUNTZ D., Les arthropathies des malades hémodialysés depuis plus de 10 ans : étude rétrospectives, *Néphrologie*, 4, 1986, pp 165 - 169.
- 135 - WADE C.R., JACKSON P.G., HIGHTON J., VAN RIJ A. : Lipid peroxidation and malondialdehyde in the synovial fluid and plasma of patients with reumatoid arthritis, *Clinica Chimica Acta*, Elsevier, 164, 1987, pp 245 - 250. *Rhumatisme*
- 136 - WENDLING D., GUIDET M. : Manifestations articulaires et périarticulaires de l'hémodialyse chronique chez l'adulte, *Revue du Rhumatisme*, 53, 12, 1986, pp 715 - 721.
- 137 - WILLINGHAM W., SORENSON J.R.J. : Copper II ethylenediaminetetraacetate does disproportionate superoxide, *Biochemical and Biophysical research Communication*, vol. 150 - N° 1, Janvier 1988, pp 252 - 258.
- 138 - WILSON R.L. : Zinc and Iron in Free Radical Pathology and Cellular Control, in *Zinc in Human Biology*. (Edition non retrouvée).



AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : *Rôle des Radicaux libres dans
la physiopathologie des A. Propriétés des
hémodialysés*

CANDIDAT : M *chouvet Jérôme*

VU

Le Président du Jury *A. FAVIER*

GRENOBLE, le *25 Mai 1989*

Laboratoire de BIOCHIMIE PHARMACEUTIQUE
Professeur Alain FAVIER
Université J. Fourier - Faculté de Pharmacie
Domaine de la Merle
38700 LA TRONCHE-FRANCE
Tél. 76 51 80 00

VU

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

GRENOBLE, le *5 Juin 1989*

A. NEMOZ

