

Effets cliniques de l'administration d'hydrogène : Des maladies animales et humaines à la médecine de l'exercice

Garth L. Nicolson^{1*}, Gonzalo Ferreira de Mattos², Robert Settineri³, Carlos Costa², Rita Ellithorpe⁴, Steven Rosenblatt⁵, James La Valle⁶, Antonio Jimenez⁷, Shigeo Ohta⁸

¹Département de pathologie moléculaire, The Institute for Molecular Medicine, Huntington Beach, États-Unis² Laboratory of Ion Channels, School of Medicine, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay³ Sierra Research, Irvine, États-Unis

⁴Centre de longévité de Tustin, Tustin, USA

⁵Centre de santé de Saint John, Santa Monica, USA

⁶Centre médical progressif, Orange, États-Unis

⁷Institut du cancer Hope, Playas de Tijuana, Mexique

⁸Département de biochimie et de biologie cellulaire, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Kawasaki, Japon.

Email: gnicolson@immed.org

Reçu le 8 décembre 2015 ; accepté le 19 janvier 2016 ; publié le 22 janvier 2016 Copyright

© 2016 par les auteurs et Scientific Research Publishing Inc.

Cette œuvre est placée sous licence Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Résumé

Nous passons ici en revue la littérature sur les effets de l'hydrogène moléculaire (H₂) sur des sujets humains normaux et des patients atteints de divers diagnostics, tels que des maladies métaboliques, rhumatismales, cardiovasculaires et neuro-dégénératives, des infections et des dommages physiques et radiologiques, ainsi que les effets sur le vieillissement et l'exercice. Bien que les effets de l'H₂ aient été étudiés dans de nombreux modèles animaux de maladies humaines, ces études ne seront pas examinées en profondeur ici. L'H₂ peut être administré sous forme de gaz, d'implants ou de perfusions salines, de solutions ou de bains topiques ou en buvant de l'eau enrichie en H₂. Cette dernière méthode est la plus simple et la moins coûteuse des méthodes d'administration. L'hydrogène ne pose aucun problème de sécurité ; il est utilisé depuis des années dans des mélanges gazeux pour la plongée profonde et dans de nombreux essais cliniques sans effets indésirables, et il n'existe aucune mise en garde dans la littérature concernant sa toxicité ou les effets d'une exposition à long terme. L'hydrogène moléculaire s'est révélé utile et pratique en tant que nouvel antioxydant et modificateur de l'expression génétique dans de nombreuses conditions où le stress oxydatif et les modifications de l'expression génétique entraînent des dommages cellulaires.

*Auteur correspondant.

Comment citer cet article : Nicolson, G.L., de Mattos, G.F., Settineri, R., Costa, C., Ellithorpe, R., Rosenblatt, S., La Valle, J., Jimenez, A. et Ohta, S. (2016) Effets cliniques de l'administration d'hydrogène : Des maladies animales et humaines à la médecine de l'exercice. *International Journal of Clinical Medicine*, 7, 32-76. <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005>

Mots clés

Anti-oxydant, Hydrogénéothérapie, Régulation des gènes, Gamates, Maladie inflammatoire, Maladie neurodégénérative, Maladie rhumatismale, Infections, Vieillesse, Exercice, Maladie métabolique, Ischémie, Maladie cardiovasculaire, Maladie neuromusculaire, Radiation, Peau, Sepsis

1. Introduction

L'hydrogène (H) est l'élément le plus léger et le plus abondant de l'univers ; sous sa forme moléculaire H₂ est un gaz non métallique incolore, inodore, insipide et non toxique [1]. Bien que l'hydrogène puisse brûler à des températures supérieures à 570°C, à des températures et des pressions partielles normales (à des concentrations inférieures à 4%), c'est un gaz inoffensif qui peut agir comme un antioxydant cellulaire [1]-[3]. L'hydrogène a été utilisé pour la première fois comme gaz médical en 1888 par Pilcher [4]. Il était perfusé sous forme de gaz dans le rectum des patients pour identifier les perforations colorectales afin d'éviter une chirurgie inutile [4]. Jusqu'à récemment, l'hydrogène était considéré comme physiologiquement inerte [2], mais en 2007, il a été signalé que l'hydrogène pouvait améliorer les lésions d'ischémie et de reperfusion cérébrales et réduire sélectivement les radicaux oxygénés cytotoxiques puissants, notamment le radical hydroxyle (-OH) et le peroxy-nitrite (ONOO⁻) [2] [5]. Cela fait suite aux expériences de Christensen et Sehested où l'on a constaté que l'hydrogène moléculaire neutralisait les radicaux hydroxyle dans des solutions aqueuses à 20°C [6].

La formation de radicaux d'oxygène et d'azote, comme on le voit dans les conditions de stress oxydatif, est considérée comme un élément important, sinon essentiel, contribuant à la formation d'un certain nombre de maladies, telles que les maladies cardio-vasculaires, rhumatismales, gastro-intestinales, neurodégénératives, métaboliques, néoplasiques et autres [2] [5] [7]-[10]. Il joue également un rôle important dans les lésions tissulaires et le vieillissement [1] [2] [5] [7]-[11]. Dans ce processus, les radicaux libres, tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (RNS), sont générés comme sous-produits du métabolisme oxydatif. Lorsqu'ils sont en excès par rapport aux antioxydants endogènes, les ROS/RNS peuvent induire des dommages oxydatifs occasionnels et cumulatifs aux macromolécules cellulaires, entraînant finalement un dysfonctionnement cellulaire, la mort cellulaire et, dans certains cas, le développement de diverses maladies [12] [13].

Les mitochondries semblent être étroitement impliquées dans le stress oxydatif et le processus de vieillissement [7] [12]-[14]. Elles sont la principale source intracellulaire d'anions superoxydes radicaux libres, ainsi que la cible initiale des dommages oxydatifs [11]-[14]. Dans des conditions physiologiques, de faibles concentrations de ROS/RNS sont générées indirectement par la chaîne de transport d'électrons dans la membrane mitochondriale interne, et ces ROS/RNS sont normalement neutralisés par les antioxydants cellulaires [5] [7] [14] [15]. Cependant, l'excès de ROS/RNS généré dans des conditions pathologiques provoque des dommages oxydatifs progressifs aux membranes mitochondriales, aux protéines et à l'ADN mitochondrial et finalement à d'autres constituants cellulaires [16]-[19].

Le dysfonctionnement mitochondrial causé par des concentrations excessives de ROS/RNS se retrouve dans pratiquement toutes les maladies chroniques [17] [20]-[22]. La mort cellulaire est une conséquence importante du dysfonctionnement mitochondrial, et la disparition des cellules peut se produire via un certain nombre de voies qui sont initiées dans les mitochondries et impliquent l'apoptose, l'autophagie et la nécrose [20] [23].

Dans des conditions physiologiques normales, les ROS/RNS existent à de faibles concentrations cellulaires qui ne causent pas de dommages cellulaires excessifs. Les niveaux de ces radicaux libres potentiellement dangereux sont maintenus sous contrôle par des systèmes anti-oxydants endogènes qui comprennent la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et diverses vitamines [15] [20]-[24]. Cependant, lorsque les

concentrations de ROS/RNS dépassent la capacité endogène à les neutraliser, un stress oxydatif et des dommages cellulaires peuvent survenir. La production excessive de ROS/RNS peut être due à une variété d'expositions, de l'irradiation à l'exposition chimique ou au stress physique [25]-[27].

2. L'hydrogène agit comme un antioxydant cellulaire et un régulateur de gènes

Bien qu'historiquement l'hydrogène (H_2) ait été considéré comme inerte et non fonctionnel [28], Ohsawa *et al.* [5] ont découvert que H_2 pouvait agir comme un antioxydant thérapeutique en réduisant sélectivement les ROS/RNS cytotoxiques. Nous savons maintenant que H_2 peut agir comme un agent anti-oxydation cytoprotecteur dans des cellules isolées en culture, ainsi que chez des animaux et des patients [1] [2]. [4] [5] [29].

H_2 agit en réduisant les oxydants ROS et RNS les plus réactifs, le radical hydroxyle ($-OH$) et le peroxydant nitrique ($ONOO^-$), mais pas les oxydants ROS et RNS les plus abondants, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxyde nitrique (NO), dans les cellules et les tissus [1] [2] [5] [29]. Ainsi, H_2 peut réduire le stress oxydatif et réajuster le statut redox des cellules [30]. Grâce à ses propriétés antioxydantes légères mais efficaces, H_2 peut avoir de multiples effets sur les cellules et les tissus, notamment des effets anti-apoptose, anti-inflammation, anti-allergiques et métaboliques, dans la plupart des cas en réduisant le stress oxydatif et les quantités excessives de ROS/RNS [1] [2] [5] [29].

L'hydrogène peut également affecter la régulation des gènes qui est modifiée ou initiée par les ROS/RNS, comme la régulation des gènes par p53, AP-1 et NF- κ B [30]-[36]. L'hydrogène a la capacité de modifier la transduction du signal. Les effets de l'hydrogène sur l'expression génique générale ont été examinés à l'aide d'une puce à ADN de foie de rat [35]. Après avoir bu de l'eau enrichie en H_2 pendant 4 semaines, le microréseau d'ADN a été utilisé pour montrer que 548 gènes étaient régulés à la hausse et 695 gènes étaient régulés à la baisse dans le microréseau de gènes du foie hépatique. Les gènes codant pour les protéines d'oxydoréduction étaient enrichis dans les gènes régulés à la hausse. L'hydrogène peut donc avoir des effets à la fois spécifiques et généraux sur les cellules et les tissus.

3. Méthodes d'administration de l'hydrogène

L'hydrogène présente certains avantages distincts en tant qu'antioxydant. Puisqu'il s'agit d'un gaz, il peut être administré par une variété de méthodes, et sous forme de gaz ou d'hydrogène dissous dans des fluides, H_2 possède des propriétés extraordinaires de pénétration et de distribution tissulaire. L'hydrogène sous forme de gaz se dissout dans les fluides physiologiques et se distribue rapidement. Il peut facilement pénétrer les membranes cellulaires et entrer dans les compartiments intracellulaires [1] [2] [29]. La plupart des suppléments antioxydants ont une distribution cellulaire limitée et sont mal absorbés par les organelles comme les mitochondries [37] [38], mais l'hydrogène a la capacité de pénétrer efficacement les biomembranes et de s'infiltrer dans les organelles, comme les mitochondries et le noyau. Contrairement à de nombreux antioxydants, H_2 a également l'avantage de pouvoir pénétrer la barrière hémato-encéphalique [39].

L'inhalation du gaz H_2 est la méthode la plus simple mais pas la plus pratique d'administration médicale d'hydrogène [1] [29]. À des concentrations inférieures à 4%, H_2 peut être inhalé au moyen d'un masque, d'une canule nasale ou d'un ventilateur. Lorsqu'il est inhalé à ces concentrations, le H_2 n'affecte pas la pression sanguine [2] [4], et les concentrations de H_2 ont été contrôlées dans des modèles animaux en insérant des électrodes d'hydrogène directement dans les tissus [40]. L'inhalation de H_2 a été utilisée dans les transplantations d'organes pour réduire les lésions intestinales et pulmonaires et prévenir l'inflammation des organes [41]. L'exposition au gaz H_2 à 2% a également amélioré de manière significative le transit gastro-intestinal, réduit la peroxydation des lipides et bloqué la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires [41].

Dans un modèle de septicémie chez la souris, le traitement par H_2 a amélioré le taux de survie et les dommages aux organes en réduisant les niveaux sanguins et tissulaires des cytokines pro-inflammatoires précoces et tardives [42]. Ce même groupe a étudié les effets de H_2 sur la survie, les lésions tissulaires et les réponses cytokines dans un modèle d'inflammation et de lésions organiques multiples induites par le zymosan [43]. Ils ont constaté que le traitement par H_2 réduisait les niveaux de dommages dus à l'oxydation, augmentait les activités des enzymes anti-oxydantes et réduisait les niveaux de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum et les tissus [43].

L'hydrogène a également été administré sous forme de solution saline injectable [44]. Par exemple, Cai *et al.* [44] ont utilisé H₂ dans une solution saline injectée par voie intraparatonale à des rats néonataux comme modèle d'hypoxie-ischémie pour démontrer les effets neuroprotecteurs de l'hydrogène. En utilisant un modèle de maladie d'Alzheimer chez les rats, les injections de H₂-saline ont diminué le stress oxydatif et les marqueurs d'inflammation, et ont prévenu les troubles de la mémoire et de la motricité [45].

La méthode d'administration de H₂ la plus simple, la plus pratique et la plus efficace est de loin l'ingestion orale d'eau contenant de l'hydrogène [29]. L'hydrogène dissous dans l'eau est un moyen pratique et sûr d'administrer H₂ [46]. Par exemple, H₂ peut être dissous dans l'eau jusqu'à 0,8 mM à la pression atmosphérique normale et à la température ambiante, et il n'ajoute pas de goût, de couleur ou ne modifie en aucune façon les caractéristiques de l'eau. Une fois ingérée, l'eau infusée d'hydrogène passe rapidement dans le sang [47].

4. Sécurité de l'hydrogène

L'hydrogène est utilisé depuis des années, sans incident, dans les mélanges gazeux utilisés en plongée profonde pour prévenir le mal de décompression et les thrombus gazeux artériels [48]. Même à des concentrations relativement élevées, H₂ n'aurait aucune toxicité [48]-[50]. L'innocuité de H₂ chez l'homme a été bien documentée dans les mélanges gazeux. Par exemple, l'Hydreliox, un mélange gazeux utilisé pour la plongée profonde, contient 49% d'hydrogène, 50% d'hélium et 1% d'oxygène. Il a été démontré que l'Hydreliox était essentiel pour prévenir la narcose à l'azote et empêcher la maladie de décompression lors de plongées de travail à de grandes profondeurs [48] [51]. Dans d'autres études sur la plongée profonde, H₂ a été utilisé pendant la compression à 20 ATM pour réduire la bradycardie et d'autres symptômes nerveux et psychosensoriels (syndrome nerveux de haute pression) sans aucun problème de sécurité à long terme. [52]. Bien qu'un léger effet narcotique de l'hydrogène ait été détecté lors de l'inhalation de mélanges hydrogène-hélium-oxygène à haute pression, il s'est inversé lors du retour des plongeurs à la pression ambiante [51].

L'hydrogène sous d'autres formes, comme l'eau H₂, n'a pas montré de problèmes de toxicité ou de sécurité [1] [2]. Par exemple, des rats ont été nourris avec de l'eau H₂ (0,19 mM d'hydrogène) ou de l'eau dégazée *ad libitum* pendant un an, et aucun changement n'a été signalé en termes de morbidité ou de mortalité entre le groupe H₂ et le groupe témoin. On a toutefois constaté une réduction des lésions parodontales dans le groupe H₂ [53]. Dans les études cliniques, aucun effet toxique de l'ingestion de H₂ n'a été signalé [54]. L'hydrogène est donc une substance sûre et non toxique lorsqu'il est utilisé à des concentrations relativement faibles dans des conditions normales de pression et de température.

5. L'hydrogène comme agent thérapeutique ou préventif dans des modèles de maladies humaines

Des modèles animaux de maladies humaines ont été utilisés pour tester l'efficacité thérapeutique de l'administration de H₂. Ce domaine a été amplement couvert dans diverses revues [1] [2] [29] [54]-[56]. Par exemple, Ohno *et al.* [55] ont examiné les effets de l'hydrogène dans 63 modèles animaux de maladies humaines. Ils ont trouvé de nombreuses études réussies chez des ani-maux où l'hydrogène avait été administré sous forme de gaz (21 publications), par injection de solution saline (27 publications) ou sous forme d'eau H₂ (23 publications) [55]. D'autres publications ont utilisé des solutions oculaires contenant H₂ [57], des bains d'eau riches en hydrogène [46], ou l'instillation directe de solutions de H₂ dans l'estomac ou d'autres organes [56]. Bien que la plupart des études aient utilisé des rongeurs comme modèles, d'autres modèles animaux ont également été utilisés, comme les lapins ou les porcs [55] [56].

Les premières études sur la biologie de l'hydrogène ont utilisé des algues et des bactéries productrices d'hydrogène [59] [60]. On a constaté que l'hydrogène favorise la croissance des plantes et régule les hormones et les cytokines végétales [61] [62]. En clinique, l'hydrogène a été utilisé pour diverses affections (**figure 1**).

Certaines des utilisations cliniques les plus bénéfiques de l'hydrogène seront abordées dans cette revue.

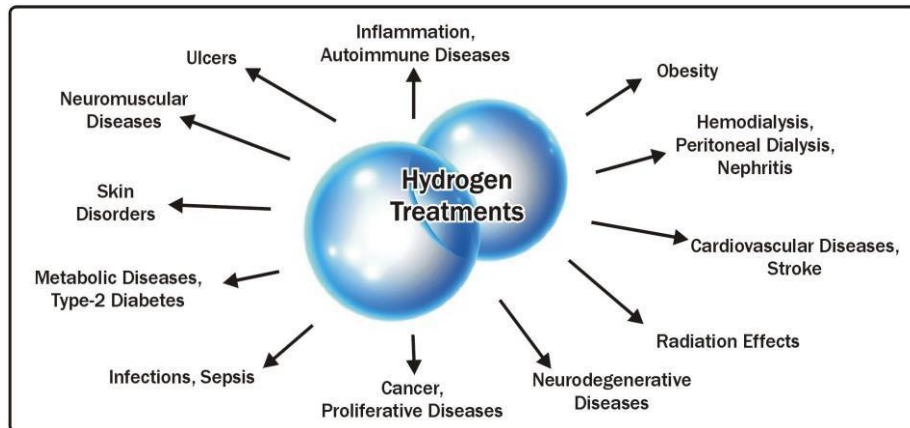


Figure 1. L'hydrogénéothérapie et certaines de ses utilisations dans diverses conditions cliniques aiguës et chroniques.

6. Hydrogène et lésions d'ischémie/de reperfusion

De nombreuses études animales sur les effets de l'hydrogène ont utilisé des modèles de lésions d'ischémie/reperfusion. Les lésions d'ischémie/reperfusion sont un phénomène que l'on retrouve en clinique et que l'on peut atteindre expérimentalement. Il est décrit comme un manque d'apport en oxygène aux cellules et aux tissus dû à une diminution de la perfusion, suivi d'une inflammation locale, et parfois à distance, due à une reperfusion aiguë des cellules et des tissus ischémiques qui peut aggraver la défaillance ischémique initiale [2] [4] [29] [40] [41] [44] [62]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'ischémie/reperfusion, tels que l'activation des voies de signalisation redox, les modifications de la perméabilité mitochondriale, l'autophagie, l'immunité innée et d'autres mécanismes [63]-[68]. Les mitochondries semblent jouer un rôle essentiel dans le processus d'ischémie/reperfusion [67]-[69].

L'hydrogène moléculaire a été proposé comme une possible molécule protectrice dans l'ischémie/reperfusion [1] [2] [4]. [29] [54]-[56]. En outre, des données récentes suggèrent que l'hydrogène pourrait influencer l'expression des gènes, peut-être en tant que molécule capable de contrecarrer les modifications de l'expression des gènes qui se produisent au cours des réponses d'adaptation chronique aux lésions tissulaires [70].

Si l'ischémie/reperfusion peut se produire dans plusieurs organes, elle est fréquemment observée dans le cœur, le cerveau, les reins, le foie, la rétine, les poumons et le tractus gastro-intestinal [71] [72]. L'hydrogène moléculaire a été utilisé comme agent prophylactique et thérapeutique pour l'ischémie/reperfusion aiguë ou chronique dans ces organes [1] [2] [54] [73]. Les lésions d'ischémie/reperfusion pouvant jouer un rôle important dans la transplantation d'organes, les effets de l'hydrogène moléculaire pourraient également être importants dans ce domaine [73]-[76].

Les effets bénéfiques de l'hydrogène dans les modèles d'ischémie/reperfusion chez l'animal ont été largement examinés. [29] [55]-[77]. Plusieurs utilisations possibles de H₂ chez l'homme ont été principalement extrapolées ou supposées à partir d'une série pertinente d'expériences d'ischémie/reperfusion réalisées chez l'animal [1] [2] [29] [54]-[56] [73] [78].

En se concentrant sur un organe, le cœur, il a été démontré que l'hydrogène moléculaire administré sous forme de gaz chez les rongeurs peut améliorer les performances fonctionnelles du cœur après un arrêt cardiaque [39]. Il le fait avec une efficacité comparable à celle de l'hypothermie [39]. Il a été prouvé que l'hydrogène était meilleur lorsque le gaz H₂ était inhalé à une concentration de 2%, synchronisé avec le début de la réanimation cardiopulmonaire et poursuivi pendant un minimum de deux heures, réduisant ainsi l'augmentation des dommages causés par les réactions radicalaires ROS/RNS liées à l'arrêt cardiaque.

Il a été démontré que le traitement à l'hydrogène moléculaire réduit considérablement la taille des infarctus du cœur dans des modèles de rat de lésion d'ischémie/reperfusion myocardique [40]. On a émis l'hypothèse que ce phénomène est lié à la diffusion rapide de l'hydrogène moléculaire gazeux, qui est encore plus rapide que celle de la reperfusion coronaire après un incident ischémique, et à sa capacité à interagir avec les radicaux libres cellulaires [5]. Les espèces ROS/RNS semblent jouer un rôle central dans les mécanismes de l'ischémie et de la reperfusion, et la diffusion rapide de l'hydrogène moléculaire et sa capacité à contrer les espèces ROS/RNS, en particulier les radicaux hydroxyles (-OH) et les peroxy-nitrites (ONOO^-) [5], ont été proposées pour réduire de manière significative les dommages pendant l'ischémie/la reperfusion. Ainsi, la taille de l'infarctus expérimental chez les rats peut être réduite de manière significative par le traitement au gaz H_2 [40].

Un effet similaire a été rapporté en utilisant de l'hydrogène dans une solution saline ; l'hydrogène salin a protégé contre les dommages produits par les radicaux libres libérés pendant les lésions d'ischémie/réperfusion [79]-[82]. L'hydrogène salin a également été signalé comme améliorant l'insuffisance cardiaque produite par le traitement à la doxorubicine chez les rats [83]. La combinaison de H_2 et de monoxyde d'azote dans un mélange gazeux a également permis de réduire les radicaux libres, ainsi que de protéger le cœur et de réduire la taille de l'infarctus lors d'expériences menées sur des cœurs de souris [84].

La cardioprotection par préconditionnement ou post-conditionnement ischémique est une approche importante pour réduire les lésions cardiaques d'ischémie/reperfusion [85]. La cardioprotection a été définie comme "l'ensemble des mécanismes et moyens qui contribuent à la préservation du cœur en réduisant, voire en prévenant, les lésions myocardiques" [86]. Le préconditionnement ischémique est la protection conférée au myocarde ischémique par de brèves périodes d'ischémie sublétales séparées par des périodes de reperfusion [87]. Le post-conditionnement ischémique est la réduction de la taille de l'infarctus produite par plusieurs cycles d'occlusion/reperfusion coronaire après une ischémie prolongée capable de produire un infarctus [88]. Dans ce processus, l'ouverture des pores mitochondriaux inhibés par les canaux ATP K^+ (mKATP) a été impliquée dans la cardioprotection, car leur ouverture inhibe la perméabilité du pore de perméabilité mitochondrial (mPTP), un événement crucial pour que les dommages de la reperfusion ischémique aient lieu [89] [90].

Il a été récemment démontré que l'administration d'hydrogène moléculaire sous forme de gaz active le mKATP, inhibe le mPTP et agit ainsi comme un agent cardioprotecteur chez les souris, les rats et les porcs [91]-[93]. Des expériences plus récentes réalisées sur des cellules H9c2 en culture ont montré que l'induction de l'expression d'enzymes antioxydantes, telles que l'hème oxygénase-1, par l'hydrogène moléculaire est un autre mécanisme par lequel l'hydrogène prévient les dommages pendant les lésions d'ischémie/reperfusion [94].

Dans une autre variante de l'utilisation de l'hydrogène pour réduire les dommages causés par les greffes cardiaques, on a constaté que les greffes d'organes étaient mieux conservées en les immergeant dans de l'eau froide additionnée de H_2 [54] [91]. Par exemple, dans le cas des greffes de cœur de rat, les greffons étaient mieux conservés dans des bains d'eau froide additionnée d' H_2 [91] [92]. Les indicateurs de lésions cardiaques, tels que la libération de créatine phosphokinase myocardique et de troponine I dans le sérum, ont diminué de manière significative dans les greffons maintenus dans un bain d'hydrogène froid [58] [95] [96]. L'ajout d'hydrogène aux solutions HTK (histidine, tryptophane, céto-glutarate) a également été signalé comme une amélioration majeure pour le pré-service des greffons pendant la transplantation cardiaque chez le rat [97]. Le mécanisme proposé est que l'hydrogène moléculaire empêche la production de ROS et de RNS après l'excision des tissus et l'ischémie temporaire et pendant la greffe pour la transplantation.

Les lésions d'ischémie/reperfusion peuvent également se produire dans les tissus gastro-intestinaux où elles peuvent entraîner une dysmotilité, une inflammation et finalement une défaillance de l'organe dans les greffes et les transplantations. L'hydrogène moléculaire inhalé, ou appliqué dans des solutions salines enrichies en H_2 , a été testé comme agent protecteur des greffes du tractus gastro-intestinal dans des modèles animaux afin de réduire le stress oxydatif dans les greffes [98]-[101]. Un rapport récent sur des rats a montré qu'il est possible de réduire le stress oxydatif dans les greffes [98]-[101]. a des effets bénéfiques significatifs sur les greffes d'intestin grêle, lorsqu'il est administré du côté luminal sous forme de solution d'hydrogène enrichie [102]. Il a été proposé que les effets antioxydants de l'hydrogène moléculaire, en particulier son atténuation des radicaux hydroxyle, jouent un rôle important. Les lésions d'ischémie/reperfusion intestinale entraînent la libération d'un groupe d'agents pro-inflammatoires, tels que le facteur de nécrose tumorale- α et l'interleukine- 1β , ainsi qu'une infiltration de

neutrophiles et une peroxydation des lipides membranaires. Ces dommages, potentialisés par la production de ROS, peuvent être diminués par des solutions salines riches en hydrogène chez le rat [103].

Les poumons peuvent être impliqués dans les lésions d'ischémie/reperfusion, notamment lors d'une transplantation pulmonaire ou d'un pontage cardiaque, par des mécanismes qui ne sont pas entièrement compris [104]. Les lésions d'ischémie/reperfusion pulmonaire sont caractérisées par des dommages alvéolaires diffus dans les premières heures après la transplantation. Elle semble être liée à de multiples mécanismes comprenant la production de ROS, mais aussi des altérations du calcium intracellulaire, de la pompe Na-K et la production de facteurs pro-inflammatoires [105]. L'hydrogène a été appliqué chez les rats soit par inhalation soit par des solutions salines riches en hydrogène pour prévenir les dommages dans les greffes pulmonaires [41] [106]-[110]. Bien qu'une partie de l'explication de l'amélioration des greffons pulmonaires avec l'application d'hydrogène soit probablement due à ses effets sur la prévention des dommages causés par les ROS.

Il est également prouvé qu'il améliore les dommages produits par les agents pro-inflammatoires et qu'il protège contre les dommages causés par le lipopolysaccharide [112] [113]. Il a également été signalé que l'administration d'hydrogène peut protéger contre les dommages par l'expression de protéines liées à la production de sur-facteurs, d'ATP synthases et de molécules de réponse au stress [113]. Des expériences récentes montrent que la combinaison de l'administration d'hydrogène et d'oxyde nitrique semble être encore plus bénéfique que l'hydrogène seul [114]. Il est intéressant de noter que dans ce cas, les effets protecteurs de l'hydrogène ne sont pas entièrement corrélés à sa protection contre les dommages oxydatifs, ce qui suggère que l'hydrogène peut également réduire les effets indésirables par d'autres mécanismes [1] [2]. Les lésions d'ischémie/reperfusion rétinienne sont associées à plusieurs maladies telles que le glaucome, le diabète et plusieurs troubles vasculaires [115]-[117]. Dans tous ces cas, l'un des mécanismes de dommages, est la production de ROS spécifiques conduisant à l'oxydation des lipides, des troubles de la synthèse de l'ADN et des protéines, menant à la mort cellulaire [118] [119]. Des études réalisées sur des rats ont montré que l'hydrogène dans des gouttes oculaires, sous forme de gaz et dans des solutions salines, peut protéger la rétine contre les dommages oxydatifs et inflammatoires produits par les lésions d'ischémie et de reperfusion de la rétine [57] [120]-[123].

L'ischémie cérébrale entraîne des déficits fonctionnels temporaires ou permanents. Il a été signalé que la reperfusion immédiate du cerveau pour arrêter les dommages ischémiques peut paradoxalement conduire à des dommages supplémentaires dus à un changement du potentiel de la membrane interne des mitochondries et à un excès de production de ROS [124]. Il a été proposé que cela constitue la base principale de la lésion ischémique cérébrale par reperfusion. Les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes et les inflammations sont autant d'exemples de situations pouvant conduire à une ischémie cérébrale suivie d'une ischémie/reperfusion [125].

L'inhalation d'hydrogène ou l'utilisation de solutions salines à base d'hydrogène s'est avérée bénéfique pour les lésions cérébrales produites par un traumatisme chez les rats [126] [127]. Les solutions salines riches en hydrogène ont été efficaces après des lésions ischémiques cérébrales chez le rat produites par un arrêt cardiaque ou des causes vasculaires [128] [129]. Enfin, les effets protecteurs de l'inhalation de gaz d'hydrogène chez les souris ont également été observés dans les cerveaux endommagés après une inflammation [130].

L'utilisation de l'hydrogène chez l'homme n'a jusqu'à présent été testée que pour l'ischémie cérébrale aiguë [131]. Cette étude de sécurité a tenté de déterminer les concentrations équivalentes d'hydrogène chez l'homme qui peuvent reproduire les résultats obtenus dans les études animales. Les auteurs ont conclu que l'inhalation d'hydrogène à 3% pendant 30 minutes chez l'homme est sûre et qu'elle pourrait donner une concentration d'hydrogène dans le sang similaire à celle qui s'est avérée utile chez les animaux pour traiter ou prévenir cette affection. Cependant, les études sur l'inhalation d'hydrogène chez l'homme peuvent se compliquer, en partie à cause des concentrations variables d'hydrogène obtenues dans le sang, et les résultats ont donc manqué de cohérence. Pour cette raison, l'utilisation clinique de l'hydrogène dans les lésions cérébrales aiguës doit être développée davantage [131].

7. L'hydrogène et les maladies métaboliques

La maladie métabolique la plus courante est le syndrome métabolique (MetSyn), qui est un état de santé caractérisé par un incrément élevé pour un groupe de facteurs de risque qui surviennent ensemble (obésité, résistance à l'insuline, dyslipidémie et hypertension). Collectivement, ces facteurs augmentent le risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de diabète de type 2 (DT2) [132]-[135]. Dans les années 1980, le

rôle important de la résistance à l'insuline dans un certain nombre de maladies a été déterminé, et cet état, associé à un groupe de facteurs de risque, a d'abord été appelé syndrome X, puis MetSyn [136]-[138]. Les principales composantes cliniques du MetSyn sont l'obésité abdominale, la dyslipidémie avec flux excessif d'acides gras, l'hypertension artérielle et la résistance à l'insuline sans intolérance au glucose. Lorsqu'ils sont réunis chez un même patient, le résultat à long terme est potentiellement mortel, et il y a en particulier une augmentation significative du risque de maladie cardiovasculaire [135]. De même, le DT2 et la maladie d'Alzheimer liés à MetSyn sont interconnectés avec des voies de stress oxydatif qui se chevauchent. Bien que ces voies ne soient pas exactement les mêmes dans ces deux maladies, elles peuvent avoir une combinaison synergique d'effets néfastes [139]. L'incidence et la prévalence de la MetSyn augmentent fortement avec l'âge, et on la retrouve souvent dans les populations plus âgées, en particulier chez les hommes, en association avec les modifications des hormones sexuelles au cours du vieillissement [11] [140].

Le stress oxydatif est un élément majeur de la pathogenèse du MetSyn [141] [142]. Les niveaux de ROS/RNS sont considérablement augmentés dans le MetSyn, en même temps que l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline [143] [144]. La production accrue de radicaux libres ROS/RNS, qui attaquent et oxydent les acides gras polyinsaturés dans un processus connu sous le nom de peroxydation lipidique, est particulièrement répandue dans le MetSyn. Les lipides peroxydés sont finalement convertis en hydroperoxydes lipidiques, tels que les diènes conjugués et le malondialdéhyde (MDA) [145] [146]. Ces lipides peroxydés sont élevés chez les patients souffrant d'obésité, de MetSyn et de DT2 [147]. Outre les lipides cellulaires, les radicaux libres ROS/RNS peuvent également attaquer et modifier les glucides, les protéines et l'ADN [148] [149]. Ces biomolécules modifiées par les ROS/RNS ont été utilisées comme marqueurs du stress oxydatif [12] [14]. La peroxydation et les dommages causés par les ROS/RNS sont particulièrement importants dans le dysfonctionnement des mitochondries, mais la perte de la fonction mitochondriale peut être prévenue par des suppléments d'antioxydants et de phospholipides [148].

L'eau enrichie en hydrogène a été utilisée pour traiter des modèles de rats atteints de MetSyn. Par exemple, les rats SHR-ND sont des rats génétiquement modifiés qui développent le MetSyn, et ils présentent une hyperinsulinémie, une hyperglycémie, une hyperlipidémie avec un stress oxydatif et une inflammation accrue [149].

Le traitement de rats SHR-ND pendant seize semaines avec de l'eau riche en eau a amélioré la fonction rénale (augmentation de la clairance de la créatinine de 22%, $p < 0,05$) [149]. Les lésions rénales dues à la sclérose glomérulaire ont également été améliorées (réduction de 17%, $p < 0,05$). Enfin, la capacité antioxydante totale du plasma, déterminée par le potentiel antioxydant biologique (PAB), mesurée par des réactions standard de Fe^{3+} à Fe^{2+} , a également été améliorée de 22% ($p < 0,05$) [149]. L'effet bénéfique de l'eau enrichie en hydrogène a également été étudié sur des myoblastes de rat L6 en culture, où l'absorption du glucose a été considérablement augmentée [150].

L'obésité est un élément important et un facteur de risque majeur de MetSyn, et peut constituer une condition pathologique dans laquelle il y a une accumulation excessive de graisse corporelle accompagnée d'une réduction de l'espérance de vie et/ou de problèmes de santé accrue [151]. L'obésité est généralement liée à un déséquilibre des quantités et des rapports de lipides dans les cellules, les tissus et les fluides corporels. En outre, on a constaté que le stress oxydatif augmente au cours du développement de l'obésité [152]. On a constaté que la consommation d'eau enrichie en hydrogène réduisait le stress oxydatif hépatique chez les souris Db/db, qui ne possèdent pas le récepteur de la leptine [153]. On a constaté que l'eau enrichie en H_2 augmentait l'expression hépatique du facteur de croissance 21 des fibroblastes, une hormone qui intervient dans les voies de dépense des acides gras et du glucose dans l'organisme, ce qui conduit à la stimulation du métabolisme énergétique. Chez l'homme, la consommation d'eau enrichie en H_2 (1,5 -2 L/jour produite par réaction avec des bâtons de magnésium), pendant une période de 8 semaines, a favorisé la capacité antioxydante chez les patients atteints de MetSyn [154]. Ce résultat a été quantifié en mesurant l'expression accrue d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (augmentation de 39%) et la réduction des substances oxydantes comme le MDA dans l'urine (réduction de 43%, mesurée par réaction avec l'acide thiobarbiturique). La dyslipidémie a également été améliorée, puisque les HDL ont augmenté de 8% et le rapport cholestérol/HDL a diminué de 13% [154]. Aucun changement n'a été observé dans les niveaux de glucose sanguin à jeun pendant cette période [154]. Une autre étude menée chez des sujets présentant un potentiel MetSyn a montré que la consommation d'eau enrichie en hydrogène (1 L/jour) pendant une période d'environ 10 semaines a favorisé une réduction des taux sériques de cholestérol total et de cholestérol LDL

[155]. En outre, les niveaux de HDL se sont améliorés, comme le montrent différents tests, indiquant une protection contre l'oxydation des LDL de 31% en moyenne ($p < 0,05$). L'explication des changements dans les lipoprotéines de cholestérol et de LDL était liée à une réduction de l'apolipoprotéine B10 et E. Le HDL a été augmenté par plusieurs mécanismes différents, tels que la protection contre l'oxydation, et cela a entraîné l'inhibition de l'adhésion des cellules inflammatoires et des effets du facteur de nécrose tumorale- α dans les endothéliums. Elle a également entraîné une stimulation de l'efflux de cholestérol des macrophages [155]. Les altérations des lipides ou les dyslipidémies, associées ou non à l'obésité et au MetSyn, sont également améliorées par l'utilisation de l'hydrogène [156]. L'hydrogène favorise notamment une telle action par une réduction de l'ex-pression de la translocase des acides gras CD36, qui diminue l'absorption excessive d'acides gras par les cellules hépatiques humaines et favorise la stéatose hépatique [156].

Dans des modèles animaux de dyslipidémie, il a été démontré que le dépôt de lipides dans les artères est réduit par la consommation d'eau enrichie en hydrogène [157]. De même, des améliorations des profils lipoprotéiques plasmatiques, telles que des réductions du LDL-C, de l'apoB et de l'apoE d'environ 30% ($p < 0,05$), ont été observées chez les souris MetSyn apo-E knock-out. Ces résultats ont été observés après quatre semaines d'injection intrapéritonéale de solutions salines enrichies en H₂ [158]. Le même effet a été observé chez des hamsters nourris avec un régime riche en graisses. Ces résultats suggèrent que H₂ a un effet anti-athérosclérotique important [158].

Un important composant de transport dans les membranes plasmatiques est le transporteur ABCA1 à cassette de liaison à l'ATP, également connu sous le nom de protéine régulatrice de l'efflux de cholestérol. Les quantités de ce composant membranaire ont été associées à une déficience en lipoprotéines de haute densité [159]. Il a été récemment établi chez des patients atteints d'hypercholestérolémie que la consommation d'un litre par jour d'eau enrichie en H₂ pendant une période de 10 semaines peut activer le système d'efflux de cholestérol dépendant du transporteur à cassette de liaison ATP A1. Cela a amélioré la fonction des lipoprotéines HDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie dans un essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo (réduction de 47%, $p < 0,05$) [160].

Un autre élément du MetSyn est la résistance à l'insuline, un état physiologique dans lequel les cellules ne répondent pas aux actions normales de l'hormone insuline, ce qui entraîne une augmentation temporaire ou permanente de la glycémie [136]. La résistance à l'insuline est une propriété marquante dans le développement du DT2, qui se caractérise par des concentrations élevées de glucose à jeun et une dyslipidémie [136] [137] [161].

Le stress oxydatif joue également un rôle essentiel dans la résistance à l'insuline [141]. Chez les patients atteints de DT2, les dommages causés par les ROS s'accumulent dans MetSyn et agissent également au niveau des facteurs trophiques, altèrent la tolérance au glucose, activent les voies de l'apoptose et de l'autophagie, provoquent un remodelage tissulaire, stimulent les changements dans l'homéostasie de l'énergie cellulaire et modifient la biologie vasculaire [9]. Dans les modèles de DT2, l'eau H₂ s'est avérée bénéfique pour traiter les symptômes diététiques chez les animaux soumis à un régime riche en graisses [158]. En outre, chez les sujets présentant une résistance à l'insuline, ainsi que chez les patients atteints de DT2, l'ajout d'hydrogène à l'eau potable s'est avéré bénéfique pour normaliser les profils lipidiques et les niveaux de glucose [162]. Dans cette étude, trente patients DT2 ont bu en moyenne un litre par jour d'eau enrichie en hydrogène ou d'eau pure pendant une période de 8 semaines, puis plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif, de la résistance à l'insuline et du métabolisme du glucose ont été comparés avant et après la période de 8 semaines. Les patients atteints de DT2 qui ont consommé de l'eau riche en hydrogène ont montré une diminution significative des niveaux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL, diminution de 15,5%, $p < 0,01$), de LDL petites et denses (diminution de 5,7%, $p < 0,05$) et d'isopros-tanes 8 urinaires (diminution de 6,6%, $p < 0,05$) [162]. La consommation d'eau H₂ a également été associée à une réduction de l'insulinorésistance et des biomarqueurs du stress oxydatif, tels que les concentrations sériques de LDL oxydées (5%, $p < 0,05$), ainsi qu'à une augmentation de l'adiponectine (2%, $p < 0,1$) et de la superoxyde dismutase extracellulaire (2%, $p < 0,05$). Chez 4 des 6 patients ayant consommé de l'eau enrichie en H₂ pendant 8 semaines, l'hydrogène a normalisé le test de tolérance au glucose ($p < 0,01$), tout en améliorant la sécrétion d'insuline (56%, $p < 0,05$) [163]. L'hydrogène peut également être bénéfique dans le diabète de type 1, car il améliore l'absorption de la glycémie par le muscle squelettique dans un modèle animal de diabète de type 1 [163].

Étant donné que la MetSyn peut affecter les cellules endothéliales et musculaires lisses et que ces effets peuvent être atténués par l'hydrogène, H₂ peut également être utile pour réduire la pression artérielle. Les effets bénéfiques de l'hydrogène sur l'hypertension sont décrits dans la section suivante. De même, la susceptibilité athérogène due à la dyslipidémie dans les vaisseaux sanguins peut être atténuée par l'exposition à l'hydrogène, ce qui a été testé chez des souris transgéniques (apo E^{-/-}) [164]. Le traitement de ces souris avec des injections intrapéritonéales de solution saline enrichie en H₂ pendant 8 semaines a diminué les niveaux de l'apolipoprotéine B (apoB) athérogène de 50 à 75%, en plus d'autres réponses anti-inflammatoires (suppression de l'interleukine-6 pro-inflammatoire et du facteur de nécrose tumorale- α de 20 à 40%, $p < 0,05$). Les dépôts lipidiques dans les parois artérielles ont également été réduits de manière significative dans la racine aortique lors de l'administration d'hydrogène (réduction de 20% à 40%, $p < 0.05$) [164].

L'hyperplasie néo-intimale et la glycation avancée dans les cellules endothéliales entraînent l'apoptose. Ces deux phénomènes peuvent être prévenus par l'application d'hydrogène moléculaire ou d'une solution saline enrichie en H₂ chez les rats [165]-[167]. Ainsi, l'utilisation d'hydrogène et d'eau enrichie en H₂ -devrait être très utile pour prévenir ou retarder l'apparition de la MetSyn et des maladies associées.

8. Hydrogène et maladies cardiovasculaires

Le système vasculaire, y compris les cellules endothéliales, la matrice environnante et les muscles lisses et autres cellules, les tissus cardiaques et pulmonaires et le contenu de la circulation sanguine, constituent le système cardiovasculaire. Comme mentionné dans la section 7, le système vasculaire peut être impliqué dans des changements pathogènes, notamment la dyslipidémie, les changements protéiques, l'hypertension et d'autres déterminants des maladies cardiovasculaires (MCV). La plupart des MCV, y compris les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les maladies artérielles périphériques, entre autres, impliquent la formation de plaques circulatoires ou l'athérosclérose causée potentiellement par l'hypertension, l'obésité, l'alimentation, la dyslipidémie, le tabagisme, la consommation d'alcool, le syndrome métabolique, les diabètes et d'autres facteurs [168].

Des modèles animaux ont été établis pour étudier les effets de diverses procédures et agents thérapeutiques sur les MCV, et des modèles d'hypothermie ont été utilisés pour évaluer les effets de la température sur les effets physiologiques qui se produisent après un arrêt cardiaque. Ces modèles reproduisent les séquelles des effets (souvent appelées syndromes post cardiaques) qui se produisent, comme le dysfonctionnement neurologique, les dommages cardiaques, l'inflammation systémique, entre autres problèmes [169]-[171]. Par exemple, l'hypothermie a été utilisée pour protéger les neurones, les cellules cardiaques et réduire l'inflammation systémique chez les animaux [169] [171] [172].

En utilisant un modèle de traitement par hypothermie, Hayashida *et al.* [40] ont comparé les effets du gaz H₂, avec ou sans hypothermie ou hyperthermie seule, sur la cardioprotection dans des cœurs de rats isolés et perfusés. Ils ont constaté que le gaz H₂ améliorait la récupération de la fonction ventriculaire gauche après une anoxie-réoxygénation, et réduisait la taille de l'infarctus sans modifier les paramètres hémodynamiques. Le gaz hydrogène a également empêché le remodelage du ventricule gauche [40]. Ce groupe a ensuite comparé le gaz H₂ à l'hypothermie thérapeutique chez le rat en examinant le résultat fonctionnel d'un arrêt cardiaque, suivi d'une ventilation mécanique (VM) et d'un traitement dans quatre groupes de rats (groupe 1, témoins ; groupe 2, VM avec 2% H₂ -98% O₂ à température normale ; groupe 3, VM avec 2% N₂ -98% O₂ à température hypothermique; groupe 4, VM avec 2% H₂ -98% O₂ à température hypothermique). Après le retour de la circulation spontanée, les animaux du groupe 4 ont montré de meilleures améliorations dans les scores de survie et de déficit neurologique. Ils ont également démontré une augmentation des pressions endo-diastoliques du ventricule gauche mesurées par un cathéter transducteur et une augmentation des taux sériques d'interleukine-6 chez les animaux traités par H₂ [39]. Un jour plus tard, les cœurs ont été retirés, fixés et préparés pour un examen histologique. Conformément aux pressions end-diastoliques, la teneur en eau des poumons, qui est un indicateur d'œdème, était similaire dans le groupe témoin et dans le groupe traité par H₂, mais pas dans les autres groupes. L'histologie standard a révélé une fibrose périovasculaire et interstitielle moins sévère, moins d'infiltration de cellules inflammatoires et d'autres changements sur la face endocardique du myocarde dans les groupes traités par H₂. En utilisant des anticorps monoclonaux contre le 4-hydroxy-2-nonéal pour évaluer la peroxydation des lipides et des anticorps contre la 8-hydroxy-désoxyguanosine pour évaluer l'oxydation des acides nucléiques, Hayashida *et al.* [39] ont constaté qu'il

y avait moins de cellules positives chez les rats auxquels on avait administré de l'hydrogène gazeux, ce qui suggère que l'inhalation de gaz H₂ réduit les lésions oxydatives du myocarde.

Le modèle d'arrêt cardiaque chez le rat a également été utilisé pour démontrer que l'inhalation de gaz H₂ améliore le fonctionnement du cerveau et les résultats neurologiques [173]. Après un arrêt cardiaque et une réanimation de 2 heures et après le retour de la circulation spontanée, les rats ventilés ont été répartis au hasard en quatre groupes : groupe 1, 26% O₂ à température normale (groupe témoin) ; groupe 2, 1,3% H₂-26% O₂ à température normale ; groupe 3, 26% O₂ et hypothermie ; et groupe 4, 1,3% H₂-26% O₂ et hypothermie. Les taux de survie étaient les suivants : groupe 1, 38,4% ; groupe 2, 71,4% ; groupe 3, 71,4% ; et groupe 4, 85,7% (groupe 1 contre groupe 4, $p < 0,05$). Les scores de déficit neurologique basés sur la conscience, la respiration, les réflexes des nerfs crâniens, la fonction motrice, la fonction sensorielle et la coordination ont été notés après 24, 48, 72 heures et 7 jours après l'arrêt et la réanimation [174]. Les scores neurologiques étaient significativement meilleurs dans le groupe 2 de H₂ ($p < 0,05$) et encore plus améliorés dans le groupe 4 de H₂ + hypothermie ($p < 0,01$). Les scores neurologiques étaient également meilleurs dans le groupe 4 de H₂ + hypothermie par rapport à l'hypothermie seule (groupe 3) ($p < 0,05$). Un test en labyrinthe en Y a été utilisé pour évaluer l'activité motrice et la mémoire spatiale à 7 jours. L'activité motrice était significativement plus faible dans le groupe de contrôle 1 ($p < 0,01$) et le groupe d'hypothermie 3 ($p < 0,05$) par rapport aux groupes d'hydrogène, tandis que les différences dans la mémoire de travail spatiale à 7 jours n'étaient pas significativement différentes [174].

Dans d'autres modèles d'athérogénèse, comme la souris knock-out pour l'apolipoprotéine E (apoE [-/-]), l'alimentation *ad libitum* avec de l'eau saturée en H₂ a empêché le développement de l'athérosclérose. Les lésions colorées par Oil-red-O dans les coupes histologiques étaient significativement réduites ($p < 0,0069$) dans le groupe de souris nourries à l'H₂-eau à 6 mois, et il y avait également une réduction des macrophages dans les lésions chez les souris nourries à l'H₂ [175].

Les effets de l'hydrogène sur l'hypertension ont également été étudiés à l'aide de modèles animaux. Par exemple, en utilisant un modèle de rat basé sur l'hypertension induite par la monocrotaline, He *et al.* ont étudié les effets de l'hydrogène sur la pression artérielle pulmonaire, le poids et l'hypertrophie du ventricule droit et l'inflammation pulmonaire [176]. Ils ont constaté que tous ces paramètres étaient augmentés dans les groupes traités à la monocrotaline, mais que l'H₂, administré par voie orale ou injecté, empêchait le développement de l'hypertension et de l'hypertrophie. Ils ont également utilisé l'immuno-histochimie pour évaluer si l'hydrogène empêchait l'augmentation induite par la monocrotaline de la 3-nitrotyrosine et de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 dans les cellules des animaux traités par H₂. Le traitement à l'hydrogène a réduit l'inflammation chronique chez les animaux traités à la monocrotaline [176].

Dans les études cliniques, l'eau enrichie en H₂ a été proposée pour améliorer la santé vasculaire [177]. Pour évaluer la fonction et la santé vasculaires, un test de dilatation ultrasonore médiée par le flux a été mis au point à partir d'un brassard de pression placé sur l'artère brachiale, gonflé à 50 mm de mercure au-dessus de la pression sanguine systolique pendant 5 minutes, puis relâché [178]. Après avoir mesuré le diamètre de l'artère brachiale et la dilatation médiée par le flux au départ, les sujets ont bu de l'eau enrichie en H₂ ou de l'eau placebo, et les mesures ont été prises immédiatement ou après un intervalle de 30 minutes, et la dilatation médiée par le flux a été déterminée. Dans le groupe de 8 hommes et 8 femmes adultes ayant bu de l'eau enrichie en H₂, la dilatation à médiation par le flux est passée de 6,80% ± 1,96% à 7,64% ± 1,68%, tandis que dans le groupe de 8 + 8 ayant bu un placebo, la dilatation à médiation par le flux est passée de 6,80% ± 1,96% à 7,64% ± 1,68%. La dilatation médiée par le flux est passée de 8,07% ± 2,41% à 6,87% ± 2,94%, ce qui indique une amélioration significative ($p < 0,05$) [177].

Les études ci-dessus indiquent que le H₂-eau pourrait être très utile pour améliorer la santé vasculaire. Bien que des études à long terme sur l'eau et l'hydrogène n'aient pas encore été réalisées sur des sujets humains souffrant d'hypertension et de maladies cardiovasculaires, il s'agit d'un domaine viable pour la poursuite de la recherche clinique.

9. Hydrogène et maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont causées par la perte progressive des nerfs ou de la fonction nerveuse par la mort ou le dysfonctionnement des cellules [179]. Les maladies neurodégénératives comprennent, entre autres, la

sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington. Ces maladies sont associées en ce sens qu'il existe des similitudes dans les rôles de la génétique, des neurotransmetteurs, du mauvais repliement des protéines et de l'accumulation de protéines toxiques, des voies de dégradation, des lésions membranaires et du dysfonctionnement des mitochondries qui entraînent le dysfonctionnement et la mort des cellules nerveuses [180]-[182]. Parmi ces paramètres, le dysfonctionnement des mitochondries et l'excès de stress oxydatif sont importants et peuvent entraîner la mort programmée des cellules [180] [181]. Le traitement des maladies neurodégénératives n'a généralement pas été couronné de succès, mais une approche met en évidence le potentiel des agents antioxydants pour le traitement des troubles neurodégénératifs [182]-[184].

Il a été proposé que le stress oxydatif chronique joue un rôle important dans la maladie de Parkinson (MP) [185] [186]. On a mis au point des modèles de la maladie de Parkinson qui présentent un grand nombre des caractéristiques neuropathologiques de la maladie, comme la dégénérescence des circuits neuronaux dopaminergiques nigrostriataux qui contrôlent la fonction motrice, la présence d'anomalies structurelles cytoplasmiques dans les cellules nerveuses et d'autres caractéristiques [186]-[188]. On a également utilisé des modèles animaux de la maladie de Parkinson basés sur un stress physique chronique qui présentent un stress oxydatif cérébral et des troubles de l'apprentissage et de la mémoire [46] [187]. Ils montrent également une suppression de la prolifération neuronale dans le gyrus denté de l'hippocampe [189]. Nagata *et al.* [46] ont utilisé des souris nourries à l'hydrogène pour supprimer le stress oxydatif associé à un stress physique chronique et ont montré que l'hydrogène prévenait les troubles cognitifs. Le traitement a également permis de rétablir la prolifération des nerfs dans le gyrus denté [46].

Dans la maladie de Parkinson, le trait le plus caractéristique est la perte chronique de cellules dopaminergiques dans la *substance noire*, associée à un dysfonctionnement mitochondrial et à un stress oxydatif excessif [190]. En utilisant un modèle de la maladie de Parkinson chez le rat qui est basé sur la dégénérescence nigrostriatale induite par la 6-hydroxydopamine, Fu *et al.* [191] ont placé de l'H₂ dans l'eau potable des rats avant et après la chirurgie stéréotaxique et ont constaté que l'hydrogène empêchait le développement et la poursuite de la dégénérescence de la substantia nigra dans le système nerveux central. Dans un autre modèle de la MP, on peut administrer à des souris de la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine aiguë ou chronique pour stimuler le stress oxydatif et la perte de cellules dopaminergiques [192]. Nourrir des souris avec de l'eau contenant de l'H₂ (0,08 -1,5 ppm [w/w] H₂) a réduit de manière significative la perte de neurones dopaminergiques dans ce modèle de souris de la MP induite par des produits chimiques. L'hydrogène dans l'eau potable a également réduit l'accumulation cellulaire de 8-oxoguanine, un marqueur de dommages oxydatifs à l'ADN, et de 4-hydroxynonanal, un marqueur de peroxydation lipidique, dans la voie dopaminergique nigro-striatale [193].

Récemment, un essai clinique pilote a été lancé pour étudier les effets de l'eau hydrogénée sur la progression de la MP chez des patients japonais [194]. Il s'agissait d'un essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle et en groupes parallèles, visant à étudier les effets de l'eau H₂ sur la MP sous lévodopa. Les participants ont bu un litre par jour d'eau hydrogénée ou un placebo pendant 48 semaines. L'examen des scores de l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson dans le groupe placebo (n = 8) a montré que la MP s'est aggravée (score moyen = 4,1 ± 9,2 ; médiane 4,5), alors que les scores du groupe de l'eau H₂ se sont améliorés (moyenne -5,7 ± 8,4 ; médiane -1,0) au cours de l'essai. Malgré le fait que le nombre de patients était faible et la courte durée de l'essai, la différence entre le groupe eau H₂ et le groupe placebo était significative (p < 0,05). Les résultats indiquent que l'eau hydrogénée est un traitement sûr et bien toléré qui a donné des résultats significatifs dans cet essai à court terme [194]. Un suivi sera nécessaire pour voir si les résultats se maintiennent sur des périodes plus longues, mais les résultats préliminaires de cet essai pilote étaient encourageants.

10. Hydrogène et maladies neuromusculaires

Les maladies neuromusculaires sont représentées par un groupe hétérogène de troubles du muscle, du nerf ou de la jonction neuro-musculaire. Elles entraînent généralement une fonte musculaire progressive et finalement un décès prématuré [195]. Les maladies neuromusculaires les plus courantes sont la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), l'amyotrophie spinale et les troubles musculaires congénitaux, qui constituent un vaste groupe de dystrophies musculaires congénitales ou myopathies [196].

Bien qu'il existe des modèles animaux pour les maladies neuromusculaires et qu'ils aient été très utiles pour étudier la génétique et d'autres aspects des maladies neuromusculaires [197]-[199], ils n'ont pas été utilisés pour étudier les effets de l'hydrogène sur ces troubles. Au lieu de cela, des essais cliniques pilotes sur l'utilisation d'eau enrichie en H₂ dans les maladies neuromusculaires ont été tentés. Tout d'abord, un essai clinique préliminaire ouvert a été mené sur 15 patients (5 atteints de DMD, 4 de polymyosite/dermatomyosite [PM/DM] et 5 de myopathies mitochondriales [MM]) [200]. Chaque patient a reçu un litre d'eau enrichie en hydrogène par jour en 10 à 12 doses divisées pendant 12 semaines, et les signes et symptômes cliniques ainsi que 18 paramètres sériques et le 8-isoprostane urinaire ont été examinés toutes les 4 semaines. Bien que les signes et symptômes cliniques objectifs soient restés les mêmes et ne se soient pas améliorés (la plupart des symptômes) ou se soient quelque peu améliorés (fatigue et myalgie), d'autres symptômes se sont aggravés (sensations de flottement, diarrhée) chez certains patients. Des changements significatifs ont également été observés dans les paramètres de laboratoire. Par exemple, on a constaté une diminution significative du rapport lactate/pyruvate chez les patients atteints de MM et de DMD ($p < 0,05$), une diminution de la glycémie à jeun chez les patients atteints de DMD ($p < 0,01$) et une diminution non significative des triglycérides sériques chez les patients atteints de PM/DM [200]. Un essai clinique croisé, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a ensuite été mené sur 22 patients (10 patients atteints de DMD, 12 patients atteints de MM) qui ont consommé quotidiennement 0,5 litre d'eau enrichie en H₂ ou d'eau placebo en 2 à 5 doses divisées pendant 8 semaines [200]. Une période d'élimination de 4 semaines a été prévue entre les deux bras de l'essai de 8 semaines. Au cours de l'essai, les signes et les symptômes ainsi que 18 mesures sériques de laboratoire ont été déterminés toutes les 4 semaines. Tout au long de l'étude, on a observé des améliorations objectives non significatives ou une certaine aggravation des signes et symptômes cliniques. Un patient DMD a rapporté des améliorations subjectives de la fatigue et des réductions de la diarrhée sous Eau-H₂, un patient MM s'est plaint d'une augmentation de la diarrhée mais seulement au début sous Eau-H₂, tandis qu'un autre patient DMD a rapporté des améliorations de la myalgie sous Eau-H₂. Un patient MM a eu des épisodes d'hypoglycémie uniquement sous Eau-H₂, mais les épisodes ont disparu après que la dose d'insuline ait été diminuée. Seuls les niveaux de lactose sérique ont diminué de manière significative chez les patients atteints de MM et de DMD ($p < 0,05$) dans le groupe de l'eau enrichie en H₂. Certaines diminutions non significatives ont également été observées chez les patients atteints de MM dans le groupe de l'eau enrichie en H₂, comme les rapports lactate/pyruvate sériques, la métalloprotéinase-3 matricielle et les niveaux de glucose à jeun [200].

Bien que les essais cliniques sur l'utilisation de l'eau enrichie en H₂ chez les patients neuromusculaires aient donné des résultats mitigés, des essais plus longs et plus solides avec un nombre de patients supplémentaires semblent être justifiés.

11. L'hydrogène dans les infections et le sepsis

L'absence d'une réponse appropriée aux infections peut finalement entraîner des lésions infectieuses systémiques étendues au niveau des tissus et des organes ou une septicémie dont l'issue peut être fatale. La septicémie reste l'une des causes les plus fréquentes de décès chez les patients gravement malades en milieu hospitalier [201]. Il s'agit d'un continuum complexe de défaillance immunitaire systémique contre des infections avérées ou probables d'origine bactérienne, virale ou fongique [201]-[203]. Un facteur important du processus complexe de développement du sepsis est le stress oxydatif et la défaillance des systèmes antioxydants, qui entraînent une défaillance des mitochondries, l'apoptose et l'activation des réponses inflammatoires, immunitaires, hormonales, métaboliques et bioénergétiques [204] [205]. La perte de la barrière intestinale et la translocation des bactéries et de l'endotoxine dans le système circulatoire sont également importantes [205]. Les stratégies de traitement comprennent l'administration de liquides, d'antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques), la normalisation du système neuroendocrinien, de la coagulation et des cytokines, ainsi que le maintien ou la restauration de la fonction organique [201]-[204]. Récemment, Xie *et al.* [42] [205] [206] ont examiné la possibilité d'utiliser l'hydrogène dans le traitement de la septicémie.

Pour aborder la possibilité d'un traitement par H₂ pour la septicémie, un traitement par hydrogène a été développé dans des modèles animaux de septicémie [42] [130] [205]-[207]. En utilisant un modèle de souris initié par la ligature du cæcum et la ponction, l'inhalation de gaz H₂ à 2% 1 ou 6 heures après la ponction a amélioré de manière significative le taux de survie des souris septiques [42]. La combinaison du traitement par H₂ et de l'hyperoxie a encore amélioré le taux de survie, réduit les marqueurs de la septicémie, tels que les cytokines pro-inflammatoires, et diminué les lésions histologiques des organes [206]. Dans une série d'expériences plus

élaborées, on a constaté que l'inhalation d'hydrogène gazeux réduisait la neuroinflammation, le stress oxydatif et l'apoptose neuronale causés par la septicémie.

Les changements histopathologiques dans l'hippocampe ont été réduits, ainsi que la teneur en eau du cerveau, les cytokines inflammatoires et les activités antioxydantes du cerveau [130].

Il a été proposé que les effets protecteurs de l'hydrogène gazeux sur la septicémie chez les souris soient dus, en partie, à l'activation de l'hème oxygénase-1 (HO-1) et de son régulateur en amont, le facteur p45 lié au facteur nucléaire-érythroïde 2 (Nrf2) [207]. Pour le démontrer, des souris ont été soumises à une septicémie par ligature et ponction du cæcum et ont reçu du gaz H₂ comme indiqué ci-dessus. En outre, une heure avant, certaines souris ont reçu un inhibiteur HO-1 à base de protoporphyrine de zinc. Le sérum et les organes ont été homogénéisés et les niveaux de protéines et d'ARNm de Nrf2, HO-1 et HMGB1 ont été mesurés à 6, 12 et 24 heures. Le gaz hydrogène a réduit le niveau de la cytokine inflammatoire HMGB1 et a augmenté les niveaux de HO-1 et Nrf2 chez les souris septiques. L'inhibiteur de la protoporphyrine a éliminé l'effet protecteur de H₂ sur l'in-jury pulmonaire septique, ce qui indique que la protection par l'hydrogène est partiellement médiée par l'activation de HO-1 [207].

Dans un modèle de rat, une septicémie a été induite par ligature et ponction du caecum, et de l'hydrogène a été introduit dans une solution saline par voie intrapéritonéale [208]. Les chercheurs ont mesuré la survie, la fonction cognitive, les taux de ROS, de malondialdéhyde et de cas-pase 3, et les activités de superoxyde dismutase ont été mesurées dans l'hippocampe pour déterminer le stress oxydatif et l'apoptose. Les lésions organiques ont été évaluées par histologie. La ligature et la ponction cæcale ont entraîné de faibles taux de survie, des altérations de l'histologie cérébrale et un dysfonctionnement cognitif. Cependant, l'administration de solutions salines enrichies en H₂ a inversé ces changements de manière dose-dépendante [208]. La solution saline enrichie en hydrogène a également réduit les lésions pulmonaires, comme l'indiquent l'augmentation des échanges gazeux, la réduction de la rétention d'eau dans les poumons, la réduction de la teneur en nitrotyrosine, le maintien des activités de la superoxyde dismutase et la réduction des changements histologiques dans le tissu pulmonaire de rat causé par la septicémie [209]. La solution saline enrichie en H₂ a également inhibé de manière significative l'activation de p38 et NF-κB et supprimé la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Les auteurs ont conclu que les effets de l'hydrogène étaient probablement dus aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de l'hydrogène [205] [210].

À ce jour, aucune étude clinique sur les effets de l'hydrogène sur la septicémie n'a encore été rapportée [205]. Cependant, les propriétés de l'hydrogène, notamment sa pénétration rapide dans les tissus et les cellules et sa capacité à moduler les effets oxydatifs sans interférer avec les systèmes métaboliques et de signalisation, font de l'hydrogène un traitement potentiellement utile pour la septicémie [205].

En ce qui concerne l'utilisation de l'hydrogène dans le traitement des infections, il existe un rapport clinique sur les effets de l'eau hydrogénée sur la charge virale, le stress oxydatif et la fonction hépatique chez des patients atteints d'hépatite B chronique [210]. Six patients ont été répartis au hasard dans deux groupes de traitement avec ou sans eau H₂. Le groupe de l'eau H₂ a consommé 1,2 -1,8 litre par jour pendant 6 semaines consécutives, et le stress oxydatif sérique, la fonction hépatique et les niveaux d'ADN du virus de l'hépatite B ont été déterminés avant et après le traitement de routine de l'hépatite. Bien qu'il n'y ait pas eu de différences dans les niveaux d'alanine aminotransférase et de charge virale dans les deux groupes, des différences significatives ont été trouvées dans les activités de la superoxyde dismutase, de la glutathion S transférase et de la xanthine oxydase et dans les niveaux de malondialdéhyde qui indiquaient un excès de stress oxydatif dans le groupe de contrôle ne recevant pas d'eau hydrogénée ($p < 0,01$) [210]. Il convient de noter l'augmentation des taux de superoxyde dismutase et de glutathion S transférase dans le groupe recevant de l'eau H₂ par rapport aux témoins, ce qui indique les propriétés antioxydantes de l'eau hydrogénée ($p < 0,01$). Lorsque les patients ont reçu un traitement pour leurs infections d'hépatite B, la fonction hépatique, surveillée par les niveaux d'alanine aminotransférase et d'acide biliaire total, est restée inchangée dans le groupe d'eau H₂, mais a augmenté dans le groupe de contrôle H₂ ($p < 0,01$ et $p < 0,05$), ce qui indique que l'hydrogène a protégé le foie des dommages causés par le traitement [210]. Comme les activités de la superoxyde dismutase et de la glutathion S transférase dans le groupe H₂-eau sont restées plus élevées que dans le groupe témoin après le traitement, le traitement à l'hydrogène a augmenté le statut antioxydant des patients atteints d'hépatite. Des études précédentes ont montré que les patients atteints d'hépatite présentent un stress

oxydatif accru et des capacités antioxydantes réduites [211]. Ainsi, l'eau enrichie en hydrogène a pu améliorer le statut du stress oxydatif chez les patients atteints d'une infection chronique et réduire certains des effets indésirables du traitement de l'hépatite.

12. Effets de l'hydrogène sur les radiations et le traitement du cancer

L'hydrogène présente des effets bénéfiques sur les tissus dans la transplantation d'organes et dans le traitement des cancers et des maladies de la peau, entre autres utilisations [111] [212]. Par exemple, pendant la radiothérapie du cancer, les rayonnements ionisants endommagent les tissus normaux, en particulier les poumons, le cœur et d'autres organes [91] [111]. Ces effets radiotoxiques sont principalement dus à la production d'hydroxyde (-OH) et, à un moindre degré, d'autres radicaux [213] qui endommagent l'ADN, les protéines, les lipides et les glucides [213]-[215]. Étant donné que l'hydrogène peut neutraliser les radicaux libres, tels que -OH et d'autres ROS/ RNS, cela suggère que l'hydrogène pourrait être utile comme nouvel agent de protection pour les tissus irradiés [212] [216]-[218].

Expérimentalement, l'hydrogène a été utilisé pour protéger contre divers types de dommages causés par les rayonnements dans une variété de tissus animaux [212]. Quelques exemples : la peau [219]-[221], l'intestin [216], le poumon [111] [212], le cœur [91] [216], cerveau [212] [222], moelle osseuse [216] [223] [224], testicules [218] [247] et autres tissus [212]. La radioprotection des tissus sensibles aux rayonnements, comme la moelle osseuse, revêt une importance clinique particulière, car ce sont les plus susceptibles d'être endommagés par les rayonnements [212].

Les effets radioprotecteurs de l'hydrogène ont également été constatés lors de l'examen de cellules et de tissus humains [212].

Par exemple, le traitement de cellules de crypte intestinale humaine, avec ou sans solution saline tamponnée au phosphate riche en hydrogène avant l'exposition aux rayons gamma (jusqu'à 8 Gy), a entraîné une réduction significative de l'apoptose radio-induite et une augmentation de la viabilité des cellules traitées avec la solution saline tamponnée au phosphate enrichie en H₂ [224]. En revanche, si les cellules ont été traitées avec la solution saline tamponnée au phosphate enrichie en H₂ après l'exposition aux rayonnements, les effets protecteurs de l'hydrogène n'ont pas été observés [224].

L'hydrogène a également été utilisé dans la thérapie du cancer. Le traitement direct des cancers de la peau par l'hydrogène a été proposé pour la première fois par Dole *et al.* [225]. Ils ont utilisé l'hydrogène hyperbare pour traiter des souris albinos glabres atteintes de carcinomes cutanés à cellules squameuses. Les souris ont été exposées à un mélange gazeux de 97,5% d'hydrogène et de 2,5% d'oxygène à des pressions de 8 atmosphères pendant des périodes allant jusqu'à deux semaines pour voir si le mélange gazeux pouvait provoquer la régression des tumeurs cutanées. Ils ont constaté que les tumeurs cutanées avaient régressé et ont proposé que l'hydrogène puisse être utile pour le traitement d'autres types de tumeurs en supprimant la production de radicaux libres [225]. Plus tard, Roberts *et al.* [226] ont examiné les réponses de cinq tumeurs de souris transplantables et d'une leucémie de souris à l'hydrogène hyperbare et ont découvert que le gaz H₂ pouvait supprimer la croissance des cellules tumorales. Les actions de l'hydrogène moléculaire ont été établies comme anti-oxydantes (et donc anti-stress oxydatif), anti-inflammatoires et anti-apoptotiques dans les systèmes animaux [1] [2] [40]. [56] [82] [91] [111] [212]-[216].

Dans le cadre d'études cliniques sur la radiothérapie des tumeurs du foie, Kang *et al.* [227] ont étudié les effets de l'eau riche en eau sur les paramètres de qualité de vie (QV). Les effets secondaires aigus induits par les radiations comprennent souvent la fatigue, les nausées, la diarrhée, la sécheresse de la bouche, la perte de cheveux, les lésions cutanées, la perte d'appétit, les changements de goût et la dépression [228]. Pour vérifier si l'eau enrichie en H₂ réduit les effets indésirables de la radiothérapie et améliore les scores de qualité de vie, ces chercheurs ont recruté 49 patients (33 hommes et 16 femmes) atteints de carcinomes hépatocellulaires dans une étude clinique. Les participants ont été répartis de manière aléatoire entre l'eau H₂ et l'eau placebo, et chaque patient a reçu 5040 à 6500 cGy de radiothérapie sur une période de 7 à 8 semaines. Au cours de la thérapie, chaque patient a consommé chaque jour 1,5 à 2,0 litres d'eau H₂ ou d'eau placebo. A la fin de la période de traitement, tous les patients ont été évalués pour la réponse clinique de leurs carcinomes à la radiothérapie et des déterminations de la qualité de vie ont été faites. Bien que les réponses à la radiothérapie n'aient pas été modifiées par la prise de Eau-H₂,

les scores globaux de qualité de vie ont été significativement améliorés dans le groupe Eau-H₂. Par exemple, il y avait une réduction significative de la perte d'appétit et des troubles du goût, mais aucune différence dans les paramètres du sommeil, la diarrhée et les vomissements [228]. Au cours de l'essai, la radiothérapie a entraîné des augmentations significatives de l'hydroperoxyde sérique dans le groupe de contrôle qui n'ont pas été observées dans le groupe Eau-H₂, ce qui indique une réduction du stress oxydatif chez les patients buvant Eau-H₂. Aucune différence n'a été constatée dans les tests de la fonction hépatique ou les tests sanguins, ce qui indique que l'eau H₂ est un moyen sûr et efficace d'améliorer la qualité de vie des patients recevant une radiothérapie [228].

Afin de prévenir ou de retarder les dommages causés à la peau humaine après une exposition aux UV, de l'eau enrichie en hydrogène a été appliquée directement sur le derme [229]. L'application d'eau H₂ a empêché les ROS/RNS induits par les UV et l'induction des ARNm associés aux dommages pour MMP-1 et COX-2, ainsi que les ARNm des cytokines pro-inflammatoires pour l'interleu-kin-6 et l'interleukine-1 β . L'application de H₂-watera également augmenté l'expression des gènes du collagène [231]. Lorsque des sujets humains âgés ont été examinés, leurs niveaux constitutifs d'expression de la MMP-1, de l'interleukine-6 et de l'interleukine-1 β étaient plus élevés, mais ils ont pu être réduits de manière significative ($p < 0,01$) avec l'application d'eau enrichie en hydrogène. L'application locale de l'eau H₂ a également augmenté l'expression de l'ARNm du procollagène [229]. Ces études indiquent que l'eau H₂ a un effet radioprotecteur sur la peau et que l'eau H₂ peut également réduire l'expression accrue des cytokines inflammatoires de la peau.

Une utilisation potentielle intéressante de l'hydrogène est sa capacité à protéger contre la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) [230]. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée avec succès pour le traitement de certaines leucémies et d'autres maladies hématologiques malignes et non malignes [231]. Cependant, la GvHD est une complication grave qui peut limiter son application. Qian et Shen [230] ont proposé que l'hydrogénéothérapie soit utilisée pour réduire les ROS/RNS importants dans le développement de la GvHD et réduire les niveaux de cytokines inflammatoires qui jouent un rôle dans le développement de la GvHD.

13. L'hydrogène dans la peau et le vieillissement

L'un des signes les plus visibles du vieillissement est un changement de l'apparence de la peau. Le vieillissement de la peau se caractérise notamment par une fragilité accrue et une diminution de la production de collagène, ce qui entraîne une perte d'élasticité et des rides. Ces caractéristiques négatives sont principalement dues à l'exposition aux ROS/RNS qui endommagent les protéines cellulaires, les membranes et l'ADN [224] [232].

Les concentrations de ROS dans la peau sont parmi les plus élevées de tous les autres organes en raison de l'exposition à des facteurs environnementaux extrinsèques, tels que la lumière ultraviolette, les rayonnements ionisants et les polluants. Les interventions cosmétiques visant à améliorer l'apparence de la peau -y compris les approches pharmaceutiques, chirurgicales et topiques -sont considérées comme des solutions temporaires, à moins qu'elles n'apportent des antioxydants aux tissus cutanés et ne préviennent les dommages causés par les ROS/RNS. Les antioxydants efficaces pour réduire les ROS/RNS ont été proposés pour améliorer la structure et l'apparence de la peau [224] [233].

Des antioxydants ont été administrés à la peau sous forme de lotions, de crèmes et d'huiles, ainsi que par le biais de bains [232] [234]. Par exemple, l'hydrogène moléculaire est considéré comme un nouvel antioxydant pour lutter contre les dommages oxydatifs de la peau et promouvoir une apparence jeune, et il a été utilisé dans l'eau pour le bain. En se baignant quotidiennement pendant 3 mois dans de l'eau contenant de l'H₂ (0,2 à 0,4 ppm d'H₂), des sujets japonais ont montré une amélioration significative des rides du cou à la fin des 90 jours de bain [235]. Cette même publication a examiné la capacité de l'eau enrichie en H₂ à stimuler la production de collagène de type 1 dans les fibroblastes et les kératinocytes de la peau après une exposition aux UVA. Ils ont constaté que la synthèse du collagène de type 1 était multipliée par deux après 3 à 5 jours dans les échantillons d'eau enrichie en H₂ par rapport aux témoins [235].

Une autre approche consiste à boire de l'eau enrichie en H₂. En utilisant des rats sains de quatre mois nourris avec de l'eau enrichie en H₂ ou de l'eau témoin, les effets de l'eau H₂ ont été examinés dans les tissus parodontaux vieillissants [236]. Les animaux nourris avec de l'eau enrichie en H₂ et de l'eau de contrôle ont été examinés après 16 mois. A ce moment, les animaux ont été examinés pour l'expression des gènes associés à l'inflammation. Bien que l'expression de l'interleukine-1 β n'ait pas été différente entre les deux groupes d'animaux,

on a constaté que le groupe nourri à l'H₂ -eau présentait des inflammations activées par la protéine 3 du récepteur de type Nod dans le tissu parodontal. En outre, les dommages oxydatifs ont été déterminés dans le tissu parodontal en mesurant les niveaux de 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) comme marqueur des dommages à l'ADN. Avec le temps, les niveaux de 8-OHdG ont augmenté dans le groupe témoin ($p < 0,05$), mais dans le groupe nourri à l'eau H₂, les niveaux de 8-OHdG étaient significativement inférieurs à ceux des animaux témoins ($p < 0,05$). Les niveaux sériques de 8-OHdG ont également été examinés. Dans le groupe témoin, les taux sériques de 8-OHdG ont augmenté en fonction de l'âge, alors que dans le groupe H₂ -alimenté en eau, les taux sériques de 8-OHdG n'ont pas changé au cours du vieillissement [236].

Lorsque les tissus parodontaux ont été examinés histologiquement chez les animaux nourris à l'H₂-eau et à l'eau témoin, les distances linéaires entre la jonction cémento-émail et la crête de l'os alvéolaire étaient significativement plus faibles dans le groupe nourri à l'eau enrichie en H₂ que dans le groupe à l'eau témoin ($p < 0,05$). Ces auteurs ont également examiné le niveau de perte d'os alvéolaire pour la région de la racine médiane de la première molaire, mais aucune différence significative n'a été trouvée. En outre, le nombre d'ostéoclastes TRAP-positifs était plus faible dans le groupe expérimental H₂ -eau que dans le groupe témoin ($p < 0,05$), mais il n'y avait pas de différences significatives dans les ratios de cellules positives à l'interleukine-1 β par rapport aux cellules totales entre les deux groupes [236]. Il est intéressant de noter que l'examen de l'expression des gènes chez les animaux du groupe eau-H₂ et du groupe témoin a révélé que l'expression de l'inflammasome NLRP3-associé à la caspase-1, de l'ASC et de l'interleukine-1 β dans les tissus périodontaux était plus élevée dans le groupe Eau-H₂ ($p < 0,05$), alors que l'expression de NF- κ B était significativement plus faible dans le groupe eau-H₂ ($p < 0,05$). Ainsi, bien que la consommation de eau-H₂ ait diminué les dommages oxydatifs de l'ADN, elle n'a pas supprimé les réactions inflammatoires dans les tissus parodontaux vieillissants [236].

Les effets protecteurs de l'hydrogène ont également été examinés chez des animaux exposés à des brûlures cutanées [237]. Des rats ont été divisés en trois groupes : simulacre, brûlure et solution saline, et brûlure et solution saline enrichie en H₂. Ils ont été analysés à différents moments (6, 24 et 48 heures) après avoir été brûlés par contact avec un peigne métallique chaud pendant 20 secondes. Les indices de stress oxydatif, d'apoptose et d'autophagie ont été mesurés dans chaque groupe, et la zone de stase a été évaluée à l'aide de la coloration par immuno-fluorescence, de l'ELISA et de l'analyse Western blot. La solution saline enrichie en H₂, mais pas la solution saline témoin, a atténué les augmentations de l'apoptose et de l'autophagie observées dans les plaies de brûlures, mesurées par l'expression de la coloration TUNEL et l'expression des protéines Bax, Bcl-2, caspase-3, Beclin-1 et Atg-5. De plus, le traitement par H₂ -saline a réduit le niveau de myéloperoxydase et l'expression des marqueurs d'inflammation que sont le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine-1 β et -6 dans la zone de stase, tout en augmentant l'interleukine-10. Les niveaux élevés de phospho-rylation d'Akt et d'expression de NF- κ B p65 après une brûlure ont également été régulés à la baisse par le traitement par H₂ -saline [237]. Ces résultats indiquent que le traitement par une solution saline enrichie en H₂ réduit l'inflammation associée aux brûlures cutanées.

Lorsque la peau est brûlée, on observe généralement des changements dans les tissus de l'épiderme et du derme. Des sections de la peau d'animaux traités avec H₂ -saline et d'animaux témoins traités avec une solution saline ont été examinées. Les espaces intermédiaires entre deux brûlures chez les animaux témoins traités au sérum physiologique se sont progressivement rétrécis et ont eu tendance à fusionner après la brûlure, alors que les espaces intermédiaires sont restés relativement stables à différents moments sur la peau traitée avec H₂ -saline. Certaines caractéristiques, telles que l'amincissement de la couche épidermique, l'allongement des noyaux de l'épithélium et le gonflement de la couche dermique avec des altérations du collagène, ont pu être observées chez les animaux traités avec une solution saline normale, alors que chez les animaux traités avec une solution saline enrichie en H₂, ces caractéristiques sont restées relativement stables. se sont atténuées avec le temps [237].

La peroxydation lipidique a également été examinée chez les animaux après avoir brûlé leur peau [237]. Les homogénats de tissus cutanés provenant des plaies de brûlure ont réagi avec les espèces réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), une méthode qui a été utilisée pour déterminer les niveaux de malondialdéhyde (MDA). Les activités tissulaires de la superoxyde dismutase (SOD), de la glutathion peroxydase (GSH-Px) et de la catalase (CAT) ont également été évaluées pour déterminer l'état de stress oxydatif dans les tissus cutanés des plaies par brûlure. Les augmentations de MDA induites par les brûlures ont été réduites chez les animaux traités avec H₂ -saline, tandis que les activités des enzymes antioxydantes endogènes étaient significativement augmentées. Les

résultats indiquent que le traitement par la solution saline enrichie en H₂ atténue les dommages oxydatifs induits par les brûlures dans les tissus des rats brûlés en inhibant le stress oxydatif et en augmentant les activités des enzymes antioxydantes endogènes [237].

Les escarres sont un problème courant dans l'hospitalisation à long terme des patients âgés. Li *et al.* [238] ont examiné les effets de eau-H₂ chez 22 patients japonais âgés (moyenne = 86,7 ± 8,2 ans) souffrant d'escarres. Le but de cette étude était de clarifier l'efficacité clinique de l'eau H₂ administrée par sonde alimentaire. Tous les patients ont reçu des soins de routine pour les escarres en combinaison avec eau-H₂ (600 ml par jour) pour une réhydratation partielle. Les soins de routine comprenaient : pommade, pansement de gaze, enveloppement et utilisation de la couverture du lit après lavage par la désinfection à l'eau acide. Des modalités de soulagement de la pression et un soutien nutritionnel étaient également employés. Les 22 patients ont été divisés en deux groupes : un groupe de soins efficaces (EG, n = 12) et un groupe moins efficace (LG, n = 10) en fonction des résultats de l'évaluation finale et des critères de guérison. Les jours d'hospitalisation pour escarres chez les patients du groupe EG étaient significativement plus courts que chez ceux du groupe LG (113,3 jours contre 155,4 jours, p < 0,05), et le taux de réduction était inférieur d'environ 28,1%. Dans les groupes EG et LG, la réduction de la taille des plaies (91,4% et 48,6%, respectivement) était statistiquement significative avec la prise de eau-H₂ (p < 0,05). Les résultats ont démontré que la prise de Eau-H₂ par le biais d'une alimentation par sonde réduisait la taille des plaies chez les patients âgés hospitalisés souffrant d'escarres [238].

14. Hydrogène dans les tissus reproducteurs, la grossesse, le développement néonatal et les nouveau-nés

Pour une reproduction réussie, des gamètes (cellules haploïdes) sains sont nécessaires. Le processus de formation des gamètes a lieu dans les gonades mâles et femelles après des divisions cellulaires méiotiques dans les testicules et les ovaires. Le stress oxydatif pendant la formation des gamètes constitue un risque potentiel et peut entraîner des problèmes de fertilité [239]-[243]. Dans cette optique, le traitement à l'hydrogène a été utilisé expérimentalement pour réduire le stress oxydatif dans les deux sexes.

Des expériences réalisées sur des modèles animaux ont montré qu'une solution saline enrichie en H₂ peut protéger les testicules de rats et de souris contre le stress oxydatif qui se produit lors d'une lésion d'ischémie/reperfusion ou le stress oxydatif induit par la nicotine [244]. Les lésions d'ischémie/reperfusion dans les testicules peuvent également être produites par des mouvements de torsion-détorsion, ce qui entraîne une diminution de l'irrigation des testicules. L'administration d'une solution saline enrichie en H₂ (5 ml/Kg) par injection intrapéritonéale immédiatement après la lésion a réduit les niveaux de plusieurs marqueurs oxydatifs dans le testicule, tels que la superoxyde dismutase et le MDA, par rapport aux animaux n'ayant reçu aucun traitement [244].

Le tabagisme et l'exposition à la nicotine, un problème courant dans le monde entier, augmentent également le stress oxydatif. Par des mécanismes qui ne sont pas encore clairs, il a été démontré que l'exposition à long terme à la nicotine liée au tabagisme augmente le stress oxydatif dans les testicules [245]. Des souris présentant des lésions oxydatives induites par la nicotine dans les testicules et traitées à long terme avec une solution saline enrichie en H₂ (6 ml/Kg) ont montré une réduction des lésions dans leurs gonades [244].

D'autres facteurs peuvent également endommager les spermatozoïdes. Par exemple, les spermatozoïdes des gonades sont particulièrement sensibles aux radiations. L'un des mécanismes impliqués dans les dommages causés par les rayonnements aux testicules est la production de radicaux hydroxyle [246]. L'utilisation d'un prétraitement à l'H₂ -saline chez des souris exposées à des rayonnements ionisants a entraîné une diminution des dommages causés par les rayonnements, tels que des réductions de la peroxydation lipidique, de l'oxydation des protéines et des dommages à l'ADN, dans le tissu testiculaire. Le nombre et la qualité des spermatozoïdes après traitement à l'hydrogène ont également été améliorés, ce qui a été lié à la réduction des dommages oxydatifs [247]. Par exemple, la production de -OH dans les spermatozoïdes, surveillée par des méthodes de piégeage par centrifugation, a été réduite jusqu'à 80% en les suspendant dans un milieu contenant 0,8 mM de H₂. En outre, les modifications morphologiques apoptotiques ainsi que les changements chimiques caractéristiques de l'apoptose (mesurés par marquage TUNEL terminal deoxy-nucléotidyl-transférase médié par le dUTP nick-end) ont été réduits de 40% après le traitement par H₂. En outre, la production quotidienne de spermatozoïdes et leur qualité peuvent être évaluées par coloration avec le WR-2721 [acide S-2-(3-ami-nopropylamino)éthyl

phosphorothioïque], et la qualité des spermatozoïdes a pu être augmentée jusqu'à 30% après une exposition aux rayonnements ionisants et un traitement à l'hydrogène par rapport au rayonnement seul [247].

La motilité des spermatozoïdes, qui peut être évaluée par ordinateur, est un facteur essentiel de la fertilité masculine. L'analyse des spermatozoïdes assistée peut être utilisée pour prédire la fertilité masculine [248] [249]. Le stress oxydatif peut diminuer la motilité et la fertilité des spermatozoïdes [250] [251]. Cependant, après une exposition à l'hydrogène, on a constaté que la motilité vers l'avant des spermatozoïdes humains passait de 17,5% à 40% après un traitement à l'hydrogène pendant 30 minutes. Cette augmentation de la motilité des spermatozoïdes traités à l'hydrogène a également été conservée dans les spermatozoïdes traités et congelés, par rapport aux témoins traités à l'hydrogène. En accord avec cette découverte, l'exposition à l'hydrogène a également restauré et amélioré le potentiel mitochondrial, évalué par des colorants fluorescents redox, indiquant que l'hydrogène pourrait être une nouvelle thérapie prometteuse pour l'infertilité masculine [252].

Pendant le développement de l'embryon et la grossesse, le stress oxydatif peut entraîner différentes altérations des tissus et des maladies du nouveau-né [253] [254]. L'utilisation de l'hydrogène comme approche thérapeutique possible pour les maladies pendant la grossesse a été testée *in vitro* avec des lignées de cellules trophoblastes (JAR, JEG-3) [255]. Ceci est important, car il a été démontré que les traitements avec des vitamines antioxydantes (C et E) sont préjudiciables à la fonction placentaire, comme le montre la diminution de la viabilité des cellules, la diminution de la sécrétion d'hormones et l'augmentation de la production du facteur de nécrose tumorale- α . Contrairement aux vitamines, l'hydrogène ne provoque pas d'effets néfastes. De plus, l'hydrogène moléculaire a favorisé la sécrétion de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) par ces cellules, ce qui suggère que l'hydrogène pourrait être un antioxydant approprié pour la gestion de maladies, telles que la prééclampsie pendant la grossesse [255]. L'administration d'hydrogène à des rates en gestation s'est avérée bénéfique pour les lésions d'ischémie/reperfusion et les lésions hippocampiques chez les fœtus de rats [256]. Chez ces animaux, une lésion d'ischémie/reperfusion a été réalisée par occlusion transitoire des artères utéro-ovariennes bilatérales. Deux jours avant l'opération, les rats ont bu de l'eau enrichie en H₂ pour évaluer les lésions fœtales et l'état plaquettaire. Lorsque l'eau enrichie en H₂ a été administrée aux rats, leur placenta présentait moins de signes de dommages oxydatifs et, dans les tissus fœtaux, on a constaté moins de dommages neuronaux dans les régions hippocampiques CA1 et CA3. Les marqueurs de stress oxydatif ont également été améliorés lorsque les rats ont reçu de l'eau enrichie en H₂. Ces études suggèrent que l'apport d'hydrogène par les femmes enceintes peut prévenir les lésions de l'hippocampe produites par les lésions d'ischémie/reperfusion chez la progéniture [256].

Les nouveau-nés présentent un risque élevé de stress oxydatif excessif pendant la naissance et au cours des premiers mois précédant et suivant l'accouchement en raison d'un taux accru d'hypoxie ou d'ischémie [257]. Dans cette optique, plusieurs expériences ont été réalisées sur des modèles animaux chez des nouveau-nés. La première série d'expériences réalisées en 2009 a montré que l'hydrogène gazeux n'est pas efficace en cas d'hypoxie et d'ischémie modérées ou sévères chez les rats nouveau-nés [258]. En cas d'asphyxie pendant la naissance, un dysfonctionnement neurovasculaire est observé peu de temps après, dans un événement connu sous le nom de dysfonctionnement neurovasculaire délayé [259]. Les porcs nouveau-nés traités à l'hydrogène ont montré une réactivité cérébrovasculaire moindre des artérioles piales par rapport à ceux qui n'ont reçu aucun traitement après l'asphyxie. L'hydrogène a donc eu un effet neuro-protecteur lors de ces accidents de naissance [259].

L'hémorragie de la matrice germinale (HGM) est une maladie neurologique associée à une naissance prématurée de faible poids entraînant une hydrocéphalie, une paralysie cérébrale et un retard mental [260] [261]. L'apparition de la maladie est liée au stress oxydatif [262]. L'inhalation d'hydrogène gazeux tôt après la GMH néonatale a réduit l'incidence de la paralysie cérébrale et du retard mental chez les rats traités [263]. Ce phénomène a été évalué aux stades juvéniles. L'atrophie cérébrale, la splénomégalie et l'hypertrophie cardiaque étaient également normalisées un mois après la blessure. Ces résultats suggèrent que l'inhalation d'hydrogène gazeux chez les nouveau-nés prématurés de faible poids pourrait être une méthode importante pour réduire l'HGM et ses conséquences [263].

Enfin, l'entérocolite nécrosante (NEC, inflammation et mort des tissus intestinaux) peut également être observée après une naissance prématurée, entraînant une mortalité accrue [264]. Dans des modèles de cette maladie chez le rat, il a été démontré que l'administration d'une solution saline riche en hydrogène aux nouveau-nés est un moyen efficace de protéger les nouveau-nés prématurés contre la NEC, qui survient généralement deux semaines après la naissance prématurée [265]. L'ECN peut être induite chez les rats nouveau-nés par l'alimentation au lait

maternisé, l'asphyxie et le stress dû au froid. Dans cette expérience animale, les nouveau-nés ont reçu de l'hydrogène par voie intrapéritonéale avec une solution saline enrichie en H₂ (10 ml/Kg) ou une solution saline normale avant que l'asphyxie ne soit induite deux fois par jour par périodes de 10 minutes. La surveillance des rats nouveau-nés s'est poursuivie jusqu'à 96 heures après la naissance, puis plusieurs indicateurs de lésions dues à la NEC, tels que le poids corporel, le score histologique de la NEC, le temps de survie, la capacité antioxydante du malondialdéhyde, les médiateurs inflammatoires et l'intégrité des muqueuses, ont été évalués. En moyenne, le prétraitement par une solution saline enrichie en H₂ a réduit les scores de dommages de 40% en moyenne. Avec un prétraitement à l'hydrogène, le taux de survie a été augmenté de 172% (de 25% à 68%) [265].

15. L'hydrogène dans les maladies inflammatoires

L'inflammation est une réponse cellulaire et humorale innée qui se produit dans un organisme multicellulaire après une blessure dans le but de rétablir l'organisme dans son état antérieur à la blessure en éliminant un ou plusieurs agents nuisibles, en réparant le tissu blessé ou les deux. tissu lésé, ou les deux [266]. Plus que le moment de la réponse, c'est la nature des cellules inflammatoires qui sont immédiatement impliquées dans la réponse inflammatoire et sa résolution après une lésion tissulaire qui permet de classer l'inflammation comme aiguë ou chronique. Un marqueur précoce d'une réponse inflammatoire aiguë est l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire ou aux vaisseaux sanguins, un phénomène connu sous le nom de "margination". L'inflammation aiguë est presque totalement résolue par la réponse des tissus à l'agent blessant. En revanche, l'inflammation chronique se caractérise par sa persistance ou son absence de résolution lorsque la réponse est incapable de surmonter les effets de l'agent blessant [266]. Les deux processus inflammatoires sont des mécanismes importants de défense contre les blessures, et ils sont associés à des niveaux accrus de ROS et de RNS générés par les salves respiratoires des cellules immunitaires liées à la réponse inflammatoire. L'augmentation des espèces ROS/RNS a deux conséquences : 1) des modifications oxydatives/nitrosatives des biomolécules, et 2) le déclenchement réversible de cas-cades de signalisation ROS/RNS qui modulent fortement la réponse inflammatoire [267] [268]. L'inflammation peut également être classée en fonction de la nature de l'agent agresseur. Par exemple, elle peut être le résultat d'un événement biologique ou non biologique, comme une inflammation infectieuse ou une inflammation stérile (traumatisme, produits chimiques, ischémie/reperfusion) [267].

L'hydrogène a été utilisé pour traiter les inflammations biologiques et non biologiques. Par exemple, des études portant sur le traitement au zymosan ou utilisant la septicémie comme modèle ont utilisé le traitement à l'hydrogène. Le zymosan est un polysaccharide de type glucane que l'on trouve habituellement dans les champignons, et il a été utilisé pour promouvoir une inflammation généralisée dans des modèles animaux. L'inhalation de gaz H₂ à 2% chez des souris pendant 1 à 6 heures après l'injection de zymosan a amélioré le taux de survie au jour 14 après l'injection de 10% à 70% [43]. Les lésions organiques, surveillées par de multiples biomarqueurs, tels que les aminotransférases, l'urée et la créatinine, ainsi que par des études histopathologiques des organes, ont été considérablement réduites dans tous les cas après l'inhalation de gaz H₂. De plus, on a constaté que l'inhalation de gaz H₂ diminuait les produits oxydatifs et les cytokines pro-inflammatoires, tandis qu'elle augmentait les niveaux d'antioxydants [43]. Une autre forme de réponse inflammatoire aiguë, la septicémie, a été abordée dans une autre section de cette revue. Il est intéressant de noter que la solution saline enrichie en H₂ stimule la récupération de la fonction générale des organes dans des modèles de septicémie polymicrobienne chez le rat, ce qui entraîne une diminution des réponses pro-inflammatoires, du stress oxydatif et de l'apoptose [269].

Généralités L'inflammation peut être observée lors d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'hémopathies logiques avec maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvHD). Cette complication, souvent létale, diminue l'efficacité du traitement et aggrave le pronostic de ces patients. Les agents inflammatoires, tels que les cytokines, notamment l'interleukine-6 et les ROS (tels que les radicaux hydroxyles), jouent un rôle essentiel dans la GvHD. Comme nous l'avons vu précédemment dans cette revue, l'hydrogène réduit l'expression des agents pro-inflammatoires et agit comme un puissant piègeur de radicaux hydroxyles. Des expériences menées sur des souris ayant subi une greffe de moelle osseuse avec la complication de la GvHD ont montré que l'exposition à des solutions salines riches en hydrogène après la greffe entraîne une augmentation du taux de survie et une amélioration de tous les scores des biomarqueurs utilisés pour surveiller la GvHD [270].

Les troubles auto-immuns surviennent lorsque le système immunitaire d'un organisme attaque et détruit par erreur des tissus sains. Plus de 80 types de troubles auto-immuns ont été décrits [271]. Les patients peuvent présenter plusieurs troubles auto-immuns en même temps. Bien que les causes ultimes des troubles auto-immuns restent inconnues, on pense que ces troubles sont liés à certains individus ainsi qu'à des antigènes uniques provenant de bactéries, de virus et de champignons qui peuvent perturber les réponses normales du système immunitaire et entraîner la reconnaissance du soi comme étranger. Il peut en résulter une attaque immunitaire contre les antigènes du soi et la promotion de réactions inflammatoires, entraînant la destruction de tissus corporels, des changements dans la fonction des organes ou une croissance anormale des tissus [272].

Parmi les maladies auto-immunes les plus courantes, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par un dysfonctionnement des articulations. Les articulations touchées sont généralement symétriques, impliquant les mains, les genoux et d'autres articulations, les symptômes étant souvent les plus graves le matin. La PR provoque des douleurs, des gonflements et des raideurs dans les articulations, ce qui, à terme, peut entraîner des lésions articulaires graves, une perte de fonction et, finalement, un handicap. La maladie peut durer de quelques mois à toute une vie, et les symptômes peuvent s'améliorer puis s'aggraver avec le temps. Contrairement à l'arthrose, qui est limitée aux articulations, la PR est une maladie systémique qui touche d'autres systèmes de l'organisme. Avec le temps, les deux formes d'arthrite peuvent coexister chez le même patient [273]. Comme exemple de manifestation systémique, la PR est également associée à un risque accru d'athérosclérose et de maladie cardiovasculaire [274].

L'inflammation chronique et la production accrue de ROS/RNS, avec un rôle central pour le radical hydroxyle dans la PR, ont été proposées pour expliquer la destruction des os et du cartilage, deux des sites de dommages les plus courants dans la plupart des types de PR. Des groupes cliniques au Japon ont été des pionniers dans l'étude de l'utilisation thérapeutique possible de l'hydrogène chez les patients atteints de PR. Par exemple, une étude pilote menée au Japon auprès de 20 patients atteints de PR a montré que la consommation quotidienne de 530 ml d'eau enrichie en H₂ (5 ppm) pendant un total de 8 semaines entraînait une réduction des biomarqueurs de la PR.

Les dommages, tels que la 8-hydroxydéoxyguanine (8-OHdG) urinaire et la DAS28 (protéine C-réactive), de 14,3% et 21,1%, respectivement, après un mois ($p < 0,05$). Après deux mois de consommation d'eau enrichie en hydrogène, la 8-OHdG urinaire était stable et la DAS28 présentait une nouvelle baisse de 20,41% ($p < 0,05$). Il est intéressant de noter qu'après un traitement à l'hydrogène chez 5 des patients présentant des manifestations précoces de PR, 4 d'entre eux ont présenté une rémission complète de la maladie, devenant exempts de symptômes sans autre signe d'élévation des biomarqueurs de la maladie [274] [275]. Le traitement à l'hydrogène s'est également avéré utile pour prévenir l'athérosclérose liée à la PR [274].

D'autres essais cliniques avec des patients atteints de PR ont également été démonstratifs. Un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, sur 24 patients recevant 500 ml/jour de perfusion intraveineuse de solution saline enrichie en H₂ (1 ppm) pendant 5 jours sur une période de 4 semaines, a montré l'impact sur les biomarqueurs de la PR, tels que le 8-OHdG urinaire, le DAS28, le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine-6 et la métalloprotéinase-3 matricielle. On a constaté une réduction de 30% de la DAS28 dans le groupe traité par l'hydrogène par rapport au placebo après une période de traitement de 4 semaines ($p < 0,05$). Les patients du groupe témoin sous placebo n'ont présenté aucun changement dans les niveaux de DAS28. En outre, l'interleukine-6, la métalloprotéinase-3 de la matrice et la 8-OHdG urinaire ont également été réduites de 37,3%, 19,2% et 4,7%, respectivement, dans le groupe traité à l'hydrogène ($p < 0,05$). En revanche, les niveaux d'interleukine-6 et de métalloprotéinase-3 matricielle ont augmenté dans le groupe placebo de 33,6% et 16,9%, respectivement ($p < 0,05$). Les taux de facteur de nécrose tumorale- α n'ont pas changé de manière significative dans les groupes H₂ - saline ou placebo [276].

D'autres pathologies sont également associées à la PR. Par exemple, des lésions cutanées comme le psoriasis sont souvent observées chez les patients atteints de PR. L'administration d'une solution saline enrichie en H₂ (1 ppm) par perfusion intraveineuse, la consommation d'eau enrichie en H₂ (5 ppm) ou l'inhalation de gaz à 3% de H₂ sur une période de 4 semaines ont amélioré tous les symptômes du psoriasis (indice de gravité de la zone de psoriasis, PASI, ou biomarqueurs DAS28 et interleukine-6) de 20% en moyenne chez trois patients ($p < 0,05$). Les lésions psoriasiques ont presque disparu chez tous les patients traités à l'hydrogène [277].

Le traitement à l'hydrogène a également été testé dans des modèles moléculaires et généraux d'inflammation chez l'animal. Il a été démontré que l'hydrogène interfère avec les voies de l'oxyde nitrique (NO) qui ont été

impliquées dans la génération de peroxynitrites. En particulier, la production de NO induite par le lipopolysaccharide/interféron- γ dans les cellules de macrophages murins RAW264 a été réduite par l'exposition à l'hydrogène. Ce résultat, à son tour, était associé à une réduction de l'isoforme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS). Le traitement avec H₂ a inhibé la phosphorylation de la kinase 1 régulatrice du signal d'apoptose (ASK1) induite par le lipopolysaccharide/interféron- γ et ses molécules de signalisation en aval, telles que la MAP kinase p38, JNK et I κ B α . La consommation d'eau H₂ a également amélioré les niveaux d'arthrite induite par les anticorps anti-collagène de type II chez les souris (un modèle animal de la PR humaine) [278].

L'injection de polysaccharides de carraghénane dans les pattes de souris peut générer une inflammation aiguë avec œdème, présence de macrophages activés par le lipopolysaccharide, sécrétion de facteur de nécrose tumorale- α par les macrophages et infiltration de neutrophiles [279]. Tous ces paramètres ont été atténués de 40% en moyenne après 4 heures d'injection de solution saline enrichie en H₂ (2,5 à 10 ml/Kg) ($p < 0,05$) [279]. La consommation de H₂-eau par des souris a également amélioré la neuroinflammation induite par le lipopolysaccharide [280]. L'hydrogène moléculaire a réduit les symptômes provoqués par l'injection de lipopolysaccharide. Il a également été associé à la promotion de l'expression génique anti-inflammatoire, comme la régulation négative du facteur de nécrose tumorale- α , la régulation positive de l'interleukine-10 et la régulation générale de l'expression des cytokines vers des profils anti-inflammatoires. Les résultats ont montré qu'en plus de son rôle dans la réduction du stress oxydatif pendant l'inflammation, l'hydrogène est également bénéfique pour favoriser les changements dans l'expression des agents modulateurs de l'inflammation [280]. En culture cellulaire, H₂ est également capable de promouvoir l'expression du gène de l'hème-oxygénase-1 (HO-1). Ce résultat a démontré que H₂ contribue à l'effet anti-inflammatoire dans les macrophages stimulés par le lipopolysaccharide (RAW 264.7) en induisant l'expression de molécules anti-inflammatoires [281].

Au cours d'une inflammation, les endothéliums des vaisseaux sanguins subissent des changements spectaculaires, tels que la conglutination des leucocytes et la perméabilité de l'endothélium. Dans des cellules endothéliales de veine traitées au lipopolysaccharide, on a observé que les milieux riches en H₂ favorisaient la réduction des niveaux de la protéine d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1), de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et de la sélectine E, ainsi que de la résistance électrique trans-endothéliale. Cela indique que l'hydrogène peut réduire la perméabilité accrue des cellules endothéliales observée au cours de l'inflammation induite par le lipopolysaccharide. En outre, l'expression de la VE-cadhérine, qui diminue la perméabilité de l'endothélium, a également augmenté [282]. En accord avec ces résultats, il a été démontré récemment que H₂ est capable d'inhiber l'adhésion des monocytes et des neutrophiles polymorphonucléaires aux endothéliums, tandis que les niveaux d'expression du marqueur pro-inflammatoire Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK) ont été diminués par le milieu enrichi en hydrogène [283].

Le rôle de l'hydrogène dans la réduction de l'inflammation dans des organes spécifiques a également été étudié en détail dans plusieurs modèles animaux. Au niveau gastro-intestinal, il a été rapporté qu'une solution saline riche en hydrogène a un effet protecteur, par exemple, dans la colite ulcéreuse chez les rats induite par l'acide acétique [284]. L'administration intrapéritonéale d'hydrogène dans 10 à 20 ml/Kg de solutions salines enrichies en H₂ pendant une période de 2 semaines a diminué divers indicateurs macroscopiques et microscopiques de lésions de la muqueuse colique. Un aspect intéressant de ce travail est qu'il a également démontré que, en plus de son rôle antioxydant, l'hydrogène inhibait l'expression de la Faculté de croissance endothéliale vasculaire [284]. Dans des modèles de rats néonataux, il a été montré qu'une solution saline riche en hydrogène réduisait l'incidence de l'entérococolite nécrosante (NEC) de 85% à 54,5%, tout en augmentant le taux de survie de 25% à 68,2% ($p < 0,05$) [265]. La solution saline riche en hydrogène a également inhibé l'expression des médiateurs pro-inflammatoires, tels que l'iNOS, le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine-6 et la peroxydation lipidique, tout en augmentant la capacité antioxydante totale [265]. La solution saline riche en hydrogène et l'eau ont également été efficaces pour réduire l'inflammation gastrique induite par l'aspirine ou la péritonite aiguë chez les rats [285] [286].

On a également signalé que l'inflammation des glandes essentielles à la digestion et au métabolisme, comme le foie et le pancréas, pouvait être traitée par l'hydrogène. En ce qui concerne le foie, il est bien établi que la réduction du stress oxydatif améliore le pronostic de l'hépatite aiguë et chronique [287]. Des études sur l'hydrogène ont également été réalisées chez des humains infectés par l'hépatite B [288]. Dans une étude, 30 patients ont bu de l'eau enrichie en H₂ (1200 à 1800 ml/jour, deux fois par jour), pendant 6 semaines. Après cette période, les marqueurs du stress oxydatif ont été mesurés et les valeurs ont été comparées à celles obtenues avant le traitement et avec les patients qui buvaient de l'eau normale. Tous les marqueurs du stress oxydatif étaient significativement

réduits chez tous les patients qui avaient bu de l'eau enrichie en H₂ ($p < 0,01$). Cependant, les auteurs ont signalé que les résultats concernant la fonction hépatique et les niveaux d'ADN du virus de l'hépatite B n'étaient pas cohérents, en particulier après des traitements à long terme [288]. Les biomarqueurs de l'inflammation aiguë du pancréas chez les rats, induite par le tauro-cholate, ont été significativement améliorés par l'injection intraveineuse d'une solution saline riche en hydrogène ($p < 0,05$). Certains des marqueurs explorés étaient le facteur de nécrose tumorale- α sérique, l'interleukine-6 et l'interleukine-18 [289]. Dans le pancréas, la solution saline enrichie en H₂ a réduit le score histopathologique ainsi que les taux de malondialdéhyde (MDA), de myéloperoxydase (MPO) et l'expression des ARNm du facteur de nécrose tumorale- α et de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 [289]. Il a également été rapporté chez la souris que la solution saline riche en hydrogène inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3, tout en améliorant la pancréatite aiguë [290].

Au niveau cardiorespiratoire, l'hydrogène a été utilisé pour traiter des inflammations spécifiques du cœur et des poumons. L'inflammation du cœur, résultant d'une lésion d'ischémie/reperfusion, a été abordée dans la section correspondante de cette revue. Elle a également été testée dans des modèles de rats de lésions régionales d'ischémie et de reperfusion du myocarde. Les solutions salines enrichies en hydrogène ont diminué les niveaux de biomarqueurs de l'inflammation, tels que l'in-filtration des neutrophiles, la 3-nitrotyrosine, l'activité de la myéloperoxydase, le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine-1 β et l'expression d'ICAM-1. En accord avec cela, les paramètres de la fonction cardiaque se sont également améliorés chez les rats traités avec une solution saline enrichie en hydrogène [82].

Récemment, il a été rapporté qu'une solution saline riche en hydrogène atténue les symptômes chez les rats souffrant de brûlures graves et d'inflammation avec une réanimation retardée [291]. Le taux de mortalité, les niveaux de cytokines et les biomarqueurs du stress oxydatif ont tous été améliorés après le traitement avec la solution saline enrichie en H₂. Un signal intermédiaire probable dans ce processus était l'inhibition du facteur nucléaire NF- κ B [291].

Le stress oxydatif joue également un rôle clé dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Il a été hypothétisé que l'inhalation d'hydrogène peut améliorer la fonction pulmonaire dans les BPCO [292]. Il a été démontré dans des modèles mu-rins d'asthme que la solution saline enrichie en H₂ réduit le remodelage des voies respiratoires et l'inflammation via l'inhibition de la voie du facteur de transcription NF- κ B [293].

En ce qui concerne l'inflammation des voies urinaires, des solutions d'hydrogène ont été utilisées chez des patients atteints de cystite interstitielle et de syndrome de la vessie douloureuse (CI/SVP). Dans cette étude, 30 patients, pour la plupart des femmes, âgés en moyenne de 64 ans, présentaient des scores cliniques stables pour la CI/SVP depuis plus de 12 semaines. Ils ont été traités avec de l'eau enrichie en H₂ ou un placebo pendant 8 semaines. Bien que l'apport d'hydrogène n'ait pas modifié de manière significative les scores cliniques de l'IC/PBS au cours de l'étude, on a constaté une amélioration de la perception de la douleur chez 11% des patients [294]. L'inflammation maternelle est un facteur déterminant dans les naissances prématurées, entraînant un dysfonctionnement respiratoire chez les enfants prématurés. Ce phénomène a été étudié chez des rates enceintes où l'inflammation maternelle a été induite par une injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide. L'eau enrichie en hydrogène administrée 24 heures avant l'injection de lipopolysaccharide a diminué les biomarqueurs liés à l'inflammation, aux dommages oxydatifs et à l'apoptose par rapport aux rats qui avaient subi une inflammation induite par le lipopolysaccharide sans traitement à l'hydrogène [112].

Il a également été signalé que l'utilisation d'une solution saline enrichie en H₂ chez la souris protège la fonction du système immunitaire et la rate. L'inflammation induite par les radiations. Les biomarqueurs du stress oxydatif, de l'inflammation, de l'apoptose et de la capacité de réponse immunitaire étaient tous améliorés après l'administration d'une solution saline enrichie en hydrogène [295].

16. L'hydrogène dans les blessures

Les blessures peuvent causer des dommages au corps, aux organes, aux tissus ou aux cellules, et peuvent être produites par des moyens physiques, chimiques ou biologiques. Les traumatismes corporels constituent une cause importante de blessures dans le monde entier et entraînent une invalidité ou la mort [296]. L'hydrogène a été utilisé expérimentalement comme adjuvant pour traiter les blessures de divers organes du corps, en particulier le cerveau, les poumons, les reins, la rétine et les glandes, comme le foie et le pancréas.

Les lésions cérébrales traumatiques (TBI) sont une cause majeure de mortalité et d'invalidité chez les jeunes, et un problème majeur pour la société moderne. L'œdème cérébral, la rupture de la barrière hémato-encéphalique et le dysfonctionnement neurologique peuvent être observés dans les TBI. En outre, un TBI aigu peut se transformer en une blessure chronique, ce qui constitue un facteur de risque pour les maladies neurodégénératives, telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer [296]. L'exposition expérimentale de rats ayant subi un traumatisme crânien à l'inhalation de gaz à 2% de H₂ de 5 minutes à 5 heures après la blessure (ou la chirurgie pour traiter les dommages) a entraîné une réduction significative des biomarqueurs du stress oxydatif et de l'œdème cérébral, de la rupture de la barrière hémato-encéphalique et du dysfonctionnement neurologique [126] [127]. Des souris souffrant d'un traumatisme crânien induit par un impact cortical contrôlé ont également reçu de l'eau enrichie en H₂. L'eau riche en hydrogène a permis de réduire de moitié environ l'œdème cérébral, de bloquer l'expression de la protéine tau, d'atténuer l'expression des cytokines inflammatoires et de restaurer l'expression et l'activité de la métalloprotéinase-2 et de la métalloprotéinase-9 de la matrice. En outre, les niveaux d'ATP ont été rétablis, ce qui suggère que l'eau enrichie en hydrogène pourrait être utile en tant qu'agent préventif pour éviter les changements neurodégénératifs associés à un TBI aigu [297].

Des lésions cérébrales peuvent également être observées après des hémorragies, telles que l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Cette affection est associée à une apoptose neuronale déclenchée par le facteur de transcription nucléaire NF- κ B. Dans ce cas, les lésions cérébrales précoces jouent un rôle pathogène clé dans le développement de l'HSA. Des injections intrapéritonéales de solution saline riche en hydrogène chez des lapins ont réduit de manière significative l'apoptose post-HSA, en diminuant l'activité du NF- κ B et d'autres bio-marqueurs de l'apoptose, tels que Bcl-xL et la caspase-3 [298]. Les résultats obtenus chez des rats traités avec une solution saline riche en hydrogène suggèrent qu'un rôle protecteur de l'hydrogène dans l'apoptose de l'HSA pourrait être expliqué en utilisant la voie Akt/GSK3 β [299]. Un rapport récent souligne le rôle critique dans l'apoptose de l'HSA dû à la suppression des réponses inflammatoires par le biais de NF- κ B et des inflammasomes NLRP3 [300]. Des bénéfices supplémentaires du traitement à l'hydrogène ont également été rapportés dans des modèles animaux pour d'autres types de lésions cérébrales, comme celles favorisées par un arrêt cardiaque et une réanimation cardio-pulmonaire [128], la survie des neurones ganglionnaires rétiniens après un accident du nerf optique [301] et la neuroinflammation par un sepsis [130].

Les poumons peuvent être endommagés par divers mécanismes. Il a été démontré que la solution saline riche en hydrogène réduit les lésions pulmonaires provoquées par l'ischémie/reperfusion intestinale chez les rats. Le traitement par une solution saline riche en hydrogène a diminué l'infiltration des neutrophiles, la peroxydation des membranes lipidiques, l'activation de NF- κ B et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (interleucine-1 β et facteur de nécrose tumorale- α) dans les tissus pulmonaires, par rapport aux contrôles sans traitement à l'hydrogène [103]. Les lésions pulmonaires produites par des brûlures étendues [109], une irradiation [111] ou un traitement au lipopolysaccharide [113] sont également améliorées par le traitement à l'hydrogène dans des modèles animaux (rats et souris). Les lésions pulmonaires aiguës (LPA) peuvent également être observées au cours d'une septicémie. La ligature et la ponction cœcale sont un modèle pour la production d'ALI. Le traitement par une solution saline riche en hydrogène dans ce modèle d'ALI a amélioré de manière significative la fonction pulmonaire et les échanges gazeux, et a diminué les biomarqueurs de stress oxydatif et d'inflammation [302]. Il a également été démontré que la réanimation liquidienne précoce et l'inhalation d'hydrogène chez des rats blessés par une septicémie réduisaient les lésions pulmonaires et intestinales [303]. Il est intéressant de noter que l'inhalation d'oxyde nitrique a été utilisée pour traiter le syndrome d'alcoolisation anormale avec un succès modéré. Cependant, les effets indésirables de la production de certains radicaux libres toxiques (ROS et RNS) demeurent. L'hydrogène étant un piègeur de ROS/RNS, une thérapie combinant NO et H₂ chez des souris souffrant d'ALI a été utilisée pour améliorer les résultats de l'inhalation de NO seul [114]. Le tabagisme est la principale cause de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et une cause majeure de lésions pulmonaires dans le monde. Le stress oxydatif est un facteur clé qui détermine la production anormale de mucus dans les maladies pulmonaires favorisées par le tabagisme. Le prétraitement de rats avec une solution saline enrichie en hydrogène par injection intrapéritonéale avant l'exposition à la fumée de cigarette a diminué le stress oxydatif et les biomarqueurs pro-inflammatoires au niveau de l'épithélium pulmonaire et des poumons [112]. Des mesures histopathologiques ont également indiqué que le prétraitement par une solution saline enrichie en hydrogène inhibe les dommages causés par la fumée de cigarette qui induisent une production anormale de mucus et des lésions épithéliales pulmonaires. Cet effet a été partiellement expliqué par les propriétés antioxydantes de l'hydrogène et sa capacité à inhiber

l'expression des agents pro-inflammatoires [304]. L'injection intrapéritonéale d'hydrogénosoline chez le rat atténue également le syndrome d'agression pulmonaire provoqué par le tabagisme, en inhibant également les voies pro-apoptotiques. [305]. Enfin, les émissions gazeuses des imprimantes laser et des photocopieurs ont été associées à des problèmes de santé pulmonaire chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique en raison de lésions pulmonaires. On pense qu'une série de métaux et de composés organiques volatils présents dans les toners en sont la cause. On a émis l'hypothèse que le traitement à l'hydrogène pourrait être bénéfique dans cette exposition professionnelle [306].

Les lésions rénales sont assez fréquentes et peuvent être produites par divers mécanismes, comme la chimiothérapie associée au cancer, l'obstruction urétérale, l'hypertension, la rhabdomyolyse, les brûlures graves, les liquides de contraste pour les techniques d'imagerie, la pancréatite, entre autres. En chimiothérapie, le cisplatine est un médicament largement utilisé, mais son application est limitée par sa néphrotoxicité. Il a été démontré chez la souris que l'eau enrichie en hydrogène et l'inhalation d'hydrogène réduisaient les lésions rénales causées par le cisplatine, sans altérer les propriétés antitumorales du cisplatine [47]. Les carcinogènes comme le nitrilotriacétate ferrique favorisent l'apparition de tumeurs dans le rein après une lésion rénale. La consommation d'eau enrichie en hydrogène par des rats après injection intrapéritonéale de nitrilotriacétate ferrique a atténué les lésions rénales et la promotion précoce de tumeurs dans les reins. Cet effet a été évalué à l'aide de biomarqueurs histologiques et fonctionnels du rein, ainsi que de biomarqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation. Les marqueurs de stress oxydatif étaient tous diminués par la consommation d'hydrogène [336]. Une solution saline riche en hydrogène (5 ml/Kg pendant dix jours) a également réduit les scores des lésions rénales provoquées par une obstruction urétérale unilatérale chez les rats [307].

L'hypertension est une cause majeure de lésions rénales dans le monde entier. Le stress oxydatif est un facteur important de l'hypertension et de la maladie rénale. Chez des rats spontanément hypertendus, la consommation d'eau enrichie en H₂ pendant 3 mois a réduit les lésions rénales en diminuant le stress oxydatif, comme le montre la réduction des biomarqueurs du stress oxydatif. En outre, les biomarqueurs pro-inflammatoires ont également été réduits par l'ingestion d'hydrogène. Les résultats de ce rapport suggèrent que l'ingestion d'eau enrichie en hydrogène est une stratégie prometteuse pour réduire les lésions rénales chez les patients hypertendus [308] [309]. Une autre cause majeure de lésions rénales aiguës est la rhabdomyolyse, qui survient en cas de stress oxydatif et d'inflammation rénaux accrus [310]. La rhabdomyolyse peut être induite chez les rats par des injections intramusculaires de glycérol, et les effets de l'hydrogène peuvent être évalués en mesurant les niveaux de créatine-kinase. Dans ce modèle de rat, la fonction rénale et l'histologie ont été surveillées par la créatinine sérique, l'urée et l'analyse histologique. Les biomarqueurs du stress oxydatif et des réponses pro-inflammatoires ont également été mesurés dans le rein. Le prétraitement des rats avec des doses élevées ou faibles de solution saline riche en hydrogène a amélioré la santé rénale et réduit les biomarqueurs systémiques du stress oxydatif et de l'inflammation, ce qui suggère un rôle protecteur de l'hydrogène dans les lésions produites par la rhabdomyolyse [310].

L'IRA peut également se manifester chez des patients ou des animaux gravement brûlés. Le traitement par une solution saline enrichie en hydrogène a réduit l'apparition de l'insuffisance rénale aiguë chez des rats gravement brûlés par la réduction combinée du stress oxydatif, des cytokines pro-inflammatoires et des agents apoptotiques, comme le montre la réduction de divers biomarqueurs après l'administration de la solution saline enrichie en H₂ [311]. L'IRA peut être observée par l'utilisation de produits de contraste et l'analyse d'images. Chez les rats auxquels on a injecté de l'amantol et des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et de l'oxyde nitrique, l'insuffisance rénale aiguë peut être provoquée et surveillée à l'aide des méthodes ci-dessus. Dans ce modèle de rat, l'inhalation d'hydrogène réduit les biomarqueurs de l'apoptose et du stress oxydatif et réduit l'induction de l'IRA [312]. L'IRA est également présente lors d'une pancréatite. Un modèle de pancréatite aiguë chez le rat a été développé par injection de taurocholate. En utilisant le modèle de pancréatite, on a injecté aux rats une solution saline riche en hydrogène, ce qui a permis de diminuer le stress oxydatif et les biomarqueurs pro-inflammatoires dans les reins par rapport aux animaux non traités [313].

Chez les patients diabétiques, la rétine peut être endommagée et provoquer une rétinopathie diabétique. La rétinopathie diabétique est une cause majeure de cécité dans les pays développés [314]. En utilisant des rats, une maladie similaire au diabète de type I peut être obtenue par injection de streptozotocine. Une solution saline riche en hydrogène (5 ml/Kg, 4 semaines) a été injectée par voie intrapéritonéale à des rats diabétiques induits

par la streptozotocine et à des rats témoins. L'apoptose rétinienne et les biomarqueurs de perméabilité vasculaire ont été évalués après le traitement à l'hydrogène et ont été réduits par le gaz. Les résultats suggèrent une utilisation potentielle de l'hydrogène pour le traitement de la rétinopathie diabétique [315].

L'inflammation de la rétine entraîne également des lésions tissulaires. L'activation de la microglie rétinienne induite par le lipopolysaccharide a été étudiée, avec et sans traitement à l'hydrogène chez le rat. Les biomarqueurs pro-inflammatoires étaient nettement réduits dans la rétine lésée par le traitement des rats à l'hydrogène, ce qui suggère un rôle du gaz dans le contrôle de l'expression des agents pro-inflammatoires et pro-apoptotiques [121]. La lumière peut également favoriser l'in-jury et la dégénérescence de la rétine en favorisant le stress oxydatif, et ces dommages peuvent être suivis par des électro-ré tinogrammes et des scores histologiques [316]. L'injection intrapéritonéale de solution saline enrichie en H₂ à des rats a amélioré la fonction et la morphologie de la rétine après des lésions rétinienne induites par la lumière [63]. La neurodégénérescence glaucomateuse est une autre cause majeure de lésions rétinienne. Les processus d'oxydation et de nitration jouent un rôle clé dans la pathogenèse de ce dommage. En utilisant des cellules rétinienne de rats adultes en culture qui ont été exposées à un stress oxydatif accru en introduisant le donneur d'oxyde nitrique S-nitroso-N-acétylpénicillamine, la réponse des cellules rétinienne a pu être examinée en présence ou en l'absence d'hydrogène. Dans cette expérience, l'hydrogène a diminué les dommages causés par le stress oxydatif dans les cellules rétinienne en culture et a diminué la perte de potentiel de la membrane interne mitochondriale et réduit l'apoptose, probablement grâce au rôle de piégeage du peroxy-nitrite. Cette expérience *in vitro* suggère que l'hydrogène pourrait être utile pour traiter et prévenir les lésions rétinienne induites par le glaucome [122].

Enfin, l'hydrogène a été utilisé pour traiter les lésions du foie, du pancréas et du cœur, ou pour endommager modérément les cellules de ces organes en culture tissulaire. Les lésions hépatiques sont souvent observées après l'utilisation de médicaments courants comme l'acétaminophène. Une solution saline enrichie en H₂ (5 ml/Kg), administrée par voie intrapéritonéale à des souris, a diminué les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène ; les biomarqueurs oxydatifs et pro-inflammatoires du foie ont également été réduits chez les animaux ayant reçu l'acétaminophène. Ces résultats suggèrent un rôle protecteur du foie pour l'hydrogène et une protection contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments [317]. La pancréatite peut également être induite par un traumatisme. L'hydrogène-saline a été utilisé pour diminuer les bio-marqueurs du stress oxydatif et réduire la sévérité de la pancréatite induite par un traumatisme chez les rats [318]. Dans les lignées de cellules cardiaques cultivées (H9c2), l'hydrogène a été signalé comme réduisant les lésions induites par la privation de glucose et de sérum par l'intermédiaire de la voie de signalisation du facteur 2 lié à NF-E2 (Nrf2)/hème oxygénase 1 [319].

17. L'hydrogène dans l'exercice et la médecine sportive

L'effort intense au cours d'un exercice physique aigu entraîne une concentration accrue de ROS/RNS dans le muscle squelettique. Ce stress oxydatif dans les muscles squelettiques peut entraîner une faiblesse et une fatigue musculaires, des microlésions et une inflammation. Les changements pathogènes induits par le stress oxydatif dans les muscles squelettiques peuvent inclure des mutations de l'ADN, la peroxydation lipidique, le dysfonctionnement mitochondrial et l'apoptose/nécrose [320] [321].

La plupart des études sur les effets de l'hydrogène sur le stress physique et l'exercice impliquent l'utilisation de solution saline ou d'eau enrichie en hydrogène [322]-[324]. Les avantages d'une solution saline riche en hydrogène dans l'ischémie-reperfusion des muscles squelettiques ont été examinés dans un modèle de rat. L'ischémie a été induite chez les rats par l'application d'un garrot sur le membre postérieur pendant 3 heures, suivie de 4 heures de reperfusion. Trois groupes expérimentaux de rats Sprague-Dawley mâles ont été utilisés : contrôle fictif (groupe 1) ; I/R traitée avec une solution saline normale (groupe 2) ; et I/R traitée avec une solution saline enrichie en H₂ (groupe 3) [322]. Une solution saline normale ou une solution saline enrichie en H₂ (1,0 ml/100 g) a été administrée par voie intrapéritonéale 10 minutes avant la reperfusion, et des échantillons de muscle et de sérum ont été analysés pour déterminer les taux de myéloperoxydase (MPO), de superoxyde dismutase (SOD), de malondialdéhyde (MDA) et de radical hydroxyle (-OH) à différents moments du modèle [322].

Dans le modèle d'ischémie/reperfusion musculaire de rat, le rapport humide/sec a augmenté de manière significative dans le groupe I/R par rapport au groupe témoin ($p < 0,01$) et a diminué de manière significative dans le groupe salin riche en hydrogène ($p < 0,01$). Les tissus musculaires et le sérum du groupe I/R ont montré des niveaux significativement plus élevés de MPO, de MDA et de teneur en -OH et une diminution des activités SOD, par rapport au groupe témoin. L'activité de la SOD dans le groupe I/R traité avec une solution saline enrichie en

H₂ était nettement supérieure à celle du groupe I/R ($p < 0,01$), tandis que les taux de MPO, MDA et -OH étaient nettement réduits dans les tissus musculaires et le sérum. La densité optique intégrée de la coloration améthyste positive a augmenté de manière significative dans le groupe I/R, par rapport au groupe témoin sham, et cette diminution était significative dans le groupe 3 (I/R avec H₂ -solution saline enrichie) par rapport au groupe 2 (I/R sans H₂ -solution saline enrichie). Les tissus musculaires des rats du groupe 2 (groupe I/R) présentaient des niveaux significativement accrus des éléments suivants : Protéine X associée à BCL2 (BAX) ; cytochrome c, un composant de la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries ; et teneur en anticorps LC3B. On a également observé une diminution des niveaux d'activité de BCL2 par rapport à ceux des animaux du groupe 1 (contrôle fictif). L'activité de BCL2 chez les rats du groupe 3 (I/R avec solution saline enrichie en H₂) était significativement élevée, par rapport à l'I/R sans solution saline enrichie en H₂, tandis que les niveaux de BAX, de cytochrome c et le contenu en LC3B étaient réduits ($p < 0,01$). Les auteurs ont conclu que la solution saline enrichie en H₂ était un agent efficace pour atténuer les lésions I/R dans les muscles squelettiques des rats "grâce à ses effets antioxydants, anti-apoptose et anti-auphagie" [322]. Une autre étude animale a été conçue pour identifier les modifications du stress oxydatif et des niveaux d'antioxydants chez cinq chevaux Thoroughbred (âgés de 3 à 7 ans) soumis à un exercice sur tapis roulant [323]. Le test BAP (Biological Antioxidant Potential) a été utilisé pour évaluer les marqueurs antioxydants dans le sang, et les métabolites diacroniques réactifs de l'oxygène (d-ROM) ont été utilisés pour déterminer la quantité totale de radicaux libres dans le sang et le liquide céphalorachidien. Tous deux sont des indicateurs du stress oxydatif. Pour étudier les effets de l'eau enrichie en H₂, les animaux ont reçu par voie nasogastrique de l'eau riche en hydrogène ou de l'eau placebo avant l'exercice sur tapis roulant. Chaque cheval a été soumis à un niveau maximal d'exercice sur tapis roulant et des échantillons de sang ont été prélevés à différents moments. Chez tous les chevaux, les d-ROM ont eu tendance à s'élever, en commençant immédiatement après l'exercice sur tapis roulant ; Toutefois, il y avait des différences significatives entre les chevaux ayant reçu de l'eau enrichie en H₂ et ceux ayant reçu un placebo. Les valeurs de phosphatase alcaline osseuse ont augmenté chez tous les chevaux après l'exercice, et il y avait des différences significatives entre les essais avec l'eau placebo et l'eau enrichie en H₂.

Les résultats ont révélé que des élévations significatives du stress oxydatif et des fonctions antioxydantes se sont produites simultanément chez tous les chevaux soumis à un exercice intensif, mais que l'augmentation était moindre chez les chevaux ayant reçu de l'eau enrichie en H₂, ce qui suggère que l'eau H₂ a des effets antioxydants utiles pendant l'exercice [323].

L'efficacité de l'hydrogène pour augmenter la récupération des blessures des muscles squelettiques a été examinée chez des sujets sportifs blessés qui ont bénéficié d'interventions à l'hydrogène. La première étude a consisté en une enquête pilote de deux semaines sur les effets de l'hydrogène sur l'inflammation et la récupération après une blessure aiguë des tissus mous chez des athlètes professionnels masculins. Trente-six athlètes professionnels ont été examinés par un spécialiste certifié en médecine sportive dans les 24 heures suivant la blessure, puis répartis en trois groupes aléatoires dans le cadre d'un essai clinique en simple aveugle [324]. Le groupe de contrôle a reçu un traitement traditionnel pour les blessures des tissus mous pendant toute la durée de l'étude, qui consistait en un protocole (RICE) pendant les 48 premières heures (repos, poches de glace pendant 20 minutes toutes les 2 heures, compression avec un bandage élastique, élévation de la zone blessée au-dessus du niveau du cœur à tout moment) et un protocole subaigu par la suite (étirements passifs 3 fois par jour pendant 90 secondes, exercices de force isométriques avec 3 séries de 15 répétitions et 30 minutes d'exercices de port de poids sans douleur).

Les sujets blessés du premier groupe expérimental ont suivi le même protocole que le groupe témoin, mais avec l'ajout de la consommation orale de 2 g de comprimés producteurs d'hydrogène par jour. Les sujets du second groupe expérimental ont également suivi les procédures du groupe témoin et ont reçu à la fois des comprimés oraux producteurs d'H₂ (2 g par jour) et des packs topiques riches en hydrogène (6 fois par jour pendant 20 minutes chacun). Les participants ont été évalués au moment de la blessure et à 7 et 14 jours après les tests de base. Le groupe traité à l'hydrogène par voie orale et topique a montré une diminution de la viscosité du plasma, par rapport au groupe témoin, et ce groupe a également montré un retour plus rapide à une amplitude articulaire normale pour la flexion et l'extension du membre blessé, par rapport au groupe témoin [324].

Dans l'étude clinique suivante, dix joueurs de football masculins (âgés de $20,9 \pm 1,3$ ans) ont été examinés à deux reprises pour déterminer le couple maximal et l'activité musculaire lors d'un essai croisé en double aveugle

[325]. Les sujets ont reçu de l'eau riche en hydrogène (HW) ou de l'eau placebo (PW) à intervalles d'une semaine. Les sujets ont reçu trois bouteilles d'eau potable de 500 ml et ont reçu pour instruction de placer deux bâtons de magnésium dans chaque bouteille 24 heures avant de la boire, et les participants ont été invités à boire une bouteille à 22 heures la veille du test, une à 5 heures et une à 6 h 20 le jour de l'examen. Les sujets ont pris des repas entre 21h00 et 22h00 la veille de l'expérimentation et ont passé la nuit à jeun. Les sujets devaient d'abord se reposer en position assise pendant 30 minutes avant le test d'exercice. Le test d'exercice comprenait les éléments suivants : 1) exercice progressif maximal pour définir l'absorption maximale d'oxygène (VO_2 max); 2) pédaler sur un ergomètre pendant 30 minutes à environ 75% de VO_2 max (exercice-1) ; et 3) effectuer 100 extensions isocinétiques maximales des genoux à 90° par seconde (exercice-2). Des échantillons de sang ont été prélevés juste avant et après l'exercice-1, immédiatement après l'exercice-2, et 30 et 60 minutes après l'exercice-2. Les marqueurs de stress oxydatif et la créatine kinase dans le sang périphérique ont été contrôlés pendant l'essai [325].

Bien que l'exercice aigu ait entraîné une augmentation des niveaux de lactate sanguin chez les sujets ayant reçu de l'eau placebo, la prise orale d'eau enrichie en H_2 a empêché l'augmentation du lactate sanguin pendant un exercice intense. Les niveaux de lactate sanguin chez les athlètes ayant reçu de l'eau placebo ont augmenté de manière significative immédiatement après l'exercice, par rapport aux niveaux avant l'exercice, mais l'eau enrichie en H_2 a réduit de manière significative les niveaux de lactate sanguin après l'exercice, sur un vélo ergométrique ($p < 0.05$). Le couple maximal des sujets traités avec un placebo mais pas avec de l'eau enrichie en H_2 a également diminué de manière significative au cours des 40 à 60 premières contractions, d'environ 20 à 25% des valeurs initiales, suivi d'une phase avec peu de changement [325]. Cette étude a révélé qu'une hydratation adéquate avec de l'eau enrichie en hydrogène avant l'exercice réduit les niveaux de lactate sanguin. L'intervention avec l'eau enrichie en H_2 a également amélioré le déclin de la fonction musculaire induit par l'exercice.

Étant donné que l'hydrogénéothérapie s'est avérée très bénéfique pour le traitement de l'inflammation, des lésions d'ischémie-reperfusion et du stress oxydatif dans les tissus musculaires, Eau- H_2 peut contribuer à améliorer les performances et à réduire la durée des blessures chez les athlètes

18. Utilisations diverses de l'hydrogène

Il existe une variété d'utilisations diverses de l'hydrogène. Par exemple, une solution saline riche en hydrogène a été utilisée pour atténuer la douleur neuropathique. Un modèle utile de douleur neuropathique chez le rat, induite par la ligature du nerf spinal, a été mis au point. Ge *et al* [326] ont introduit une solution saline normale riche en H_2 dans la cavité médullaire de rats ayant subi une ligature du nerf spinal et ont constaté que l'hydrogène soulageait l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique. Ils ont également constaté qu'un traitement préventif avec une solution saline riche en hydrogène empêchait le développement d'un comportement de douleur neuropathique, et l'analyse de tranches de cerveau a révélé que le traitement avec la solution saline riche en H_2 atténuait de manière significative l'augmentation des cellules immunoréactives à la 8-hydroxy-guanosine dans la corne dorsale spinale ipsilatérale induite par la ligature du nerf spinal. L'isolement, le fractionnement et l'analyse Western blot des protéines spinales tyrosinées ont indiqué que le traitement à l'hydrogène a entraîné une augmentation de l'expression, mais pas une surexpression, de la superoxyde dismutase contenant du Mn (MnSOD) tyrosinées dans la moelle épinière. La perfusion de solution saline normale enrichie en H_2 a également eu un effet analgésique associé à une diminution de l'activation des astrocytes et de la microglie, ainsi qu'à une diminution de l'expression de l'interleukine- 1β et du facteur de nécrose tumorale- α dans la moelle épinière [326]. En introduisant de l'hydrogène dans leur eau de boisson, Kawaguchi *et al.* [327] ont pu réduire la douleur neuropathique causée par une ligature partielle du nerf sciatique chez les souris. Ils ont montré que, alors que des injections intra-péritonéales ou intra-thécales répétées d'antioxydants puissants étaient inefficaces pour réduire la douleur neuropathique, l'introduction d'hydrogène dans l'eau potable réduisait la douleur neuropathique, évaluée par l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique. Lorsque les souris ont été autorisées à boire continuellement de l'eau enrichie en H_2 *ad libitum* après la ligature de la moelle épinière, l'allodynie et l'hyperalgésie ont été atténuées. Les symptômes de la douleur ont également été atténués lorsque l'eau enrichie en H_2 a été administrée uniquement pendant la phase d'induction, du jour 0 au jour 4, mais seule l'hyperalgésie a été réduite lorsque l'eau enrichie en H_2 a été administrée pendant la phase d'entretien, du jour 4 au jour 21 [327]. En utilisant une coloration immunochimique pour les marqueurs de stress oxydatif 4-hydroxy-2 nonéal et 8-

hydroxydéoxyguanosine, Kawaguchi *et al.* [327] ont démontré que le stress oxydatif induit par la ligature spinale pouvait être réduit en buvant de l'eau riche en hydrogène.

L'hyperalgésie a été induite expérimentalement par l'administration de rémifentanyl chez les animaux et les humains [328]. Étant donné que la nitration et l'inactivation de la MnSOD sont causées par les ROS et que l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est connue pour être impliquée dans l'induction et le maintien de la douleur neuropathique centrale, l'hydrogène a été utilisé pour réduire sélectivement les ROS, éliminer le superoxyde et réduire la douleur neuropathique. Ainsi, Zhang *et al.* [328] ont utilisé une solution saline enrichie en H₂ par voie intrapéritonéale dans un modèle d'hyperalgésie post-chirurgicale de la douleur neuropathique induite par le rémifentanyl pour démontrer que l'hydrogène peut atténuer de manière significative l'hyperalgésie mécanique et thermique. Dans ce modèle de rat, le rémifentanyl provoque une hyperalgésie à long terme dose-dépendante associée à une augmentation de l'expression des molécules NR2B et de leur trafic du cytoplasme vers la surface cellulaire, ainsi qu'à une nitration de la MnSOD. Séparément, ils ont utilisé des tranches de tissu de moelle épinière et un système de clampage *in vitro* pour confirmer le rôle du trafic membranaire des sous-unités NR1 et NR2B dans le contrôle de l'amplitude et de la fréquence du courant induit par les récepteurs NMDA [329]. Le prétraitement de rats avec une solution saline enrichie en H₂ par voie intra-péritonéale a réduit les effets du rémifentanyl et a atténué l'hyperalgésie mécanique et thermique. Les auteurs ont conclu que la solution saline enrichie en H₂ pourrait inverser l'hyperalgésie induite par le rémifentanyl en régulant le trafic des récepteurs NMDA contenant des NR2B et en contrôlant la nitration et l'activité de la MnSOD [329].

L'hydrogène a également été proposé comme traitement de l'intoxication aiguë au monoxyde de carbone [5]. On pense que l'hydrogène exerce ses effets sur l'intoxication au CO en réduisant le stress oxydatif, les radicaux libres, la synthèse neuronale d'oxyde nitrique et l'inflammation [330]-[332]. Ces effets se produisent lentement après une intoxication au CO. Les rats exposés à 1 000 à 3 000 ppm de CO dans l'air finissent par perdre conscience et, après réanimation, on peut leur injecter par voie intrapéritonéale une solution saline enrichie en H₂ à plusieurs reprises pendant 3 jours pour réduire les effets retardés du CO, notamment l'inflammation des tissus, le dysfonctionnement cognitif et la mort cellulaire [330]. Dans la semaine qui suit l'empoisonnement au CO, les rats présentent des taux accrus de protéine basique de la myéline dégradée, de molécule adaptatrice de liaison au calcium ionisé (iba1), d'oxydation de l'ADN et de protéines inflammatoires dans le cortex et les tissus de l'hippocampe, par rapport aux témoins normaux. Cependant, les injections de solution saline riche en hydrogène ont amélioré l'aspect histologique du tissu cérébral et réduit les marqueurs d'empoisonnement au CO énumérés ci-dessus. Il est important de noter que les animaux intoxiqués par le CO et ayant reçu une injection de solution saline enrichie en H₂ ont montré une amélioration de la mémoire et de la cognition dans le test du maïs dans l'eau de Morris par rapport aux témoins non traités intoxiqués par le CO [332]. En examinant les lésions cérébrales dans le modèle de rat empoisonné au CO, Shen *et al.* [333] ont découvert que l'injection d'une solution saline enrichie en H₂ réduisait les produits de peroxydation lipidique et le nombre de cellules apoptotiques trouvées après l'empoisonnement au CO, tout en augmentant les niveaux d'antioxydants cellulaires endogènes dans le cortex cérébral et l'hippocampe.

Une autre utilisation de la solution saline enrichie en hydrogène consiste à réduire les effets du choc hémorragique, qui entraîne une faible perfusion des organes viscéraux, une ischémie et une hypoxémie tissulaire, ainsi que la production de ROS et le dysfonctionnement de nombreux organes [334]. En utilisant un modèle de rat pour un choc hémorragique incontrôlé causé par une hémorragie artérielle et une amputation de la queue, Du *et al.* [334] ont étudié les effets de l'injection intra-péritonéale et intraveineuse de solution saline enrichie en H₂ sur la survie et la production d'interleukine-6, de facteur de nécrose tumorale- α , de superoxyde dismutase et de malondialdéhyde dans le plasma. Bien que les taux de survie aient été similaires entre les groupes d'animaux, il y avait des différences significatives dans les niveaux de marqueurs sanguins oxydatifs et inflammatoires. L'injection intraveineuse d'une solution saline enrichie en H₂ a eu des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants supérieurs à ceux de l'injection intrapéritonéale d'une solution saline enrichie en H₂ ($p < 0,01$), même si les deux ont fourni une protection contre la libération de médiateurs inflammatoires et une augmentation des enzymes antioxydantes [334]. Dans une étude complémentaire, Du *et al.* [335] ont comparé les effets protecteurs de trois fluides enrichis en H₂ (solution de Ringer enrichie en H₂, hydroxyéthylamidon enrichi en H₂ et hydroxyéthylamidon hypertonique enrichi en H₂) sur le choc hémorragique dans leur modèle de rat. Ils ont constaté que toutes les solutions enrichies en H₂ étaient plus efficaces que leurs homologues non enrichies en hydrogène pour réduire les médiateurs inflammatoires et augmenter les enzymes antioxydantes ($p < 0,01$), et pour réduire l'accumulation de neutrophiles polymorphonucléaires dans les alvéoles, la fuite capillaire et l'œdème ($p < 0,01$) [335].

L'hydrogène a également été utilisé pour protéger les nerfs des effets des traumatismes mécaniques et des dommages induits par la lumière. Par exemple, la neuropathie optique traumatique est l'une des causes les plus courantes de perte de vision et de cécité [336]. En utilisant un modèle de rat pour le traumatisme du nerf optique, l'écrasement du nerf optique, Sun *et al.* [301] ont examiné les effets protecteurs de l'utilisation de traitements quotidiens de solution saline enrichie en H₂ sur la fonction nerveuse et les marqueurs de dommages tissulaires. La fonction du nerf optique a été mesurée par les potentiels évoqués visuels et les réflexes lumineux pupillaires. Les lésions tissulaires ont été évaluées en examinant des coupes de tissus pour détecter la présence de toxines et de synucléine gamma. La coloration TUNEL (Deoxynucleotidyl transfe-rase-mediated dUTP nick and labeling) a été utilisée pour mesurer l'apoptose des cellules nerveuses. Les animaux recevant quotidiennement une solution saline enrichie en H₂ présentaient des lésions nerveuses optiques nettement moins importantes en termes de coloration de la gamma-synucléine et d'apoptose évaluée par coloration TUNEL. Ils présentaient également des niveaux plus faibles de ma-londialdéhyde tissulaire ($p < 0,01$ et $p < 0,05$, respectivement). Les animaux salins enrichis en H₂ ont présenté des améliorations significatives de la fonction du nerf optique, par rapport aux animaux salins témoins ($p < 0,05$). Les résultats indiquent que la solution saline enrichie en H₂ a un effet protecteur significatif sur les nerfs optiques après un traumatisme mécanique [301].

Les dommages à la rétine induits par la lumière ont également été améliorés par l'utilisation d'une solution saline enrichie en H₂ [316]. La lumière intense peut endommager les photorécepteurs de la rétine, ce qui est associé à un excès de dommages oxydatifs [337]. Pour examiner les effets de la solution saline enrichie en H₂ sur les lésions rétinienne induites par la lumière, Tian *et al.* [316] ont utilisé une lumière intense pour exposer l'œil droit d'un rat, l'œil gauche servant de témoin. Les animaux n'ont pas été traités ou ont reçu des injections intrapéritonéales de solution saline enrichie en H₂ avant (groupe de prévention) ou quotidiennement après l'exposition à la lumière pendant cinq jours (groupe de traitement), puis des enregistrements d'électrorétinographie (ERG) ont été effectués et les yeux des animaux ont été préparés pour être sectionnés et examinés au microscope optique. Les dommages causés par la lumière ont pu être évalués par ERG, et les deux groupes d'animaux recevant une solution saline enrichie en H₂ ont été significativement moins endommagés, comme en témoigne la réduction moindre de l'amplitude de l'ERG. Par exemple, les dommages causés par la lumière ont entraîné une réduction de 70% de l'amplitude de l'ERG, alors que le groupe de prévention présentait une réduction de 50% de l'amplitude ($p < 0,001$) et que le groupe de traitement ne présentait qu'une perte de 30% ($p < 0,001$). L'histologie a indiqué que les animaux endommagés par la lumière présentaient des pertes significatives de l'épithélium pigmentaire de la rétine, mais que l'épithélium de la rétine dans le groupe traité par la solution saline enrichie en H₂ était presque normal, et que le groupe traité au préalable par H₂ était intermédiaire entre les animaux non traités et ceux traités par la solution saline enrichie en H₂. Les pertes de l'épithélium pigmentaire de la rétine étaient presque entièrement dues aux dommages causés par la lumière aux photorécepteurs de la rétine [337].

L'utilisation de l'hydrogène en médecine d'urgence a été examinée par Shen *et al.* [80]. Ils rapportent que l'administration d'hydrogène a un certain nombre d'utilisations en traumatologie d'urgence et dans d'autres situations critiques. Après avoir examiné les différents modes d'administration de l'hydrogène, ils concluent que la consommation d'eau enrichie en H₂ pourrait être le moyen le plus pratique de consommer de l'hydrogène dans la vie quotidienne.

Enfin, il a été proposé que les maladies mentales, telles que les troubles bipolaires et la schizophrénie, soient traitées par l'hydrogène. L'utilisation de l'hydrogène pour traiter les troubles mentaux a été proposée récemment par Ghanizadeh et Berk [338]. Étant donné que des maladies comme les troubles bipolaires et la schizophrénie sont associées à un stress oxydatif et inflammatoire accru, l'hydrogénéothérapie pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique utile [338]. Bien que des essais cliniques n'aient pas encore été menés dans ce domaine, ce n'est qu'une question de temps avant que cette utilisation clinique potentielle de l'hydrogénéothérapie ne soit étudiée.

19. Études futures et conclusions

Cette étude et d'autres [1] [2] [29] [55] [56] [73] [77] [79] [212] ont montré que l'utilisation clinique de l'hydrogène est très prometteuse pour le traitement de nombreuses maladies et affections aiguës et chroniques, ainsi que pour son utilité dans le maintien d'une bonne santé. Ce qui a commencé au Japon et en Extrême-Orient sous la forme d'une réadaptation préliminaire est aujourd'hui une réalité.

Les résultats sur l'utilisation clinique de l'hydrogène se sont poursuivis là et ailleurs, au point qu'il existe désormais un nombre critique d'études scientifiques et cliniques qui soutiennent l'utilisation de l'hydrogène comme élément primaire ou de soutien des soins cliniques.

Grâce à ses propriétés antioxydantes puissantes et uniques, à ses capacités de régulation des gènes, à sa vitesse de diffusion rapide à travers les barrières tissulaires et cellulaires, ainsi qu'à ses excellents résultats en matière de sécurité, l'hydrogène possède de nombreuses caractéristiques uniques qui le rendent très utile en médecine et en santé. Ses propriétés systémiques et ses excellentes capacités de pénétration permettent à l'hydrogène d'être efficace dans des conditions de faible débit sanguin et dans d'autres situations qui limitent de nombreux autres types de traitements systémiques.

La justification clinique de l'utilisation de l'hydrogène est de plus en plus importante car :

1) Le déséquilibre redox et la production excessive de ROS et de RNS (augmentation du stress oxydatif) ont été mis en cause dans de nombreux mécanismes physiopathologiques, si ce n'est tous, conduisant à une grande variété de pathologies et de maladies. L'hydrogène est utile en raison de ses puissantes propriétés de piégeage des radicaux libres qui réduisent considérablement les oxydants cellulaires puissants, mais il n'affecte pas les voies de signalisation importantes qui dépendent des oxydants cellulaires légers.

2) L'hydrogène est efficace pour réduire les signes et les symptômes et améliorer la qualité de vie dans une grande variété de conditions cliniques. Comme la plupart de ses effets sont souvent indirects, comme la réduction du stress oxydatif excessif, l'hydrogène est utile pour de nombreuses affections cliniques apparemment sans rapport avec les déséquilibres redox. Souvent, ces affections ne disposent pas de traitements définitifs permettant d'éliminer la maladie. Dans de tels cas, l'hydrogène peut être utilisé en conjonction avec des thérapies moins efficaces pour améliorer les résultats cliniques.

3) Sa propriété la plus utile est peut-être que l'hydrogène n'interfère pas avec les mécanismes sous-jacents de la plupart des traitements cliniques. Ainsi, sa véritable valeur pourrait se situer dans le cadre d'une thérapie adjuvante, parallèlement aux traitements standard de nombreuses affections cliniques.

4) Un facteur important est la sécurité de l'hydrogène et le fait qu'aucun effet indésirable de l'hydrogène n'a été décrit. Ce facteur est également très important, car l'utilisation de nombreux médicaments est limitée en raison de leur toxicité, de leurs effets indésirables et de leurs caractéristiques dose-réponse défavorables. L'hydrogène ne présente pas ces problèmes.

5) La facilité d'administration de l'hydrogène est une caractéristique utile. C'est là que l'eau enrichie en H₂ a un avantage sur les autres méthodes d'administration de l'hydrogène. La consommation d'eau enrichie en H₂ peut se faire sur le long terme sans exigences particulières en matière d'administration.

La recherche fondamentale et clinique sur l'utilisation de l'hydrogène pour les maladies aiguës et chroniques continuera à améliorer notre compréhension du mécanisme d'action de l'hydrogénéothérapie :

1) L'hydrogène est capable de promouvoir des changements dans l'expression et les niveaux de protéines particulières en régulant l'expression des gènes. Il est particulièrement important de noter que l'hydrogène peut inhiber ou modifier les profils d'expression des protéines pro-inflammatoires, pro-allergiques, pro-apoptotiques et pro-oxydantes. Nombre de ces protéines, sinon la plupart, sont surexprimées dans diverses maladies chroniques et aiguës. La manière dont l'hydrogène modifie l'expression de certaines protéines reste une question importante qui fait actuellement l'objet de recherches dans plusieurs laboratoires.

2) Il faudra étudier les récepteurs cellulaires de l'hydrogène et les mécanismes d'action de l'hydrogène au niveau des membranes cellulaires, des enzymes, de la synthèse des protéines et de la régulation des gènes. On sait actuellement peu de choses sur ces interactions moléculaires impliquant l'hydrogène à l'intérieur des cellules et des tissus. Ces aspects devront également être étudiés, d'abord dans des modèles *in vitro* simples, afin de pouvoir ensuite comprendre des environnements *in vivo* plus complexes.

3) L'hydrogène est capable de pénétrer rapidement dans les tissus et les cellules. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour surveiller les niveaux réels d'hydrogène dans la microcirculation et les tissus cibles, en

particulier lorsque l'hydrogène est administré pendant de longues périodes. Nous ne connaissons pas encore les niveaux d'administration d'hydrogène qui permettent d'obtenir des concentrations stables et efficaces d'hydrogène dans les différents tissus et cellules.

4) Les utilisations cliniques de l'hydrogène doivent être étudiées plus avant. La plupart des recherches publiées sur l'hydrogène ont utilisé des modèles animaux. Bien que cela se soit avéré extrêmement utile, il est maintenant temps de réorienter la recherche vers les patients souffrant d'affections cliniques aiguës et chroniques.

5) Les différents modes d'administration de l'hydrogène présentent des avantages et des inconvénients, qui doivent être étudiés plus avant. Bien que l'inhalation du gaz H₂ présente l'avantage d'être facile à administrer, elle présente également certains inconvénients, tels que la reproductibilité de l'administration de la même dose de H₂ chez différents patients, en raison des variations des quantités qui atteignent effectivement la microcirculation et les tissus. Elle nécessite également des récipients à haute pression et des régulateurs de pression pour délivrer les quantités requises d'hydrogène gazeux, et le patient doit utiliser un masque ou un insert nasal. En revanche, l'eau enrichie en H₂ peut être administrée facilement et avec précision sans appareil spécial. Quelle que soit la méthode d'administration, il est difficile de connaître la concentration efficace d'hydrogène. Il s'agit là d'un sujet de recherche important.

6) L'utilisation accrue d'essais cliniques contrôlés et randomisés améliorera nos connaissances sur les avantages de l'hydrogène pour diverses affections aiguës et chroniques. Jusqu'à récemment, peu d'essais cliniques ont utilisé des critères rigoureux pour évaluer les effets cliniques. De nombreux essais ont été conçus de manière ouverte, ce qui est normal pour les premières investigations cliniques. À l'avenir, des essais cliniques plus soigneusement conçus (et plus coûteux !), contrôlés par placebo, en aveugle et randomisés seront nécessaires pour confirmer les avantages cliniques de l'hydrogène.

Enfin, l'utilisation de l'hydrogène pour les affections aiguës et chroniques est rapidement éclipsée par l'utilisation de l'hydrogène pour le maintien de la santé, l'exercice et la performance physique, ainsi que le vieillissement. Ces domaines d'utilisation de l'hydrogène vont continuer à se développer et finiront par éclipser les utilisations cliniques actuelles de l'hydrogène dans notre société.

Remerciements

Ce travail a été partiellement financé par des subventions et des dons à l'Institut de médecine moléculaire (à G.L.N.), des subventions des programmes de coopération internationale ANII-PEDECIBA-CSIC Udelar (à G.L.N. et G.F.), CSIC I + D 146 (à G.F.) et une subvention de Naturally-Plus USA (à R.S. et G.L.N.).

Références

- [1] Ohta, S. (2015) Hydrogène moléculaire comme nouvel antioxydant : Aperçu des avantages de l'hydrogène pour les applications médicales. *Methods in Enzymology*, **555**, 289-317. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.038>
- [2] Ohta, S. (2014) L'oxygène moléculaire comme gaz médical préventif et thérapeutique : initiation, développement et potentiel de la médecine de l'hydrogène. *Pharmacology and Therapeutics*, **144**, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.006>
- [3] Zhai, X., Chen, X., Ohta, S. et Sun, X. (2014) Examen et perspectives des effets biomédicaux de l'hydrogène. *Medical Gas Research*, **4**, article 19. <http://dx.doi.org/10.1186/s13618-014-0019-6>
- [4] Pilcher, J.E. (1888) On the Diagnosis of Gastrointestinal Perforation by the Rectal Insufflation of Hydrogen Gas. *Annals of Surgery*, **8**, 190-204. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-188807000-00087>
- [5] Ohsawa, I., Ishikawa, M., Takahashi, K., Watanabe, M., Nishimaki, K., Yamagata, K., Katsura, K., Katayama, Y., Asoh, S. et Ohta, S. (2007) Hydrogen Acts as a Therapeutic Antioxidant by Selectively Reducing Cytotoxic Oxygen Radicals. *Nature Medicine*, **13**, 688-694. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1577>
- [6] Christensen, H. et Sehested, K. (1983) Reaction of Hydroxyl Radicals with Hydrogen at Elevated Temperatures. *Journal of Physical Chemistry*, **87**, 118-120. <http://dx.doi.org/10.1021/j100224a027>
- [7] Indo, H.P., Yen, H.C., Nakanishi, I., Matsumoto, K., Tamura, M., *et al.* (2015) A Mitochondrial Superoxide Theory for Oxidative Stress Diseases and Aging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **56**, 1-7. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbn.14-42>
- [8] Andersen, K. (2004) Oxidative Stress in Neurodegeneration : Cause or Consequence ? *Nature Medicine*, **10**, S18-S25. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1434>

- [9] Maise, K. (2015) New Insights for Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Médecine oxydative et longévité cellulaire*, 2015, Article ID : 875961. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/875961>
- [10] Vendemiale, G., Grattagliano, I. et Altomare, E. (1999) An Update on the Role of Free Radicals and Antioxidant Defense in Human Disease. *International Journal of Clinical Laboratory Research*, **29**, 49-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s005990050063>
- [11] Bonomini, F., Rodella, L.F. et Rezzani, R. (2015) Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Vieillesse et maladie*, 6, 109-120. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0305>
- [12] Harman, D. (1972) The Biologic Clock : The Mitochondria ? *Journal of American Geriatric Society*, 20, 145-147. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x>
- [13] Miquel J., Economos, A.C., Fleming, J. et Johnson Jr, J.E. (1980) Mitochondrial Role in Cell Aging. *Experimental Gerontology*, **15**, 575-591. [http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)
- [14] Turrens, J.F. (2003) Mitochondrial Formation of Reactive Oxygen Species. *Journal of Physiology*, **552**, 335-344. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>
- [15] Lipinski, B. (2011) Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, **2011**, Article ID : 809696. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/809696>
- [16] Harish, G., Mahadevan, A., Pruthi, N., Sreenivasamurthy, A.K., Puttamalles, V.N., et al. (2015) Characterization of Traumatic Brain Injury in Human Brains Reveals Distinct Cellular and Molecular Changes in Contusion and Pericontusion. *Journal of Neurochemistry*, 134, 156-172. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.13082>
- [17] Carri, M.T., Valle, C., Bozzo, F. et Cozzolino, M. (2015) Oxidative Stress and Mitochondrial Damage : Importance dans la SLA non-SOD1. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, Article 41. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2015.00041>
- [18] Wei, Y.H. (1992) Mitochondrial DNA Alterations as Ageing-Associated Molecular Events. *Mutation Research*, 275, 145-155. [http://dx.doi.org/10.1016/0921-8734\(92\)90019-L](http://dx.doi.org/10.1016/0921-8734(92)90019-L)
- [19] Pak, J.W., Herbst, A., Bua, E., Gokey, N., McKenzie, D. et Aiken, J.M. (2003) Mitochondrial DNA Mutations as a Fundamental Mechanism in Physiological Declines Associated with Aging. *Aging Cell*, **2**, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1474-9728.2003.00034.x>
- [20] Reddy, P.H. (2008) Mitochondrial Medicine for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Neuromolecular Medicine*, **10**, 291-315. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-008-8044-z>
- [21] Karowski, M. et Neutzner, A. (2011) Neurodegeneration as a Consequence of Failed Mitochondrial Maintenance. *Acta Neuropathologica*, 123, 157-171. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-011-0921-0>
- [22] Nicolson, G.L. (2014) Dysfonctionnement mitochondrial et maladies chroniques : Traitement avec des suppléments naturels. *Thérapies alternatives pour la santé et la médecine*, **20**, 18-25.
- [23] Maiese, K., Chong, Z.Z., Shang, Y.C. et Wang, S. (2012) Targeting Disease through Novel Pathways of Apoptosis and Autophagy. *Expert Opinions in Therapeutic Targets*, 16, 1203-1214. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2012.719499>
- [24] Suzen, S., Cihaner, S.S. et Coban, T. (2012) Synthèse et comparaison des propriétés antioxydantes de dérivés d'acides aminés indoliques analogues de la mélatonine. *Chemical and Biological Drug Design*, **79**, 76-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01216.x>
- [25] Schoenfeld, M.P., Ansari, R.R., Nakao, A. et Wink, D. (2012) A Hypothesis on Biological Protection from Space Radiation through the Use of New Therapeutic Gases as Medical Counter Measures. *Medical Gas Research*, 2, Article 8.
- [26] Grassi, D., Desideri, G., Ferri, L., Aggio, A., Tiberti, S. et Ferri, C. (2010) Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction : Dites non au tabagisme ! *Current Pharmaceutical Design*, **16**, 2539-2550. <http://dx.doi.org/10.2174/138161210792062867>
- [27] Harma, M.I., Harma, M. et Erel, O. (2006) Measuring Plasma Oxidative Stress Biomarkers in Sport Medicine. *European Journal of Applied Physiology*, **97**, 505-508. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-006-0202-0>
- [28] Aukland, K., Bower, B.F. et Berliner, R.W. (1964) Measurement of Local Blood Flow with Hydrogen Gas. *Circulation Research*, **14**, 164-187. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.14.2.164>
- [29] Ohta, S. (2011) Recent Progress toward Understanding Hydrogen Medicine : Potential of Molecular Hydrogen for Preventive and Therapeutic Applications. *Current Pharmaceutical Design*, **17**, 2241-2252. <http://dx.doi.org/10.2174/138161211797052664>
- [30] Schieber, M. et Chandel, N.S. (2014) ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, **24**, R453-R462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- [31] Fenkel, T. (1998) Oxygen Radicals and Signaling. *Current Opinion in Cell Biology*, **10**, 248-253. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-0674\(98\)80147-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-0674(98)80147-6)
- [32] Collins, Y., Chouchani, E.T., James, A.M., Menger, K.E., Cocheme, H.M. et Murphy, M.P. (2012) Mitochondrial Redox Signaling at a Glance. *Journal of Cell Science*, 125, 801-816. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.098475>

- [33] Chandel, N.S., Vander Heiden, M.G., Thompson, C.B. et Schumacker, P.T. (2000) Redox Regulation of p53 during Hypoxia. *Oncogene*, **19**, 3840-3848. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203727>
- [34] Liu, H., Colavitti, R., Rovira, I.I. et Finkel, T. (2005) Redox-Dependent Transcriptional Regulation. *Circulation Research*, **97**, 967-974. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000188210.72062.10>
- [35] Nakai, Y., Sato, B., Ushiyama, S., Okada, S., Abe, K. et Arai, S. (2011) Hepatic Oxidoreduction-Related Genes Are Upregulated by Administration of Hydrogen-Saturated Drinking Water. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, **75**, 774-776. <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.100819>
- [36] Chandel, N.S., Trzyna, W.C. et McClintock, D.S. (2000) Role of Oxidants in NF-Kappa B Activation and TNF-Alpha Gene Transcription Induced by Hypoxia and Endotoxin. *Journal of Immunology*, **165**, 1013-1021. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.165.2.1013>
- [37] Murphy, M.P. et Smith, R.A. (2000) Drug Delivery to Mitochondria : The Key to Mitochondrial Medicine. *Advances in Drug Delivery Reviews*, **41**, 235-250. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(99\)00069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(99)00069-1)
- [38] Smith, R.A. et Murphy, M.P. (2011) Mitochondria-Targeted Antioxidants as Therapies. *Discovery Medicine*, **11**, 106-114.
- [39] Hayashida, K., Sano, M., Kamimura, N., Yokota, T., Suzuki, M., *et al.* (2012) H(2) Gas Improves Functional Outcome after Cardiac Arrest to an Extent comparable to Therapeutic Hypothermia in a Rat Model. *Journal of the American Heart Association*, **1**, e003459. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.112.003459>
- [40] Hayashida, K., Sano, M., Ohsawa, I., Shinmura, K., Tamaki, K., *et al.* (2008) Inhalation of Hydrogen Gas Reduces Infarct Size in the Rat Model of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biochemical and Biomedical Research Communications*, **373**, 30-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.05.165>
- [41] Kawamura, T., Huang, C.S., Tochigi, N., Lee, S., Shigemura, N., *et al.* (2010) Inhaled Hydrogen Gas Therapy for Prevention of Lung Transplant-Induced Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Transplantation*, **90**, 1334-1351.
- [42] Xie, K.L., Yu, Y.H., Pei, Y.P., *et al.* (2010) Protective Effects of Hydrogen Gas on Murine Polymicrobial Sepsis via Reducing Oxidative Stress and HMGB1 Release. *Shock*, **34**, 90-97. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cdc4ae>
- [43] Xie, K., Yu, Y., Zhang, Z., Liu, W., Pei, Y., Xiong, L., Hou, L. et Wang, G. (2010) Hydrogen Gas Improves Survival Rate and Organ Damage in Zymosan-Induced Generalized Inflammation Model. *Shock*, **34**, 495-501. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181def9aa>
- [44] Cai, J.M., Kang, Z.M., Liu, K., *et al.* (2009) Neuroprotective Effects of Hydrogen Saline in Neonatal Hypoxia-Ischemia Rat Model. *Brain Research*, **1256**, 129-137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.048>
- [45] Li, J., Wang, C., Zhang, J.H., Cai, J.M., Cao, Y.P. et Sun, X.J. (2010) Hydrogen-Rich Saline Improves Memory Function in a Rat Model of Amyloid-Beta-Induced Alzheimer's Disease by Reduction of Oxidative Stress. *Brain Research*, **1328**, 152-161. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.046>
- [46] Nagata, K., Nakashima-Kamimura, N., Mikami, T., Ohsawa, I. et Ohta, S. (2009) Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 501-508. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.95>
- [47] Nakashima-Kamimura, N., Mori, T., Ohsawa, I., Asoh, S. et Ohta, S. (2009) Molecular Hydrogen Alleviates Nephrotoxicity Induced by an Anti-Cancer Drug Cisplatin without Compromising Anti-Tumor Activity in Mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **64**, 753-761. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-008-0924-2>
- [48] Fontanari, P., Badier, M., Guillot, C., Tomei, C., Burnet, H., Gardette, B., *et al.* (2000) Changes in Maximal Performance in Inspiratory and Skeletal Muscles during and after the 7.1-MPa Hydra 10 Record Human Dive. *European Journal of Applied Physiology*, **81**, 325-328. <http://dx.doi.org/10.1007/s004210050050>
- [49] Lillo, R.S., Parker, E.C. et Porter, W.R. (1997) Decompression Comparison of Helium and Hydrogen in Rats. *Journal of Applied Physiology*, **82**, 892-901.
- [50] Lillo, R.S. et Parker, E.C. (2000) Mixed-Gas Model for Predicting Decompression Sickness in Rats. *Journal of Applied Physiology*, **89**, 2107-2116.
- [51] Abbraini, J.H., Gardette-Chauffour, M.C., Martinez, E., Rostain, J.C. et Lemaire, C. (1994) Psychophysiological Reactions in Humans during an Open Sea Dive to 500 m with a Hydrogen-Helium-Oxygen Mixture. *Journal of Applied Physiology*, **76**, 1113-1118.
- [52] Lafay, V., Barthelemy, P., Comet, B., Frances, Y. et Jammes, Y. (1995) ECG Changes during the Experimental Human Dive HYDRA 10 (71 ATM/7,200 kPa). *Undersea Hyperbaric Medicine*, **22**, 51-60.
- [53] Tomofugi, T., Kawabata, Y., Kasuyama, K., Endo, Y., Yoneda, T., Yamane, M., *et al.* (2014) Effects of Hydrogen-Rich Water on Aging Periodontal Tissue in Rats. *Scientific Reports*, **4**, Article 5534. <http://dx.doi.org/10.1038/srep05534>
- [54] Huang, C.S., Kawamura, T., Toyoda, Y. et Nakao, A. (2010) Recent Advances in Hydrogen Research as a Therapeutic Medical Gas. *Free Radical Research*, **44**, 971-982. <http://dx.doi.org/10.3109/10715762.2010.500328>
- [55] Ohno, K., Ito, M., Ichihara, M. et Ito, M. (2012) Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2012**, Article ID : 353152. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/353152>

- [56] Shen, M., Zhang, H., Yu, C., Wang, F. et Sun, X. (2014) Une revue des études expérimentales de l'hydrogène comme nouvel agent thérapeutique en médecine d'urgence et de soins intensifs. *Medical Gas Research*, **4**, article 17. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-4-17>
- [57] Oharazawa, H., Igarashi, T., Yokota, T., Fujii, H., Suzuki, H., Machide, M., *et al.* (2010) Protection of the Retina by Rapid Diffusion of Hydrogen : Administration of Hydrogen-Loaded Eye Drops in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, **51**, 487-492. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-4089>
- [58] Noda, K., Shigemura, N., Tanaka, Y., Kawamura, T., Hyun Lim, S., *et al.* (2013) A Novel Method of Preserving Car-diac Grafts Using a Hydrogen-Rich Water Bath. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **32**, 241-250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.11.004>
- [59] Gaffron, H. (1939) Réduction du dioxyde de carbone avec de l'hydrogène moléculaire dans les algues vertes. *Nature*, **143**, 204-205. <http://dx.doi.org/10.1038/143204a0>
- [60] Melis, A. et Melnicki, M.R. (2006) Integrated Biological Hydrogen Production. *International Journal of Hydrogen Energy*, **31**, 1563-1573. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijhydene.2006.06.038>
- [61] Zeng, J., Zhang, M. et Sun, X. (2013) Molecular Hydrogen Is Involved in Phytohormone Signaling and Stress Res-ponses in Plants. *PLoS ONE*, **8**, e71038. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071038>
- [62] Zeng, J., Ye, Z. et Sun, X. (2013) Progrès dans l'étude des effets biologiques de l'hydrogène sur les plantes supérieures et son application prometteuse en agriculture. *Medical Gas Research*, **4**, article 15.
- [63] Vilahur, G. et Badimon, L. (2014) Ischemia/Reperfusion Activates Myocardial Innate Immune Responses : Le rôle clé des récepteurs Toll-Like. *Frontiers in Physiology*, **5**, e00497. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00496>
- [64] Dorweiler, B., Pruefer, D., Andradi, T.B., Maksan, S.M., Schmiedt, W., Neufang, A. et Vahl, C.F. (2007) Ischemia-Reperfusion Injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **33**, 600-612. <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-007-7152-z>
- [66] Granger, D.N. (1988) Role of Xanthine Oxidase and Granulocytes in Ischemia-Reperfusion Injury. *American Journal of Physiology*, **255**, H1269-H1275.
- [67] Di Lisa, F. et Bernardi, P. (2006) Mitochondria and Ischemia-Reperfusion Injury of the Heart : Fixing a Hole. *Cardio-vascular Research*, **70**, 191-199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.01.016>
- [68] Thapalia, B.A., Zhou, Z. et Lin, X. (2014) Autophagy, a Process within Reperfusion Injury : An Update. *Journal international de pathologie clinique et expérimentale*, **7**, 8322-8341.
- [69] Ostojic, S.M. (2015) Targeting Molecular Hydrogen to Mitochondria : Barrières et passerelles. *Pharmacological Research*, **94**, 51-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.02.004>
- [70] Sobue, S., Yamai, K., Ito, M., Ohno, K., Ito, M., *et al.* (2015) Simultaneous Oral and Inhalational Intake of Molecular Hydrogen Additively Suppresses Signaling Pathways in Rodents. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **403**, 231-241. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-015-2353-y>
- [71] Boyle, E.M., Pohlman, T.H., Cornejo, C.J. et Verrier, E.D. (1997) Ischemia-Reperfusion Injury. *The Annals of Thoracic Surgery*, **64**, S24-S30. [http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00958-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00958-2)
- [72] Anaya-Prado, R., Toledo-Pereyra, L.H., Lentsch, A.B. et Ward, P.A. (2002) Ischemia/Reperfusion Injury. *The Journal of Surgical Research*, **105**, 248-258. <http://dx.doi.org/10.1006/jrsr.2002.6385>
- [73] Ohta, S. (2012) L'hydrogène moléculaire est un nouvel antioxydant pour réduire efficacement le stress oxydatif avec un potentiel pour l'amélioration des maladies mitochondriales. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1820**, 586-594. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.05.006>
- [74] Casillas-Ramirez, A., Mosbah, I.B., Ramalho, F., Rosello-Catafau, J. et Peralta, C. (2006) Past and Future Ap-proaches to Ischemia-Reperfusion Lesion Associated with Liver Transplantation. *Life Sciences*, **79**, 1881-1894. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2006.06.024>
- [75] Gok, M.A., Shenton, B.K., Pelsers, M., Whitwood, A., Mantle, D., *et al.* (2006) Ischemia-Reperfusion Injury in Cada-veric Nonheart Beating, Cadaveric Heart Beating and Live Donor Renal Transplants. *The Journal of Urology*, **175**, 641-647. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00170-9)
- [76] Kosieradzki, M. et Rowinski, W. (2008) Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation : Mechanisms and Prevention. *Transplantation Proceedings*, **40**, 3279-3288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.004>
- [77] Hong, Y., Chen, S. et Zhang, J.M. (2010) Hydrogen as a Selective Antioxidant : A Review of Clinical and Experi-mental Studies. *Journal of International Medical Research*, **38**, 1893-1903. <http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800602>
- [78] Ohta, S., Nakao, A. et Ohno, K. (2011) The 2011 Medical Molecular Hydrogen Symposium : Un sympo-sium inaugural du Journal Medical Gas Research. *Medical Gas Research*, **1**, Article 10. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-1-10>
- [79] Ostojic, S.M. (2015) Molecular Hydrogen : Un gaz inerte devient cliniquement efficace. *Annales de médecine*, **47**, 301-314. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2015.1034765>

- [80] Shen, M., Zhang, H., Yu, C., Wang, F. et Sun, X. (2014) Une revue des études expérimentales de l'hydrogène comme nouvel agent thérapeutique en médecine d'urgence et de soins intensifs. *Medical Gas Research*, **4**, article 17. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-4-17>
- [81] Sun, Q., Kang, Z., Cai, J., Liu, W., Liu, Y., *et al.* (2009) Hydrogen-Rich Saline Protects Myocardium against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Biologie et médecine expérimentales*, **234**, 1212-1219. <http://dx.doi.org/10.3181/0812-RM-349>
- [82] Zhang, Y., Sun, Q., He, B., Xiao, J., Wang, Z. et Sun, X. (2011) Anti-Inflammatory Effect of Hydrogen-Rich Saline in a Rat Model of Regional Myocardial Ischemia and Reperfusion. *International Journal of Cardiology*, **148**, 91-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.058>
- [83] Wu, S., Zhu, L., Yang, J., Fan, Z., Dong, Y., *et al.* (2014) Hydrogen-Containing Saline Attenuates Doxorubicin-Induced Heart Failure in Rats. *Die Pharmazie*, **69**, 633-636.
- [84] Shinbo, T., Kokubo, K., Sato, Y., Hagiri, S., Hataishi, R., *et al.* (2013) Breathing Nitric Oxide plus Hydrogen Gas Reduces Ischemia-Reperfusion Injury and Nitrotyrosine Production in Murine Heart. *American Journal of Physiology, Physiologie cardiaque et circulatoire*, **305**, H542-H550. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00844.2012>
- [85] Vander Heide, R.S. et Steenbergen, C. (2013) Cardioprotection et reperfusion myocardique : Pitfalls to Clinical Application. *Circulation Research*, **113**, 464-477. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300765>
- [86] Kubler, W. et Haass, M. (1996) Cardioprotection : Definition, Classification, and Fundamental Principles. *Heart*, **75**, 330-333. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.75.4.330>
- [87] Murry, C.E., Jennings, R.B. et Reimer, K.A. (1986) Preconditioning with Ischemia : A Delay of Lethal Cell Injury in Ischemic Myocardium. *Circulation*, **74**, 1124-1136. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>
- [88] Zhao, Z.Q., Corvera, J.S., Halkos, M.E., Kerendi, F., Wang, N.P., Guyton, R.A. et Vinten-Johansen, J. (2003) Inhibition of Myocardial Injury by Ischemic Postconditioning during Reperfusion : Comparison with Ischemic Preconditioning. *American Journal of Physiology, Heart and Circulation Physiology*, **285**, H579-H588. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
- [89] Piot, C., Croisille, P., Staat, P., Thibault, H., Rioufol, G., *et al.* (2008) Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 473-481. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071142>
- [90] Rajesh, K.G., Sasaguri, S., Suzuki, R., Xing, Y. et Maeda, H. (2004) Ischemic Preconditioning Prevents Reperfusion Heart Injury in Cardiac Hypertrophy by Activation of Mitochondrial KATP Channels. *International Journal of Cardiology*, **96**, 41-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.06.010>
- [91] Qian, L., Cao, F., Cui, J., Wang, Y., Huang, Y., Chuai, Y., *et al.* (2010) The Potential Cardioprotective Effects of Hydrogen in Irradiated Mice. *Journal of Radiation Research*, **51**, 741-747. <http://dx.doi.org/10.1269/jrr.10093>
- [92] Sakai, K., Cho, S., Shibata, I., Yoshitomi, O., Maekawa, T. et Sumikawa, K. (2012) L'inhalation d'hydrogène gazeux protège contre l'étourdissement et l'infarctus du myocarde chez le porc. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **46**, 183-189. <http://dx.doi.org/10.3109/14017431.2012.659676>
- [93] Yoshida, A., Asanuma, H., Sasaki, H., Sanada, S., Yamazaki, S., *et al.* (2012) H₂ Mediates Cardioprotection via Involvements of K(ATP) Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **26**, 217-226. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-012-6381-5>
- [94] Xie, Q., Li, X., Zhang, P., Li, J.C., Cheng, Y., *et al.* (2014) Hydrogen Gas Protects against Serum and Glucose Deprivation Induced Myocardial Injury in H9c2 Cells through Activation of the NFE2 Related Factor 2/Heme Oxygenase 1 Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 1143-1149.
- [95] Nakao, A., Kaczorowski, D.J., Wang, Y., Cardinal, J.S., Buchholz, B.M., *et al.* (2010) Amelioration of Rat Cardiac Cold Ischemia/Reperfusion Injury with Inhaled Hydrogen or Carbon Monoxide, or Both. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **29**, 544-553. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.011>
- [96] Noda, K., Tanaka, Y., Shigemura, N., Kawamura, T., Wang, Y., *et al.* (2012) Hydrogen-Supplemented Drinking Water Protects Cardiac Allografts from Inflammation-Associated Deterioration. *Transplant International*, **25**, 1213-1222. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01542.x>
- [97] Tan, M., Sun, X., Guo, L., Su, C., Sun, X. et Xu, Z. (2013) Hydrogen as Additive of HTK Solution Fortifies Myocardial Preservation in Grafts with Prolonged Cold Ischemia. *International Journal of Cardiology*, **167**, 383-390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.109>
- [98] Buchholz, B.M., Kaczorowski, D.J., Sugimoto, R., Yang, R., Wang, Y., Billiar, T.R., McCurry, K.R., Bauer, A.J. et Nakao, A. (2008) Hydrogen Inhalation Ameliorates Oxidative Stress in Transplantation Induced Intestinal Graft Injury. *American Journal of Transplantation*, **8**, 2015-2024. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x>
- [99] Salehi, P., Bigam, D.L., Ewaschuk, J.B., Madsen, K.L., Sigurdson, G.T., Jewell, L.D. et Churchill, T.A. (2008) Alleviating Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in an *Vivo* Large Animal Model : Developing an Organ-Specific Preservation Solution. *Transplantation*, **85**, 878-884. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318166a42f>

- [100] Zheng, X., Mao, Y., Cai, J., Li, Y., Liu, W., Sun, P., Zhang, J.H., Sun, X. et Yuan, H. (2009) Hydrogen-Rich Saline Protects against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Free Radical Research*, **43**, 478-484. <http://dx.doi.org/10.1080/10715760902870603>
- [101] Buchholz, B.M., Masutani, K., Kawamura, T., Peng, X., Toyoda, Y., Billiar, T.R., Bauer, A.J. et Nakao, A. (2011) Hydrogen-Enriched Preservation Protects the Isogeneic Intestinal Graft and Amends Recipient Gastric Function during Transplantation. *Transplantation*, **92**, 985-992. <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0b013e318230159d>
- [102] Shigeta, T., Sakamoto, S., Li, X.K., Cai, S., Liu, C., Kurokawa, R., Nakazawa, A., Kasahara, M. et Uemoto, S. (2015) Luminal Injection of Hydrogen-Rich Solution Attenuates Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Transplantation*, **99**, 500-507. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000510>
- [103] Mao, Y.F., Zheng, X.F., Cai, J.M., You, X.M., Deng, X.M., Zhang, J.H., Jiang, L. et Sun, X.J. (2009) Hydrogen-Rich Saline Reduces Lung Injury Induced by Intestinal Ischemia/Reperfusion in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **381**, 602-605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.105>
- [104] den Hengst, W.A., Gielis, J.F., Lin, J.Y., Van Schil, P.E., De Windt, L.J. et Moens, A.L. (2010) Lung Ischemia-Reperfusion Injury : A Molecular and Clinical View on a Complex Pathophysiological Process. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, **299**, H1283-H1299. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00251.2010>
- [105] Gennai, S., Pison, C. et Briot, R. (2014) [Ischemia-Reperfusion Injury after Lung Transplantation]. *Presse médicale*, **43**, 921-930. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.01.018>
- [106] Dark, J. (2014) L'hydrogène dans le reconditionnement pulmonaire : plus qu'une simple inflation. *Transplantation*, **98**, 497-498. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000311>
- [107] Tanaka, Y., Shigemura, N., Kawamura, T., Noda, K., Isse, K., Stolz, D.B., Billiar, T.R., Toyoda, Y., Bermudez, C.A., Lyons-Weiler, J. et Nakao, A. (2012) Profiling Molecular Changes Induced by Hydrogen Treatment of Lung Allo-grafts Prior to Procurement. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **425**, 873-879. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.005>
- [108] Zhou, H., Fu, Z., Wei, Y., Liu, J., Cui, X., Yang, W., Ding, W., Pan, P. et Li, W. (2013) Hydrogen Inhalation Decreases Lung Graft Injury in Brain-Dead Donor Rats. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **32**, 251-258. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.11.007>
- [109] Fang, Y., Fu, X.J., Gu, C., Xu, P., Wang, Y., Yu, W.R., Sun, Q., Sun, X.J. et Yao, M. (2011) Hydrogen-Rich Saline Protects against Acute Lung Injury Induced by Extensive Burn in Rat Model. *Journal of Burn Care Research*, **32**, e82-e91. <http://dx.doi.org/10.1097/bcr.0b013e318217f84f>
- [110] Noda, K., Shigemura, N., Tanaka, Y., Bhamra, J., D'Cunha, J., Kobayashi, H., Luketich, J.D. et Bermudez, C.A. (2014) Le préconditionnement à l'hydrogène pendant la perfusion pulmonaire *ex Vivo* améliore la qualité des greffes pulmonaires chez le rat. *Transplantation*, **98**, 499-506. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000254>
- [111] Terasaki, Y., Ohsawa, I., Terasaki, M., Takahashi, M., Kunugi, S., Dedong, K., Urushiyama, H., Amenomori, S., Kaneko-Togashi, M., Kuwahara, N., Ishikawa, A., Kamimura, N., Ohta, S. et Fukuda, Y. (2011) Hydrogen Therapy Attenuates Irradiation-Induced Lung Damage by Reducing Oxidative Stress. *American Journal of Physiology, Lung Cellular and Molecular Physiology*, **301**, L415-L426. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00008.2011>
- [112] Hattori, Y., Kotani, T., Tsuda, H., Mano, Y., Tu, L., Li, H., Hirako, S., Ushida, T., Imai, K., Nakano, T., Sato, Y., Miki, R., Sumigama, S., Iwase, A., Toyokuni, S. et Kikkawa, F. (2015) Maternal Molecular Hydrogen Treatment Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Rat Fetal Lung Injury. *Free Radical Research*, **49**, 1026-1037. <http://dx.doi.org/10.3109/10715762.2015.1038257>
- [113] Xie, K., Yu, Y., Huang, Y., Zheng, L., Li, J., Chen, H., Han, H., Hou, L., Gong, G. et Wang, G. (2012) Molecular Hydrogen Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice through Reducing Inflammation and Apoptosis. *Shock*, **37**, 548-555. <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e31824ddc81>
- [114] Liu, H., Liang, X., Wang, D., Zhang, H., Liu, L., Chen, H., Li, Y., Duan, Q. et Xie, K. (2015) Thérapie combinée avec l'oxyde nitrique et l'hydrogène moléculaire dans un modèle murin de lésion pulmonaire aiguë. *Shock*, **43**, 504-511. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000316>
- [115] Bringmann, A., Uckermann, O., Pannicke, T., Iandiev, I., Reichenbach, A. et Wiedemann, P. (2005) Neuronal versus Glial Cell Swelling in the Ischaemic Retina. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **83**, 528-538. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00565.x>
- [116] Sun, M.H., Pang, J.H., Chen, S.L., Han, W.H., Ho, T.C., Chen, K.J., Kao, L.Y., Lin, K.K. et Tsao, Y.P. (2010) Re-tinal Protection from Acute Glaucoma-Induced Ischemia-Reperfusion Injury through Pharmacologic Induction of Heme Oxygenase-1. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, **51**, 4798-4808. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-4086>
- [117] Makita, J., Hosoya, K., Zhang, P. et Kador, P.F. (2011) Response of Rat Retinal Capillary Pericytes and Endothelial Cells to Glucose. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **27**, 7-15. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2010.0051>
- [118] Liu, Y., Tang, L. et Chen, B. (2012) Effects of Antioxidant Gene Therapy on Retinal Neurons and Oxidative Stress in a Model of Retinal Ischemia/Reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 909-915. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.013>

- [119] Pzadro, R. et Burgess, J.R. (2012) Differential Effects of Alpha-Tocopherol and N-Acetyl-Cysteine on Advanced Glycation End Product-Induced Oxidative Damage and Neurite Degeneration in SH-SY5Y Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1822**, 550-556. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.01.003>
- [120] Varnum, M.D., Black, K.D. et Zagotta, W.N. (1995) Molecular Mechanism for Ligand Discrimination of Cyclic Nucleotide-Gated Channels. *Neuron*, **15**, 619-625. [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90150-7](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(95)90150-7)
- [121] Liu, G.D., Zhang, H., Wang, L., Han, Q., Zhou, S.F. et Liu, P. (2013) Molecular Hydrogen Regulates the Expression of miR-9, miR-21 and miR-199 in LPS-Activated Retinal Microglia Cells. *Journal internationale d'ophtalmologie*, **6**, 280-285.
- [122] Yokota, T., Kamimura, N., Igarashi, T., Takahashi, H., Ohta, S. et Oharazawa, H. (2015) Protective Effect of Molecular Hydrogen against Oxidative Stress Caused by Peroxynitrite Derived from Nitric Oxide in Rat Retina. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, **43**, 568-577. <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12525>
- [123] Liu, H., Hua, N., Xie, K., Zhao, T. et Yu, Y. (2015) Hydrogen-Rich Saline Reduces Cell Death through Inhibition of DNA Oxidative Stress and Overactivation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 2495-2502. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3731>
- [124] Sanderson, T.H., Reynolds, C.A., Kumar, R., Przyklenk, K. et Huttemann, M. (2013) Molecular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury in Brain : Rôle pivot du potentiel membranaire mitochondrial dans la génération de espèces d'oxygène réactif. *Molecular Neurobiology*, **47**, 9-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8344-z>
- [125] Pan, J., Konstas, A.A., Bateman, B., Ortolano, G.A. et Pile-Spellman, J. (2007) Reperfusion Injury Following Cerebral Ischemia : Pathophysiology, MR Imaging, and Potential Therapies. *Neuroradiology*, **49**, 93-102. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-006-0183-z>
- [126] Ji, X., Liu, W., Xie, K., Liu, W., Qu, Y., Chao, X., Chen, T., Zhou, J. et Fei, Z. (2010) Beneficial Effects of Hydrogen Gas in a Rat Model of Traumatic Brain Injury via Reducing Oxidative Stress. *Brain Research*, **1354**, 196-205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.038>
- [127] Ji, X., Tian, Y., Xie, K., Liu, W., Qu, Y. et Fei, Z. (2012) Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline in a Rat Model of Traumatic Brain Injury via Reducing Oxidative Stress. *Journal of Surgical Research*, **178**, e9-e16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2011.12.038>
- [128] Huo, T.T., Zeng, Y., Liu, X.N., Sun, L., Han, H.Z., Chen, H.G., Lu, Z.H., Huang, Y., Nie, H., Dong, H.L., Xie, K.L. et Xiong, L.Z. (2014) Hydrogen-Rich Saline Improves Survival and Neurological Outcome after Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation in Rats. *Anesthesiology and Analgesiology*, **119**, 368-380. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000303>
- [129] Ji, Q., Hui, K., Zhang, L., Sun, X., Li, W. et Duan, M. (2011) The Effect of Hydrogen-Rich Saline on the Brain of Rats with Transient Ischemia. *Journal of Surgical Research*, **168**, e95-e101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2011.01.057>
- [130] Liu, L., Xie, K., Chen, H., Dong, X., Li, Y., Yu, Y., Wang, G. et Yu, Y. (2014) L'inhalation d'hydrogène gazeux atténue les lésions cérébrales chez les souris ayant subi une ligature et une ponction cécale via l'inhibition de la neuroinflammation, du stress oxydatif et de l'apoptose neuronale. *Brain Research*, **1589**, 78-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.030>
- [131] Ono, H., Nishijima, Y., Adachi, N., Sakamoto, M., Kudo, Y., Kaneko, K., Nakao, A. et Imaoka, T. (2012) A Basic Study on Molecular Hydrogen (H₂) Inhalation in Acute Cerebral Ischemia Patients for Safety Check with Physiological Parameters and Measurement of Blood H₂ Level. *Medical Gas Research*, **2**, Article 21. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-2-21>
- [132] Eckel, R.H., Grundy, S.M. et Zimmet, P.Z. (2005) The Metabolic Syndrome. *Lancet*, **365**, 1415-1428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- [133] Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith Jr, S.C., Spertus, J.A. et Costa, F. (2005) Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, **112**, 2735-2752. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
- [134] Alberti, K.G., Zimmet, P. et Shaw, J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The Metabolic Syndrome-A New Worldwide Definition. *Lancet*, **366**, 1059-1062. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- [135] Eckel, R.H., Alberti, K.G., Grundy, S.M. et Zimmet, P.Z. (2010) The Metabolic Syndrome. *Lancet*, **375**, 181-183. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61794-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61794-3)
- [136] Reaven, G.M. (1988) Banting Lecture 1988. Rôle de la résistance à l'insuline dans la maladie humaine. *Diabetes*, **37**, 1595-1607. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- [137] Reaven, G.M. (1988) Dietary Therapy for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, **319**, 862-864. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198809293191310>
- [138] Kylin, E. (1923) Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*, **44**, 105-127.

- [139] Rosales-Corral, S., Tan, D.X., Manchester, L. et Reiter, R.J. (2015) Diabète et maladie d'Alzheimer, deux pathologies qui se chevauchent avec le même arrière-plan : Le stress oxydatif. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Ar-ticle ID : 985845. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/985845>
- [140] Muller, M., Grobbee, D.E., den Tonkelaar, I., Lamberts, S.W. et van der Schouw, Y.T. (2005) Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 2618- 2623. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1158>
- [141] Tangvarasittichai, S. (2015) Stress oxydatif, résistance à l'insuline, dyslipidémie et diabète sucré de type 2. *World Journal of Diabetes*, **6**, 456-480. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>
- [142] Yubero-Serrano, E.M., Delgado-Lista, J., Pena-Orihuela, P., Perez-Martinez, P., Fuentes, F., Marin, C., Tunez, I., Tinahones, F.J., Perez-Jimenez, F., Roche, H.M. et Lopez-Miranda, J. (2013) Oxidative Stress Is Associated with the Number of Components of Metabolic Syndrome : Étude LIPGENE. *Experimental Molecular Medicine*, **45**, e28. <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2013.53>
- [143] Vincent, H.K. et Taylor, A.G. (2006) Biomarkers and Potential Mechanisms of Obesity-Induced Oxidant Stress in Humans. *International Journal of Obesity (Londres)*, **30**, 400-418. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803177>
- [144] Kopprasch, S., Srirangan, D., Bergmann, S., Graessler, J., Schwarz, P.E. et Bornstein, S.R. (2015) Association between Systemic Oxidative Stress and Insulin Resistance/Sensitivity Indices-The PREDIAS Study. *Clinical Endocrinology*, **84**, 48-54. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12811>
- [145] Freeman, B.A. et Crapo, J.D. (1982) Biology of Disease : Free Radicals and Tissue Injury. *Investigation en laboratoire*, **47**, 412-426.
- [146] Slater, T.F. (1984) Free-Radical Mechanisms in Tissue Injury. *Biochemical Journal*, **222**, 1-15. <http://dx.doi.org/10.1042/bj2220001>
- [147] Dobrian, A.D., Davies, M.J., Schriver, S.D., Lauterio, T.J. et Prewitt, R.L. (2001) Oxidative Stress in a Rat Model of Obesity-Induced Hypertension. *Hypertension*, **37**, 554-560. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.37.2.554>
- [148] Nicolson, G.L. (2007) Metabolic Syndrome and Mitochondrial Function : Remplacement moléculaire et suppléments antioxydants pour prévenir la peroxydation membranaire et restaurer la fonction mitochondriale. *Journal of Cellular Biochemistry*, **100**, 1352-1369. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21247>
- [149] Hashimoto, M., Katakura, M., Nabika, T., Tanabe, Y., Hossain, S., Tsuchikura, S. et Shido, O. (2011) Effects of Hydrogen-Rich Water on Abnormalities in a SHR.Cg-Leprcp/NDmcr Rat-A Metabolic Syndrome Rat Model. *Medical Gas Research*, **1**, Article 26. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-1-26>
- [150] Shirahata, S., Hamasaki, T., Haramaki, K., Nakamura, T., Abe, M., Yan, H., Kinjo, T., Nakamichi, N., Kabayama, S. et Teruya, K. (2011) Anti-Diabetes Effect of Water Containing Hydrogen Molecule and Pt Nanoparticles. *BMC Proceedings*, **5**, P18. <http://dx.doi.org/10.1186/1753-6561-5-S8-P18>
- [151] Haslam, D.W. et James, W.P. (2005) Obesity. *Lancet*, **366**, 1197-1209. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
- [152] Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. et Shimomura, I. (2004) Increased Oxidative Stress in Obesity and Its Impact on Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, **114**, 1752. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI21625>
- [153] Kamimura, N., Nishimaki, K., Ohsawa, I. et Ohta, S. (2011) Molecular Hydrogen Improves Obesity and Diabetes by Inducing Hepatic FGF21 and Stimulating Energy Metabolism in db/db Mice. *Obesity*, **19**, 1396-1403. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.6>
- [154] Nakao, A., Toyoda, Y., Sharma, P., Evans, M. et Guthrie, N. (2010) Effectiveness of Hydrogen Rich Water on Anti-oxidant Status of Subjects with Potential Metabolic Syndrome-An Open Label Pilot Study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **46**, 140-149. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbn.09-100>
- [155] Song, G., Li, M., Sang, H., Zhang, L., Li, X., Yao, S., Yu, Y., Zong, C., Xue, Y. et Qin, S. (2013) L'eau riche en hydrogène diminue les niveaux de cholestérol LDL sériques et améliore la fonction HDL chez les patients présentant un syndrome métabolique potentiel. *Journal of Lipid Research*, **54**, 1884-1893. <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M036640>
- [156] Iio, A., Ito, M., Itoh, T., Terazawa, R., Fujita, Y., Nozawa, Y., Ohsawa, I., Ohno, K. et Ito, M. (2013) Molecular Hydrogen Attenuates Fatty Acid Uptake and Lipid Accumulation through Downregulating CD36 Expression in HepG2 Cells. *Medical Gas Research*, **3**, article 6.
- [157] Ekuni, D., Tomofuji, T., Endo, Y., Kasuyama, K., Irie, K., Azuma, T., Tamaki, N., Mizutani, S., Kojima, A. et Morita, M. (2012) Hydrogen-Rich Water Prevents Lipid Deposition in the Descending Aorta in a Rat Periodontitis Model. *Archives of Oral Biology*, **57**, 1615-1622. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.04.013>
- [158] Zong, C., Song, G., Yao, S., Li, L., Yu, Y., Feng, L., Guo, S., Luo, T. et Qin, S. (2012) L'administration d'une solution saline saturée en hydrogène réduit le taux de cholestérol plasmatique des lipoprotéines de basse densité et améliore la fonction des lipoprotéines de haute densité chez les haMetSynters soumis à un régime alimentaire riche en graisses. *Metabolism*, **61**, 794-800. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.014>

- [159] Brooks-Wilson, A., Marcil, M., Clee, S.M., Zhang, L.H., Roomp, K., van Dam, M., Yu, L., Brewer, C., *et al.* (1999) Mutations in ABC1 in Tangier Disease and Familial High-Density Lipoprotein Deficiency. *Nature Genetics*, **22**, 336-345. <http://dx.doi.org/10.1038/11905>
- [160] Song, G., Lin, Q., Zhao, H., Liu, M., Ye, F., Sun, Y., Yu, Y., Guo, S., Jiao, P., Wu, Y., Ding, G., Xiao, Q. et Qin, S. (2015) L'hydrogène active l'efflux dépendant de l'ATP-Binding Cassette Transporter A1 *ex Vivo* et améliore la fonction des lipoprotéines de haute densité chez les patients atteints d'hypercholestérolémie : A Double-Blinded, Randomized, and Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **100**, 2724-2733. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1321>
- [161] Reaven, G.M., Hollenbeck, C., Jeng, C.Y., Wu, M.S. et Chen, Y.D. (1988) Mesure du glucose plasmatique, des acides gras libres, du lactate et de l'insuline pendant 24 heures chez les patients atteints de DNID. *Diabetes*, **37**, 1020-1024. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.8.1020>
- [162] Shirahata, S., Nishimura, T., Kabayama, S., Aki, D., Teruya, K., Otsubo, K., Morisawa, S., Ishii, Y., *et al.* (2008) Supplementation of Hydrogen-Rich Water Improves Lipid and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes or Impaired Glucose Tolerance. *Nutrition Research*, **28**, 137-143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2008.01.008>
- [163] Amitani, H., Asakawa, A., Cheng, K., Amitani, M., Kaimoto, K., Nakano, M., Ushikai, M., Li, Y., Tsai, M., Li, J.B., Terashi, M., Chaolu, H., Kamimura, R. et Inui, A. (2013) L'hydrogène améliore le contrôle glycémique dans un modèle animal de diabète de type 1 en favorisant l'absorption du glucose dans le muscle squelettique. *PLoS ONE*, **8**, e53913. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053913>
- [164] Song, G., Tian, H., Qin, S., Sun, X., Yao, S., Zong, C., Luo, Y., Liu, J., Yu, Y., Sang, H. et Wang, X. (2012) Hydrogen Decreases Athero-Susceptibility in Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Aorta of Apolipoprotein E Knockout Mice. *Atherosclerosis*, **221**, 55-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.043>
- [165] Jiang, H., Yu, P., Qian, D.H., Qin, Z.X., Sun, X.J., Yu, J. et Huang, L. (2013) Hydrogen-Rich Medium Suppresses the Generation of Reactive Oxygen Species, Elevates the Bcl-2/Bax Ratio and Inhibits Advanced Glycation End Product-Induced Apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, **31**, 1381-1387.
- [166] Chen, Y., Jiang, J., Miao, H., Chen, X., Sun, X. et Li, Y. (2013) Hydrogen-Rich Saline Attenuates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Hyperplasia by Inhibiting Reactive Oxygen Species Production and Inactivating the Ras-ERK1/2-MEK1/2 and Akt Pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, **31**, 597-606.
- [167] Song, G., Tian, H., Liu, J., Zhang, H., Sun, X. et Qin, S. (2011) H₂ Inhibe l'expression du récepteur-1 du LDL oxydé induit par le TNF-Alpha en inhibant l'activation du facteur nucléaire KappaB dans les cellules endothéliales. *Biotechnology Letters*, **33**, 1715-1722. <http://dx.doi.org/10.1007/s10529-011-0630-8>
- [168] McGill, H.C., McMahan, C.A. et Gidding, S.S. (2008) Preventing Heart Disease in the 21st Century : Implications de l'étude Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY). *Circulation*, **117**, 1216-1227. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033>
- [169] Colbourne, F. et Corbett, D. (1994) Delayed and Prolonged Post-Ischemic Hypothermia Is Neuroprotective in the Gerbil. *Brain Research*, **654**, 265-272. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90488-X](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(94)90488-X)
- [170] Gisvold, S.E., Sterz, F., Abramson, N.S., Bar-Joseph, G., Ebmeyer, U., *et al.* (1996) Cerebral Resuscitation from Cardiac Arrest : Treatment Potentials. *Critical Care Medicine*, **24**, S69-S80.
- [171] Hickey, R.W., Ferimer, H., Alexander, H.L., Garman, R.H., Callaway, C.W., *et al.* (2000) Delayed, Spontaneous Hypothermia Reduces Neuronal Damage after Asphyxia Cardiac Arrest in Rats. *Critical Care Medicine*, **28**, 3511-3516. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200010000-00027>
- [172] Ye, S., Weng, Y., Sun, S., Chen, W., Wu, X., *et al.* (2012) Comparison of the Durations of Mild Therapeutic Hypothermia on Outcome after Cardiopulmonary Resuscitation in the Rat. *Circulation*, **125**, 123-129. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062257>
- [173] Hayashida, K., Sano, M., Kamimura, N., Yokota, T., Suzuki, M., *et al.* (2014) L'inhalation d'hydrogène pendant une réanimation normoxique améliore le résultat neurologique dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le rat indépendamment de la gestion ciblée de la température. *Circulation*, **130**, 2173-2180. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011848>
- [174] Neumar, R.W., Bircher, N.G., Sim, K.M., Xiao, F., Zedach, K.S., *et al.* (1995) Epinephrine et bicarbonate de sodium pendant la RCP après un arrêt cardiaque par asphyxie chez le rat. *Resuscitation*, **29**, 249-263. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(94\)00827-3](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(94)00827-3)
- [175] Ohsawa, I., Nishimaki, K., Yamagata, K., Ishikawa, M. et Ohta, S. (2008) Consumption of Hydrogen Water Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **377**, 1195-1198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.156>
- [176] He, B., Zhang, Y., Kang, B., Xiao, J., Xie, B. et Wang, Z. (2013) Protection of Oral Hydrogen Water as an Antioxidant on Pulmonary Hypertension. *Molecular Biology Reports*, **40**, 5513-5521. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-013-2653-9>

- [177] Sakai, T., Sato, B., Hara, K., Hara, Y., Naritomi, Y., *et al.* (2014) La consommation d'eau contenant plus de 3,5 mg d'hydrogène dissous pourrait améliorer la fonction endothéliale vasculaire. *Santé vasculaire et gestion des risques*, **10**, 591-597.
- [178] Harris, R.A., Nishiyama, S.K., Wray, D.W. et Richardson, R.S. (2010) Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation. *Hypertension*, **55**, 1075-1085. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821>
- [179] Thompson, L.M. (2008) Neurodegeneration : A Question of Balance. *Nature*, **452**, 707-708. <http://dx.doi.org/10.1038/452707a>
- [180] Lin, M.T. et Beal, M.F. (2006) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Nature*, **443**, 787-795. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05292>
- [181] Vila, M. et Przedbroski, S. (2003) Targeting Programmed Cell Death in Neurodegenerative Diseases. *Nature Reviews*, **4**, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1100>
- [182] Pagano, G., Talamanca, A.A., Castello, G., Cordero, M.D., d'Ischia, M., *et al.* (2014) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies : Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, Article ID : 541230. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/541230>
- [183] Moosmann, B. et Behl, C. (2002) Antioxidants as Treatment for Neurodegenerative Disorders. *Expert Opinions on Investigative Drugs*, **11**, 1407-1435. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.11.10.1407>
- [184] Dania, C.C. et Iplani, P. (2014) The Discovery and Development of New Potential Antioxidant Agents for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Expert Opinions in Drug Discovery*, **9**, 1205-1222. <http://dx.doi.org/10.1517/17460441.2014.942218>
- [185] Camilleri, A. et Vassallo, N. (2014) The Centrality of Mitochondria in the Pathogenesis and Treatment of Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience and Therapy*, **20**, 591-602. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12264>
- [186] Moon, H.E. et Paek, S.H. (2015) Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, **24**, 103-116. <http://dx.doi.org/10.5607/en.2015.24.2.103>
- [187] Abrous, D.N., Koehl, M. et Le Moal, M. (2003) Adult Neurogenesis : Des précurseurs au réseau et à la physiologie. *Physiology Reviews*, **85**, 523-569. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00055.2003>
- [188] Trancikova, A., Tsika, E. et Moore, D.J. (2012) Mitochondrial Dysfunction in Genetic Animal Models of Parkinson's Disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, **16**, 896-919. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2011.4200>
- [189] Montaron, M.F., Koehl, M., Lemaire, V., Drapeau, E., Abrous, D.N. et Le Moal, M. (2004) Environmentally Induced Long-Term Structural Changes : Cues for Functional Orientation and Vulnerabilities. *Neurotoxic Research*, **6**, 571-580. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03033453>
- [190] Schapira, A.H. (2008) Mitochondria in the Aetiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Lancet Neurology*, **7**, 97-109. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70327-7)
- [191] Fu, Y., Ito, M., Fujita, Y., Ichihara, M., Masuda, A., Suzuki, A., *et al.* (2009) Molecular Hydrogen Is Protective against 6-Hydroxydopamine-Induced Nigrostriatal Degeneration in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience Letters*, **453**, 81-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.016>
- [192] Daur, W. et Przedborski, S. (2003) Parkinson's Disease : Mechanisms and Models. *Neuron*, **39**, 889-909. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
- [193] Fujita, K., Seike, K., Yutsudo, N., Ohno, M., Yamada, H., Yamaguchi, H., *et al.* (2009) Hydrogen in the Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, **4**, e7247. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007247>
- [194] Yoritaka, A., Takanashi, M., Hirayama, M., Nakahara, T., Ohta, S. et Hattori, N. (2013) Étude pilote de la thérapie H₂ dans la maladie de Parkinson : Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. *Movement Disorders*, **28**, 836-839. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25375>
- [195] Gintjee, J.J., Magh, A.S.H. et Bertoni, C. (2014) High Throughput Screening in Duchenne Muscular Dystrophy : De la découverte de médicaments à la génomique fonctionnelle. *Biology*, **3**, 752-780. <http://dx.doi.org/10.3390/biology3040752>
- [196] Rauroux, B. et Khirani, S. (2014) Maladie neuromusculaire et physiologie respiratoire chez l'enfant : Mise en perspective de la fonction pulmonaire. *Respirology*, **19**, 782-791. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12330>
- [197] Rahimov, F. et Kunkel, L.M. (2013) The Cell Biology of Disease : Mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant la dystrophie musculaire. *Journal of Cell Biology*, **201**, 499-510. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201212142>
- [198] Vaquer, G., Riviere, F., Mavris, M., Bignami, F., Linares-Garcia, J., Westemark, K. et Sepodes, B. (2013) Animal Models for Metabolic, Neuromuscular and Ophthalmological Rare Diseases. *Nature Reviews on Drug Discovery*, **12**, 287-305. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3831>
- [199] Whitmore, C. et Morgan, J. (2014) Qu'est-ce que les modèles murins de la dystrophie musculaire nous apprennent sur le DAPC et ses composants ? *International Journal of Experimental Pathology*, **95**, 365-377. <http://dx.doi.org/10.1111/iepp.12095>

- [200] Ito, M., Ibi, T., Sahashi, K., Ichihara, M., Ito, M. et Ohno, K. (2011) Open-Label Trial and Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Hydrogen-Enriched Water for Mitochondrial and Inflammatory Myopathies. *Medical Gas Research*, **1**, Article 24. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-1-24>
- [201] Kojic, D., Siegler, B.H., Uhle, F., Lichtenstern, C., Nawroth, P.P., Weigand, M.A., Hofer, S. et Brenner, T. (2015) Existe-t-il de nouvelles approches pour le diagnostic, l'orientation thérapeutique et la prédiction de l'issue du sepsis ? *World Journal of Experimental Medicine*, **5**, 50-63. <http://dx.doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.50>
- [202] Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., *et al.* (2001) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, **29**, 530-538. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
- [203] Rittirsch, D., Flierl, M.A. et Ward, P.A. (2008) Harmful Molecular Mechanisms in Sepsis. *Nature Reviews in Immunology*, **8**, 776-787. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2402>
- [204] Duran-Bedolla, J., Montes de Oca-Sandoval, M.A., Saldaña-Navor, V., Villalobos-Silva, J.A., Rodriguez, M.C. et Rivas-Arancibia, S. (2014) Sepsis, Mitochondrial Failure and Multiple Organ Dysfunction. *Clinical Investigative Medicine*, **37**, E58-E69.
- [205] Xie, K., Liu, L., Yu, Y. et Wang, G. (2014) Hydrogen Gas Presents a Promising Therapeutic Strategy for Sepsis. *Biomed Research International*, **2014**, Article ID : 807635. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/807635>
- [206] Xie, K., Fu, W., Xing, W., Li, A., Chen, H., Han, H., Yu, Y. et Wang, G. (2012) Combination Therapy with Molecular Hydrogen and Hyperoxia in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis. *Shock*, **38**, 656-663.
- [207] Li, Y., Xie, K., Chen, H., Wang, G. et Yu, Y. (2015) Hydrogen Has Inhibits High-Mobility Group Box 1 Release in Septic Mice by Upregulation of Heme Oxygenase 1. *Journal of Surgical Research*, **196**, 136-148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.02.042>
- [208] Zhou, J., Chen, Y., Huang, G.Q., Li, J., Wu, G.M., Liu, L., Bai, Y.P. et Wang, J. (2012) Hydrogen-Rich Saline Reverse Oxidative Stress, Cognitive Impairment and Mortality in Rats Submitted to Sepsis by Cecal Ligation and Puncture. *Journal of Surgical Research*, **178**, 390-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.01.041>
- [209] Zhai, Y., Zhou, X., Dai, Q., Fan, Y. et Huang, X. (2015) Hydrogen-Rich Saline Ameliorates Lung Injury Associated with Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis in Rats. *Experimental and Molecular Pathology*, **98**, 268-276. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.03.005>
- [210] Xia, C., Liu, W., Zeng, D., Zhu, L., Sun, X. et Sun, X. (2013) Effet de l'eau riche en hydrogène sur le stress oxydatif, la fonction hépatique et la charge virale chez les patients atteints d'hépatite B chronique. *Clinical and Translational Science*, **6**, 372-375. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12076>
- [211] Seronello, S., Sheikh, M.Y. et Choi, J. (2007) Redox Regulation of Hepatitis C in Nonalcoholic and Alcoholic Liver. *Free Radical Biology and Medicine*, **43**, 869-882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.036>
- [212] Qian, L., Shen, J., Chuai, Y. et Cai, J. (2013) Hydrogen as a New Class of Radioprotective Agent. *International Journal of Biological Science*, **9**, 887-894. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.7220>
- [213] Ward, J.F. (1988) DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells : Identities, Mechanisms of Formation, and Reparability. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **35**, 95-125. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6603\(08\)60611-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6603(08)60611-X)
- [214] Fan, X. (2003) Ionizing Radiation Induces Formation of Malondialdehyde, Formaldehyde and Acetaldehyde from Carbohydrates and Organic Acid. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, **51**, 5946-5949. <http://dx.doi.org/10.1021/jf0344340>
- [215] Marnett, L.J. (2000) Oxyradicals and DNA Damage. *Carcinogenesis*, **21**, 361-370. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/21.3.361>
- [216] Qian, L., Cao, F., Cul, J., Huang, Y., Zhou, X., Liu, S. et Cai, J. (2010) Radioprotective Effect of Hydrogen in Cultured Cells and Mice. *Free Radical Research*, **44**, 275-282. <http://dx.doi.org/10.3109/10715760903468758>
- [217] Liu, C., Cui, J., Sun, Q. et Cai, J. (2010) Hydrogen Therapy May Be an Effective and Specific Novel Treatment for Acute Radiation Syndrome. *Medical Hypotheses*, **74**, 145-146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.07.017>
- [218] Chuai, Y., Gao, F., Li, B., Zhao, L., Qian, L., Cao, F., *et al.* (2012) Hydrogen-Rich Saline Attenuates Radiation- Perte de cellules germinales mâles induite chez les souris par la réduction des radicaux hydroxyles. *Biochemical Journal*, **442**, 49-56. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20111786>
- [219] Guo, Z., Zhou, B., Li, W., Sun, X. et Luo, D. (2012) Hydrogen-Rich Saline Protects against Ultraviolet B Radiation Injury in Rats. *Journal of Biomedical Research*, **26**, 365-371. <http://dx.doi.org/10.7555/JBR.26.20110037>
- [220] Mei, K., Zhao, S., Qian, L., Li, B., Ni, J. et Cai, J. (2013) L'hydrogène protège les rats de la dermatite causée par l'irradiation locale. *Journal of Dermatology Treatment*, **25**, 182-188. <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2012.762639>
- [221] Ignacio, R.M., Yoon, Y.-S., Sajo, M.E.J., Kim, C.-S., Kim, D.-H., Kim, S.-K., *et al.* (2013) The Balneotherapy Effect of Hydrogen Reduced Water on UVB-Mediated Skin Injury in Hairless Mice. *Molecular and Cellular Toxicology*, **9**, 15-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s13273-013-0003-6>

- [222] Huo, H.-M., Yang, S., Chen, L.-S., Lu, H.-J., Wang, A.-D. et Zhang, L.-Y. (2012) Hydrogen-Rich Saline Alleviation of the Oxidative Stress and Early-Phase Radiation-Induced Brain Injury in Rats. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, **32**, 485-487.
- [223] Yuan, L., Chen, X., Shen, J. et Cai, J. (2015) Administration d'une solution saline riche en hydrogène chez des souris ayant subi une transplantation de cellules souches hippocampiques allégéniques. *Medical Science Monitor*, **21**, 749-754. <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.891338>
- [224] Qian, L., Li, B., Cao, F., Huang, Y., Liu, S., Cai, J., *et al.* (2010) Hydrogen-Rich PBS Protects Cultured Human Cells from Ionizing Radiation-Induced Cellular Damage. *Nuclear Technology and Radiation Protection*, **25**, 23-29. <http://dx.doi.org/10.2298/NTRP1001023Q>
- [225] Dole, M., Wilson, F.R. et Fife, W.P. (1975) Hyperbaric Hydrogen Therapy : A Possible Treatment for Cancer. *Science*, **190**, 152-154. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1166304>
- [226] Roberts, B.J., Fife, W.P., Corbett, T.H. et Schabel Jr, F.M. (1978) Response of Five Established Solid Transplantable Mouse Tumors and One Mouse Leukemia to Hyperbaric Hydrogen. *Cancer Treatment Reports*, **62**, 1077-1099.
- [227] Kang, K.-M., Kang, Y.-N., Choi, I.-B., Gu, Y., Kawamura, T., Toyoda, Y. et Nakao, A. (2011) Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on the Quality of Life of Patients Treated with Radiotherapy for Liver Tumors. *Medical Gas Research*, **1**, Article 11. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-1-11>
- [228] Citrin, D., Cotrim, A.P., Hyodo, F., Baum, B.J., Krishna, M.C. et Mitchell, J.B. (2010) Radioprotectors and Mitigators of Radiation-Induced Normal Tissue Injury. *Oncologist*, **15**, 360-371. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S104>
- [229] Shin, M.H., Park, R., Nojima, H., Kim, H.-C., Kim, Y.K., *et al.* (2013) Atomic Hydrogen Surrounded by Water Molecules, H(H₂ O)_m, Modulates Basal and UV-Induced Gene Expression in Human Skin *in Vivo*. *PLoS ONE*, **8**, e61696. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061696>
- [230] Qian, L. et Shen, J. (2013) L'hydrogénéthérapie peut être un nouveau traitement efficace et spécifique de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **17**, 1059-1063. <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12081>
- [231] Barrett, A.J. et Ito, S. (2015) Le rôle de la transplantation de cellules souches pour la leucémie myélogène chronique au 21st siècle. *Blood*, **125**, 3230-3235. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-10-567784>
- [232] Scarci, F. et Mailland, F. (2014) Évaluations *in vitro* pour une nouvelle formulation topique anti-âge. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, **4**, 316-322. <http://dx.doi.org/10.4236/jcdsa.2014.45041>
- [233] Rinnerhaler, M., Bischof, J., Streubel, M.K., Trost, A. et Richter, K. (2015) Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*, **5**, 545-589. <http://dx.doi.org/10.3390/biom5020545>
- [234] Vedamurthy, M. (2006) Antiaging Therapies. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, **72**, 183-186. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.25776>
- [235] Kato, S., Saitoh, Y., Iwai, K. et Miwa, N. (2012) Hydrogen-Rich Electrolyzed Warm Water Represses Wrinkle Formation against UVA Ray Together with Type-1 Collagen Production and Oxidative Stress Dimishment in Fibroblasts and Cell-Injury Prevention in Keratinocytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, **106**, 24-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.09.006>
- [236] Tomofuji, T., Kawabata, Y., Kasuyama, K., Endo, Y., *et al.* (2014) Effets de l'eau riche en hydrogène sur les tissus périodontaux vieillissants chez le rat. *Scientific Reports*, **4**, 5534. <http://dx.doi.org/10.1038/srep05534>
- [237] Guo, S.X., Jin, Y.Y., Fang, Q., You, C.G., *et al.* (2015) Beneficial Effects of Hydrogen-Rich Saline on Early Burn-Progression des plaies chez les rats. *PLoS ONE*, **10**, e0124897. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124897>
- [238] Li, Q., Kato, S., Matsuoka, D., Tanaka, H. et Miwa, H. (2013) Apport d'eau hydrogénée par alimentation par tube pour les patients souffrant d'escarres et ses effets reconstituteurs sur les cellules cutanées humaines normales *in vitro*. *Recherche sur les gaz médicaux*, **3**, article 2.
- [239] Miesel, R., Drzejczak, P.J. et Kurpysz, M. (1993) Oxidative Stress during the Interaction of Gametes. *Biologie de Reproduction*, **49**, 918-923. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod49.5.918>
- [240] Lane, M., McPherson, N.O., Fullston, T., Spillane, M., Sandeman, L., Kang, W.X. et Zander-Fox, D.L. (2014) Oxidative Stress in Mouse Sperm Impairs Embryo Development, Fetal Growth and Alters Adiposity and Glucose Regulation in Female Offspring. *PLoS ONE*, **9**, e100832. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100832>
- [241] Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., Taketani, T., Matsuoka, A., Yamagata, Y., Shimamura, K., Morioka, H., Ishikawa, H., Reiter, R.J. et Sugino, N. (2008) Oxidative Stress Impairs Oocyte Quality and Melatonin Protects Oocytes from Free Radical Damage and Improves Fertilization Rate. *Journal of Pineal Research*, **44**, 280-287. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>
- [242] Armstrong, J.S., Rajasekaran, M., Chamulitrat, W., *et al.* (1999) Characterization of Reactive Oxygen Species Induced Effects on Human Spermatozoa Movement and Energy Metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, **26**, 869-880. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00275-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00275-5)

- [243] Gavrieliouk, D. et Aitken, R.J. (2015) Damage to Sperm DNA Mediated by Reactive Oxygen Species : Son impact sur la reproduction humaine et la trajectoire de santé de la progéniture. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **868**, 23-47. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-18881-2_2
- [244] Jiang, D., Wu, D., Zhang, Y., Xu, B., Sun, X. et Li, Z. (2012) Protective Effects of Hydrogen Rich Saline Solution on Experimental Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Journal of Urology*, **187**, 2249-2253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.029>
- [245] Oyeyipo, I.P., Raji, Y., Emikpe, B.O. et Bolarinwa, A.F. (2011) Effects of Nicotine on Sperm Characteristics and Fertility Profile in Adult Male Rats : A Possible Role of Cessation. *Journal of Reproduction and Infertility*, **12**, 201-207.
- [246] Vijayalaxmi, Reiter, R.J., Tan, D.X., Herman, T.S. et Thomas Jr, C.R. (2004) Melatonin as a Radioprotective Agent : A Review. *International Journal of Radiation, Oncology and Biological Physics*, **59**, 639-653. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.006>
- [247] Chuai, Y., Gao, F., Li, B., Zhao, L., Qian, L., Cao, F., Wang, L., Sun, X., Cui, J. et Cai, J. (2012) Hydrogen-Rich Saline Attenuates Radiation-Induced Male Germ Cell Loss in Mice through Reducing Hydroxyl Radicals. *Biochemical Journal*, **442**, 49-56. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20111786>
- [248] Matzuk, M.M. et Lamb, D.J. (2008) The Biology of Infertility : Research Advances and Clinical Challenges. *Nature Medicine*, **14**, 1197-1213. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.f.1895>
- [249] Ruiz-Pesini, E., Lapena, A.C., Diez-Sanchez, C., Perez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., Diaz, M., Urries, A., Montoro, L., Lopez-Perez, M.J. et Enriquez, J.A. (2000) Human mtDNA Haplogroups Associated with High or Reduced Spermatozoa Motility. *American Journal of Human Genetics*, **67**, 682-696. <http://dx.doi.org/10.1086/303040>
- [250] Gharagozloo, P. et Aitken, R.J. (2011) The Role of Sperm Oxidative Stress in Male Infertility and the Significance of Oral Antioxidant Therapy. *Human Reproduction*, **26**, 1628-1640. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der132>
- [251] El-Taieb, M.A., Herwig, R., Nada, E.A., Greilberger, J. et Marberger, M. (2009) Oxidative Stress and Epididymal Sperm Transport, Motility and Morphological Defects. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, **144**, S199-S203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.018>
- [252] Nakata, K., Yamashita, N., Noda, Y. et Ohsawa, I. (2015) Stimulation de la motilité des spermatozoïdes humains endommagés avec la molécule d'Hydrogène. *Recherche sur les gaz médicaux*, **5**, article 2.
- [253] Guerin, P., El Moutassim, S. et Menezo, Y. (2001) Oxidative Stress and Protection against Reactive Oxygen Species in the Pre-Implantation Embryo and Its Surroundings. *Human Reproduction Update*, **7**, 175-189. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/7.2.175>
- [254] Menezo, Y. et Guerin, P. (2005) Protection des gamètes et des embryons contre le stress oxydatif pendant la procréation médicalement assistée. *Bulletin de l'Académie de médecine nationale*, **189**, 715-726.
- [255] Guan, Z., Li, H.F., Guo, L.L. et Yang, X. (2015) Effets de la vitamine C, de la vitamine E et de l'hydrogène moléculaire sur la fonction placentaire dans les cellules trophoblastes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **292**, 337-342. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3647-8>
- [256] Mano, Y., Kotani, T., Ito, M., Nagai, T., Ichinohashi, Y., Yamada, K., Ohno, K., Kikkawa, F. et Toyokuni, S. (2014) Maternal Molecular Hydrogen Administration Ameliorates Rat Fetal Hippocampal Damage Caused by In Utero Ischemia-Reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine*, **69**, 324-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.037>
- [257] Saugstad, O.D. (2005) Oxidative Stress in the Newborn-A 30-Year Perspective. *Neonatology*, **88**, 228-236. <http://dx.doi.org/10.1159/000087586>
- [258] Matchett, G.A., Fathali, N., Hasegawa, Y., Jadhav, V., Ostrowski, R.P., Martin, R.D., Dorotta, I.R., Sun, X. et Zhang, J.H. (2009) Hydrogen Gas Is Ineffective in Moderate and Severe Neonatal Hypoxia-Ischemia Rat Models. *Brain Research*, **1259**, 90-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.066>
- [259] Olah, O., Toth-Szuzi, V., Temesvari, P., Bari, F. et Domoki, F. (2013) Delayed Neurovascular Dysfunction Is Alleviated by Hydrogen in Asphyxiated Newborn Pigs. *Neonatology*, **104**, 79-86. <http://dx.doi.org/10.1159/000348445>
- [260] Papile, L.-A., Burstein, J., Burstein, R. et Koffler, H. (1978) Incidence and Evolution of Subependymal and Intraventricular Hemorrhage : A Study of Infants with Birth Weights Less than 1,500 gm. *Journal of Pediatrics*, **92**, 529-534. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80282-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0)
- [261] Salafia, C.M., Miniour, V.K., Rosenkrantz, T.S., Pezzullo, J.C., Popek, E.J., Cusick, W. et Vintzileos, A.M. (1995) Maternal, Placental, and Neonatal Associations with Early Germinal Matrix/Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 32 Weeks' Gestation. *American Journal of Perinatology*, **12**, 429-436. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994514>
- [262] Zia, M.T., Csiszar, A., Labinskyy, N., Hu, F., Vinukonda, G., LaGamma, E.F., Ungvari, Z. et Ballabh, P. (2009) Oxidative-Nitrosative Stress in a Rabbit Pup Model of Germinal Matrix Hemorrhage Role of NAD (P) H Oxidase. *Stroke*, **40**, 2191-2198. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544759>
- [263] Lekic, T., Manaenko, A., Rolland, W., Fathali, N., Peterson, M., Tang, J. et Zhang, J.H. (2011) Protective Effect of Hydrogen Gas Therapy after Germinal Matrix Hemorrhage in Neonatal Rats. *Acta Neurochirurgica*, **111**, 237-241. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-0693-8_40

- [264] Holman, R.C., Stoll, B.J., Clarke, M.J. et Glass, R.I. (1997) The Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis Infant Mortality in the United States. *American Journal of Public Health*, **87**, 2026-2031. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.87.12.2026>
- [265] Sheng, Q., Lv, Z., Cai, W., Song, H., Qian, L. et Wang, X. (2013) Effets protecteurs de la solution saline riche en hydrogène sur l'entérocolite nécrosante chez les rats néonataux. *Journal of Pediatric Surgery*, **48**, 1697-1706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.038>
- [266] Serhan, C.N., Ward, P.A. et Gilroy, D.W. (2010) Fundamentals of Inflammation. Cambridge University Press, Cambridge. <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9781139195737>
- [267] Lei, Y., Wang, K., Deng, L., Chen, Y., Nice, E.C. et Huang, C. (2015) Redox Regulation of Inflammation : Old Elements, a New Story. *Medical Research Reviews*, **35**, 306-340. <http://dx.doi.org/10.1002/med.21330>
- [268] Maccarrone, M. et Brune, B. (2009) Redox Regulation in Acute and Chronic Inflammation. *Cell Death and Differentiation*, **16**, 1184-1186. <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2009.65>
- [269] Li, G.M., Ji, M.H., Sun, X.J., Zeng, Q.T., Tian, M., Fan, Y.X., Li, W.Y., Li, N. et Yang, J.J. (2013) Effects of Hydrogen-Rich Saline Treatment on Polymicrobial Sepsis. *Journal of Surgical Research*, **181**, 279-286. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.06.058>
- [270] Qian, L., Mei, K., Shen, J. et Cai, J. (2013) L'administration d'une solution saline riche en hydrogène protège les souris contre la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGVHD) mortelle. *Transplantation*, **95**, 658-662. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31827e6b23>
- [271] Rose, N.R. et Mackay, I.R. (2006) The Autoimmune Diseases. Elsevier Academic Press. [272] Mackay, I.R. et Rose, N.R. (2013) The Autoimmune Diseases. Elsevier Science.
- [273] Clair, E.W.S., Pisetsky, D.S. et Haynes, B.F. (2004) Rheumatoid Arthritis. Lippincott Williams & Wilkins.
- [274] Ishibashi, T. (2013) Molecular Hydrogen : Nouvelle thérapie antioxydante et anti-inflammatoire pour la polyarthrite rhumatoïde et les maladies connexes. *Current Pharmaceutical Design*, **19**, 6375-6381. <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990507>
- [275] Ishibashi, T., Sato, B., Rikitake, M., Seo, T., Kurokawa, R., Hara, Y., Naritomi, Y., Hara, H. et Nagao, T. (2012) La consommation d'eau contenant une forte concentration d'hydrogène moléculaire réduit le stress oxydatif et l'activité perturbatrice chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : An Open-Label Pilot Study. *Medical Gas Research*, **2**, Article 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-2-27>
- [276] Ishibashi, T., Sato, B., Shibata, S., Sakai, T., Hara, Y., Naritomi, Y., Koyanagi, S., Hara, H. et Nagao, T. (2014) Efficacité thérapeutique de l'hydrogène moléculaire perfusé dans une solution saline sur la polyarthrite rhumatoïde : Une étude pilote randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. *International Immunopharmacology*, **21**, 468-473. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.001>
- [277] Ishibashi, T., Ichikawa, M., Sato, B., Shibata, S., Hara, Y., Naritomi, Y., Okazaki, K., Nakashima, Y., Iwamoto, Y., Koyanagi, S., Hara, H. et Nagao, T. (2015) Improvement of Psoriasis-Associated Arthritis and Skin Lesions by Treatment with Molecular Hydrogen : A Report of Three Cases. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 2757-2764. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3707>
- [278] Itoh, T., Hamada, N., Terazawa, R., Ito, M., Ohno, K., Ichihara, M., Nozawa, Y. et Ito, M. (2011) Molecular Hydrogen Inhibits Lipopolysaccharide/Interferon Gamma-Induced Nitric Oxide Production through Modulation of Signal Transduction in Macrophages. *Biochemical Biophysical Research Communications*, **411**, 143-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.06.116>
- [279] Xu, Z., Zhou, J., Cai, J., Zhu, Z., Sun, X. et Jiang, C. (2012) Anti-Inflammation Effects of Hydrogen Saline in LPS Activated Macrophages and Carrageenan Induced Paw Oedema. *Journal of Inflammation (Londres)*, **9**, 2. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-9-2>
- [280] Spulber, S., Edoff, K., Hong, L., Morisawa, S., Shirahata, S. et Ceccatelli, S. (2012) Molecular Hydrogen Reduces LPS-Induced Neuroinflammation and Promotes Recovery from Sickness Behaviour in Mice. *PLoS ONE*, **7**, e42078. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042078>
- [281] Chen, H.G., Xie, K.L., Han, H.Z., Wang, W.N., Liu, D.Q., Wang, G.L. et Yu, Y.H. (2013) Heme Oxygenase-1 Mediates the Anti-Inflammatory Effect of Molecular Hydrogen in LPS-Stimulated RAW 264.7 Macrophages. *International Journal of Surgery*, **11**, 1060-1066. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2013.10.007>
- [282] Yu, Y., Wang, W.N., Han, H.Z., Xie, K.L., Wang, G.L. et Yu, Y.H. (2015) Protective Effects of Hydrogen-Rich Medium on Lipopolysaccharide-Induced Monocytic Adhesion and Vascular Endothelial Permeability through Regulation of Vascular Endothelial Cadherin. *Genetic and Molecular Research*, **14**, 6202-6212. <http://dx.doi.org/10.4238/2015.June.9.6>
- [283] Xie, K., Wang, W., Chen, H., Han, H., Liu, D., Wang, G. et Yu, Y. (2015) Hydrogen-Rich Medium Attenuated Lipopolysaccharide-Induced Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Vascular Endothelial Permeability via Rho-Proteine kinase à bobine spirale associée. *Shock*, **44**, 58-64. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000365>

- [284] He, J., Xiong, S., Zhang, J., Wang, J., Sun, A., Mei, X., Sun, X., Zhang, C. et Wang, Q. (2013) Effets protecteurs de la solution saline riche en hydrogène sur le modèle de rat de colite ulcéreuse. *Journal of Surgical Research*, **185**, 174-181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.047>
- [285] Zhang, J.Y., Wu, Q.F., Wan, Y., Song, S.D., Xu, J., Xu, X.S., Chang, H.L., Tai, M.H., Dong, Y.F. et Liu, C. (2014) Rôle protecteur de l'eau riche en hydrogène sur les lésions de la muqueuse gastrique induites par l'aspirine chez les rats. *World Journal of Gas-troenterology*, **20**, 1614-1622. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1614>
- [286] Zhang, J., Wu, Q., Song, S., Wan, Y., Zhang, R., Tai, M. et Liu, C. (2014) Effet de l'eau riche en hydrogène sur la péritonite aiguë de modèles de rat. *International Immunopharmacology*, **21**, 94-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.04.011>
- [287] Esrefoglu, M. (2012) Stress oxydatif et avantages des agents antioxydants dans l'hépatite aiguë et chronique. *Hepatitis Monthly*, **12**, 160-167. <http://dx.doi.org/10.5812/hepatmon.5090>
- [288] Xia, C., Liu, W., Zeng, D., Zhu, L., Sun, X. et Sun, X. (2013) Effet de l'eau riche en hydrogène sur le stress oxydatif, la fonction hépatique et la charge virale chez les patients atteints d'hépatite B chronique. *Clinical and Translational Science*, **6**, 372-375. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12076>
- [289] Zhang, D.Q., Feng, H. et Chen, W.C. (2013) Effets de la solution saline riche en hydrogène sur la pan-créatite aiguë induite par le taurocholate chez le rat. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID : 731932.
- [290] Ren, J.D., Ma, J., Hou, J., Xiao, W.J., Jin, W.H., Wu, J. et Fan, K.H. (2014) Hydrogen-Rich Saline Inhibit l'activation de l'inflammasome NLRP3 et atténue la pancréatite aiguë expérimentale chez la souris. *Médiateurs de l'inflammation*, **2014**, Article ID : 930894. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/930894>
- [291] Wang, X., Yu, P., Yang, Y., Liu, X., Jiang, J., Liu, D. et Xue, G. (2015) Hydrogen-Rich Saline Resuscitation Alleviates Inflammation Induced by Severe Burn with Delayed Resuscitation. *Burns*, **41**, 379-385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.07.012>
- [292] Liu, S.L., Liu, K., Sun, Q., Liu, W.W., Tao, H.Y. et Sun, X.J. (2011) Hydrogen Therapy May Be a Novel and Effective Treatment for COPD. *Frontiers in Pharmacology*, **2**, 19. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2011.00019>
- [293] Xiao, M., Zhu, T., Wang, T. et Wen, F.Q. (2013) Hydrogen-Rich Saline Reduces Airway Remodeling via Inactivation of NF-KappaB in a Murine Model of Asthma. *Revue européenne des sciences médicales et pharmacologiques*, **17**, 1033-1043.
- [294] Matsumoto, S., Ueda, T. et Kakizaki, H. (2013) Effet de la supplémentation en eau riche en hydrogène chez les patients atteints de cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. *Urology*, **81**, 226-230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2012.10.026>
- [295] Zhao, S., Yang, Y., Liu, W., Xuan, Z., Wu, S., Yu, S., Mei, K., Huang, Y., Zhang, P., Cai, J., Ni, J. et Zhao, Y. (2014) Effet protecteur de la solution saline riche en hydrogène contre le dysfonctionnement immunitaire induit par les radiations. *Journal of Cell and Molecular Medicine*, **18**, 938-946. <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12245>
- [296] Page, D.W. (2006) *Body Trauma : A Writer's Guide to Wounds and Injuries*. Vol. 978, n° 1-933042, Behler Publications.
- [297] Dohi, K., Kraemer, B.C., Erickson, M.A., McMillan, P.J., Kovac, A., Flachbartova, Z., Hansen, K.M., Shah, G.N., Sheibani, N., Salameh, T. et Banks, W.A. (2014) L'hydrogène moléculaire dans l'eau potable protège contre les changements neurodégénératifs induits par une lésion cérébrale traumatique. *PLoS ONE*, **9**, e108034. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108034>
- [298] Zhuang, Z., Sun, X.J., Zhang, X., Liu, H.D., You, W.C., Ma, C.Y., Zhu, L., Zhou, M.L. et Shi, J.X. (2013) Nuclear Factor-KappaB/Bcl-XL Pathway Is Involved in the Protective Effect of Hydrogen-Rich Saline on the Brain Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rabbits. *Journal of Neuroscience Research*, **91**, 1599-1608. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23281>
- [299] Hong, Y., Shao, A., Wang, J., Chen, S., Wu, H., McBride, D.W., Wu, Q., Sun, X. et Zhang, J. (2014) Neuroprotective Effect of Hydrogen-Rich Saline against Neurologic Damage and Apoptosis in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage : Rôle possible de la voie de signalisation Akt/GSK3beta. *PLoS ONE*, **9**, e96212. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096212>
- [300] Shao, A., Wu, H., Hong, Y., Tu, S., Sun, X., Wu, Q., Zhao, Q., Zhang, J. et Sheng, J. (2015) Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response : Implication possible de la voie NF-KappaB et du NLRP3 Inflammasome. *Molecular Neurobiology*, 1-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9242-y>
- [301] Sun, J.C., Xu, T., Zuo, Q., Wang, R.B., Qi, A.Q., Cao, W.L., Sun, A.J., Sun, X.J. et Xu, J. (2014) Hydrogen-Rich Saline favorise la survie des cellules ganglionnaires de la rétine dans un modèle d'écrasement du nerf optique chez le rat. *PLoS ONE*, **9**, e99299. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099299>
- [302] Zhai, Y., Zhou, X., Dai, Q., Fan, Y. et Huang, X. (2015) Hydrogen-Rich Saline Ameliorates Lung Injury Associated with Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis in Rats. *Experimental and Molecular Pathology*, **98**, 268-276. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.03.005>

- [303] Liu, W., Shan, L.P., Dong, X.S., Liu, X.W., Ma, T. et Liu, Z. (2013) La combinaison d'une réanimation liquidienne précoce et de l'inhalation d'Hydrogène atténue les lésions pulmonaires et intestinales. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 492-502. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.492>
- [304] Ning, Y., Shang, Y., Huang, H., Zhang, J., Dong, Y., Xu, W. et Li, Q. (2013) Atténuation de la production de mucus des voies respiratoires induite par la fumée de cigarette par une solution saline riche en hydrogène chez le rat. *PLoS ONE*, **8**, e83429. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083429>
- [305] Chen, X., Liu, Q., Wang, D., Feng, S., Zhao, Y., Shi, Y. et Liu, Q. (2015) Effets protecteurs de la solution saline riche en hydrogène sur les rats présentant des lésions dues à l'inhalation de fumée. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, **2015**, Article ID : 106836. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/106836>
- [306] Lucas, K. et Maes, M. (2013) Mécanismes moléculaires sous-tendant les symptômes induits par les imprimantes laser et les photocopieurs, notamment le syndrome de fatigue chronique et l'hyperréactivité des voies respiratoires : Traitement pharmacologique par la cannelle et l'hydrogène. *Neuroendocrinology Letters*, **34**, 723-737.
- [307] Li, F.Y., Zhu, S.X., Wang, Z.P., Wang, H., Zhao, Y. et Chen, G.P. (2013) La consommation d'eau riche en hydrogène protège contre la néphrotoxicité induite par le nitrilotriacétate de fer et les événements précoces de promotion des tumeurs chez les rats. *Food and Chemical Toxicology*, **61**, 248-254. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.004>
- [308] Xu, B., Zhang, Y.B., Li, Z.Z., Yang, M.W., Wang, S. et Jiang, D.P. (2013) Hydrogen-Rich Saline Ameliorates Renal Injury Induced by Unilateral Ureteral Obstruction in Rats. *International Immunopharmacology*, **17**, 447-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.06.033>
- [309] Xin, H.G., Zhang, B.B., Wu, Z.Q., Hang, X.F., Xu, W.S., Ni, W., Zhang, R.Q. et Miao, X.H. (2014) La consommation d'eau riche en hydrogène atténue les lésions rénales chez les rats spontanément hypertendus. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **392**, 117-124. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-014-2024-4>
- [310] Gu, H., Yang, M., Zhao, X., Zhao, B., Sun, X. et Gao, X. (2014) Le prétraitement avec une solution saline riche en hydrogène réduit les dommages causés par la rhabdomyolyse et la lésion rénale aiguë induites par le glycérol chez le rat. *Journal of Surgical Research*, **188**, 243-249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.12.007>
- [311] Guo, S.X., Fang, Q., You, C.G., Jin, Y.Y., Wang, X.G., Hu, X.L. et Han, C.M. (2015) Effets du Sa-line riche en hydrogène sur les lésions rénales aiguës précoces chez les rats gravement brûlés en supprimant l'apoptose et l'inflammation induites par le stress oxydatif. *Journal of Translational Medicine*, **13**, 183. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-015-0548-3>
- [312] Homma, K., Yoshida, T., Yamashita, M., Hayashida, K., Hayashi, M. et Hori, S. (2014) L'inhalation d'hydrogène gazeux est bénéfique pour la prévention de la lésion rénale aiguë induite par le contraste chez le rat. *Nephron Experimental Nephrology*, **128**, 116-122. <http://dx.doi.org/10.1159/000369068>
- [313] Shi, Q., Liao, K.S., Zhao, K.L., Wang, W.X., Zuo, T., Deng, W.H., Chen, C., Yu, J., Guo, W.Y., He, X.B., Abliz, A., Wang, P. et Zhao, L. (2015) Hydrogen-Rich Saline Attenuates Acute Renal Injury in Sodium Taurocholate-Induced Severe Acute Pancreatitis by Inhibiting ROS and NF-KappaB Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID : 685043. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/685043>
- [314] Eye Diseases Prevalence Research Group (2004) The Prevalence of Diabetic Retinopathy among Adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*, **122**, 552. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.122.4.552>
- [315] Xiao, X., Cai, J., Xu, J., Wang, R., Cai, J., Liu, Y., Xu, W., Sun, X. et Li, R. (2012) Effets protecteurs du sérum physiologique sur la rétinopathie diabétique dans un modèle de rat diabétique induit par la streptozotocine. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **28**, 76-82. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2010.0129>
- [316] Tian, L., Zhang, L., Xia, F., An, J., Sugita, Y. et Zhang, Z. (2013) Hydrogen-Rich Saline Ameliorates the Retina against Light-Induced Damage in Rats. *Medical Gas Research*, **3**, Article 19. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-3-19>
- [317] Zhang, J.Y., Song, S.D., Pang, Q., Zhang, R.Y., Wan, Y., Yuan, D.W., Wu, Q.F. et Liu, C. (2015) Hydrogen-Rich Water Protects against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 4195- 4209. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4195>
- [318] Ren, J., Luo, Z., Tian, F., Wang, Q., Li, K. et Wang, C. (2012) Hydrogen-Rich Saline Reduces the Oxidative Stress and Relieves the Severity of Trauma-Induced Acute Pancreatitis in Rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **72**, 1555-1561. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31824a7913>
- [319] Xie, Q., Li, X.X., Zhang, P., Li, J.C., Cheng, Y., Feng, Y.L., Huang, B.S., Zhuo, Y.F. et Xu, G.H. (2014) L'hydrogène gazeux protège contre les lésions myocardiques induites par la privation de sérum et de glucose dans les cellules H9c2 par l'activation de la voie de signalisation NFE2 Related Factor 2/Heme Oxygenase 1. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 1143-1149.
- [320] Steinbacher, P. et Eckl, P. (2015) Impact of Oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. *Biomolecules*, **5**, 356-377. <http://dx.doi.org/10.3390/biom5020356>
- [321] Niess, A.M. et Simon, P. (2007) Response and Adaptation of Skeletal Muscle to Exercise-The Role of Reactive Oxygen Species. *Frontiers in Bioscience*, **12**, 4826-4838. <http://dx.doi.org/10.2741/2431>

- [322] Huang, T., Wang, W., Tu, C., Yang, Z., Bramwell, D. et Sun, X. (2015) Hydrogen-Rich Saline Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury in Skeletal Muscle. *Journal of Surgical Research*, **194**, 471-480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.12.016>
- [323] Tsubone, H., Hanafusa, M., Endo, M., Manabe, N., *et al.* (2013) Effect of Treadmill Exercise and Hydrogen-Rich Water Intake on Serum Oxidative and Anti-Oxidative Metabolites in Serum of Thoroughbred Horses. *Journal of Equine Science*, **24**, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1294/jes.24.1>
- [324] Ostojic, S.M., Vukomanovic, B., Calleja-Gonzalez, J. et Hoffman, J.R. (2014) Efficacité de l'Hydrogène oral et topique pour les blessures des tissus mous liées au sport. *Postgraduate Medicine*, **126**, 187-195. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2813>
- [325] Aoki, K., Nakao, A., Adachi, T., *et al.* (2012) Pilot Study : Effects of Drinking Hydrogen-Rich Water on Muscle Fatigue Caused by Acute Exercise in Elite Athletes. *Medical Gas Research*, **2**, article 12. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-2-12>
- [326] Ge, Y., Wu, F., Sun, X., Xiang, Z., Yang, L., Huang, S., Lu, Z., Sun, Y. et Yu, W.-F. (2014) La perfusion intrathécale de solution saline normale riche en hydrogène atténue la douleur neuropathique via l'inhibition de l'activation des astrocytes et de la microglie spinale chez le rat. *PLoS ONE*, **9**, e97436. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097436>
- [327] Kawaguchi, M., Satoh, Y., Otsubo, Y. et Kazama, T. (2014) L'hydrogène moléculaire atténue la douleur neuropathique chez la souris. *PLoS ONE*, **9**, e100352. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100352>
- [328] Zhang, L., Shu, R., Wang, H., Yu, Y., Wang, C., Yang, M. et Wang, G. (2014) Hydrogen-Rich Saline Prevents Remifentanyl-Induced Hyperalgesia and Inhibits MnSOD Nitration via Regulation of NR2B-Containing NMDA Receptor in Rats. *Neuroscience*, **280**, 171-180. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.024>
- [329] Wang, C., Li, Y., Wang, H., Xie, K., Shu, R., Zhang, L., Hu, N., Yu, Y. et Wang, G. (2015) L'inhibition du DOR prévient l'hyperalgésie postopératoire induite par le rémifentanyl en régulant le trafic et la fonction des récepteurs NMDA spinale *in Vivo* et *in Vitro*. *Brain Research Bulletin*, **110**, 30-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.12.001>
- [330] Shen, M., He, J., Cai, J., Sun, Q. et Huo, Z. (2010) Hydrogen as a Novel and Effective Treatment of Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Medical Hypotheses*, **75**, 235-237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.02.029>
- [331] Yu, Y.P., Li, Z.G., Wang, D.Z., Zhan, X. et Shao, J.H. (2011) Hydrogen Sulfide as an Effective and Specific Novel Therapy for Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **404**, 6-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.113>
- [332] Sun, Q., Cai, J., Zhou, J., Zhang, J.H., Zhang, W. et Sun, X.J. (2011) Hydrogen-Rich Saline Reduces Delayed Neurological Sequelae in Experimental Carbon Monoxide Toxicity. *Critical Care Medicine*, **39**, 765-769. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206bf44>
- [333] Shen, M.-H., Cai, J.-M., Sun, Q., Zhang, D.-W., Zheng, L.H., He, J. et Sun, X.J. (2013) Neuroprotective Effect of Hydrogen-Rich Saline in Acute Carbon Monoxide Poisoning. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, **19**, 361-363. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12094>
- [334] Du, Z., Jia, H., Liu, J., Zhao, X., Wang, Y. et Sun, X. (2014) Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline in Uncontrolled Hemorrhagic Shock. *Médecine expérimentale et thérapeutique*, **7**, 1253-1258.
- [335] Du, Z., Jia, H., Liu, J., Zhao, X. et Xu, W. (2015) Effets de trois liquides riches en hydrogène sur le choc hémorragique chez le rat. *Journal of Surgical Research*, **193**, 377-382. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.06.051>
- [336] Bien, A., Seidenbecher, C.I., Bockers, T.M., Sabel, B.A. et Kreutz, M.R. (1999) Apoptotic versus Necrotic Characteristics of Retinal Ganglion Cell Death after Partial Optic Nerve Injury. *Journal of Neurotrauma*, **16**, 153-163. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1999.16.153>
- [337] Organisciak, D.T. et Vaughan, D.K. (2010) Retinal Light Damage : Mechanisms and Protection. *Progress in Retinal and Eye Research*, **29**, 113-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.11.004>
- [338] Ghanizadeh, A. et Berk, M. (2013) Molecular Hydrogen : Un aperçu de ses effets neurobiologiques et de son potentiel thérapeutique pour le trouble bipolaire et la schizophrénie. *Medical Gas Research*, **3**, Article 11. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-9912-3-11>

Abréviations

8-OHdG-8-hydroxydeoxyguanosine ; AKI-Lésion rénale aiguë ; ALI-Lésion pulmonaire aiguë ; BAP-Potentiel antioxydant biologique ; CO-Monoxyde de carbone ; DMD-Dystrophie musculaire de Duchenne ; ERG-Electrorétinographie ; GMH-Matrice germinale ; GvHD-Maladie du greffon contre l'hôte ; H-Hydrogène ; HDL-Lipoprotéine de haute densité ; HO-1-Hème oxygénase-1 ; IC/PBS : cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse ; I/R : ischémie-reperfusion ;

LDL-Lipoprotéine de basse densité ; MDA-Malondialdéhyde ; MetSyn-Syndrome métabolique ; mKATP-Canal ATP-potassium ; MM-Mitochondrial myopathies ; NEC-Entérocolite nécrosante ; Nrf2-Facteur nucléaire lié au p45 des érythroïdes 2 ; mPTP-Pore de perméabilité mitochondrial ; mKATP-Canal ATP-potassium ; MMP-Métalloprotéinase matricielle ; mPTP-Ouverture du pore mitochondrial ; MPO-Myeloperoxydase ; NMDA-N-méthyl-D-aspartate ; NO-oxyde nitrique ; PD-maladie de Parkinson ; PM/DM-Polymyosite/dermatomyosite ; QOL-Qualité de vie ; PR-Polyarthrite rhumatoïde ; RNS-Espèces azotées réactives ; ROS-Espèces oxygénées réactives ; SOD-Superoxyde dismutase ; T2DM-Diabète de type 2 ; TBI-Lésion cérébrale traumatique ; TUNEL-Deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick and labeling.