

STRESS OXYDANT ET VIEILLISSEMENT

Jean-max Hubac

Biologiste médical

Association Monégasque de médecine anti-âge

Introduction

Depuis quelques années, un nouveau concept a envahi pratiquement tous les domaines du monde médical : celui du Stress oxydant (SO) alias Stress oxydatif, c'est-à-dire une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux libres toxiques, situation impliquée dans la plus part des maladies et dans le processus du vieillissement. Qu'en est-il exactement ?

I/ Les radicaux libres

a/définition : Les radicaux libres sont des atomes ou molécules dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'un électron célibataire rendant cette espèce chimique, très instable et très réactive (oxydante).

b/origine : En condition physiologique, l'oxygène, élément indispensable à la vie produit en permanence au niveau de la mitochondrie, dans le processus de respiration mitochondriale, des espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

Le dioxygène (O₂) est capable de capter un électron pour donner le radical libre superoxyde O₂⁻ modérément actif, mais qui est transformé par une enzyme, la Superoxyde dismutase (SOD) en eau oxygénée (H₂O₂). En présence de métaux (fer, cuivre, en particulier) H₂O₂ est transformée en radical hydroxyle OH[°] par la réaction de Fenton. Ce dernier est très réactif et va oxyder très rapidement les molécules voisines, formant d'autres radicaux libres.

D'autre part le radical libre, monoxyde d'azote (NO) peut réagir avec le radical superoxyde pour donner le radical peroxydinitrite, qui n'est pas un radical libre mais qui est extrêmement réactif et toxique. Les radicaux libres et les autres éléments impliqués (H₂O₂, oxygène singulet, peroxydinitrite) sont appelés Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO).

c/conséquences physiologiques de l'action des ERO

1 /rôle physiologique bénéfique :

Survient quand les ERO sont produites en faible quantité. Elles interviennent dans :

- la régulation de l'apoptose (suicide programmée des cellules malades)
- la phagocytose des bactéries
- les cascades de signalisation, la transmission de signaux
- la régulation de la dilatation capillaire
- la modulation des gènes codant les enzymes anti-oxydantes
- la fécondation (Les spermatozoïdes sécrètent des ERO pour percer la paroi de l'ovule)

2/effet toxique

Survient quand elles sont produites en excès :

Cassure et mutations de l'ADN, oxydation des sucres, peroxydation des lipides.
Nous ferons une relation détaillée un peu plus loin.

II/ Défenses antioxydantes

La production des ERO est régulée par notre organisme qui a développé des défenses antioxydantes :

a/ enzymes :

- Les superoxyde dismutases (SOD) à cuivre/zinc (cytosol) ou à manganèse (mitochondrie) assurent l'élimination de l'anion superoxyde
- La glutathion peroxydase à sélénium neutralise les peroxydes

NB : Les ERO elles-mêmes sont responsables de l'induction des gènes codant les enzymes antioxydantes

b/ vitamines :

- vitamine A piègeuse d'ERO
- vitamine C piègeuse d'ERO et régénératrice de la vitamine E oxydée
- vitamine E qui empêche la propagation de la peroxydation lipidique
- caroténoïdes de l'alimentation piègent les radicaux libres en captant l'électron célibataire
- polyphénols, piègeurs d'ERO et chélateurs de fer et de cuivre

c/ autres antioxydants de petite taille :

- Glutathion qui a un rôle important à divers niveaux
- Acide urique, bilirubine

d/ protéines transporteuses du fer et du cuivre :

- transferrine
- ferritine
- céruloplasmine
- e/ oligo-éléments :
- zinc
- sélénium
- cuivre (sans excès)

III :Stress oxydant (SO)

a/ définition :

Déséquilibre de la balance entre antioxydants et prooxydants en faveur de ces derniers, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite de surproduction de radicaux libres, les capacités d'adaptation habituelles et génétiques étant dépassées.

b/ facteurs favorisant un SO

1/ déficit en antioxydants :

- alimentation déséquilibrée, pauvre en fruits et légumes
- anomalie génétique des enzymes anti-oxydantes

2/ hyperproduction d'ERO

Peut se produire dans les situations suivantes :

- inflammations, choc septique
- exposition prolongée au soleil, aux radiations, à la pollution
- contact avec des agents cancérigènes (amiante, silice)
- tabagisme
- consommation excessive d'alcool
- pratique intensive sportive mal gérée
- ischémie/reperfusion suivant les thromboses
- vieillesse
- intoxication aux métaux lourds
- excès de cuivre, de fer libre
- traitements anticancéreux, puvathérapie
- pathologies : Parkinson, Alzheimer, Sclérose latérale amyotrophique, cancer, diabète, insuffisance rénale, mucoviscidose, infarctus du myocarde, BPCO, SIDA où le SO induit serait un élément majeur de la disparition des lymphocytes CD4

c/ conséquences physiopathologiques

- apoptose des cellules saines
- cassures et mutation de l'ADN (parmi les bases qui composent l'ADN la guanine est particulièrement sensible à l'oxydation)
- activation de gènes codant pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires
- oxydation des sucres :
 - *protéoglycanes du cartilage
 - *oxydation du glucose lui-même, ce qui chez le diabétique contribue à la fragilisation de leur paroi vasculaire et de leur rétine
- oxydation des protéines allant jusqu'à la carbonylation et leur dénaturation
- péroxydation lipidique :
 - *principalement les acides gras polyinsaturés membranaires sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle. Il s'ensuit une réaction en chaîne (qui peut être stoppée par la vitamine E) qui modifie la fluidité de la membrane et le fonctionnement de nombreux récepteurs.
 - *l'attaque des lipides circulants aboutit à la formation de LDL oxydés qui formeront la partie lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardio-vasculaires.

IV/ Pathologies associées au SO

a/ Le SO est une des principales causes de plusieurs maladies :

- cancer
- cataracte
- sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- syndrome de détresse respiratoire aigüe
- œdème pulmonaire
- Vieillesse accélérée (avec l'âge les défenses anti-oxydantes diminuent et la production mitochondriale de radicaux augmente)

b/ Le SO, facteur potentialisant l'apparition de maladies multifactorielles :

- diabète
- maladie d'Alzheimer
- rhumatismes
- maladies cardio-vasculaires

c/ maladies dues directement à des anomalies d'un gène antioxydant :

-formes familiales de SLA

-dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Ce sont des mutations des gènes de la SOD qui sont en cause

V/ Lutte contre le SO

a/ Prévention nutritionnelle alimentaire :

Privilégier fruits et légumes (Notion des 5 fruits et légumes par jour) qui contiennent les vitamines, les oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium, manganèse), mais aussi 600 sortes de caroténoïdes, 4 000 polyphénols et flavonoïdes (choux, thé, vin, céréales, fruits)

b/ Apports d'antioxydants non alimentaires :

-produits naturels extraits de plante (quercétine, resvératrol, curcumine), d'animaux terrestres ou marins, voire de bactéries (Desferrioxamine extraite de *Nocardia*)

-produits de synthèse imitant les enzymes anti-oxydantes (SOD-like, peroxydase-like), chélatant le fer ou piégeant les radicaux (comme la N-acétyl cystéine utilisée dans les encombrements bronchiques en tant que fluidifiant).

-mélange d'antioxydants qui peuvent comprendre :

Vitamines C, E, caroténoïdes, zinc, sélénium, manganèse, Q10, lutéine, zéaxanthine, lycopène, flavonoïdes, et la liste est loin d'être close.

Dans tous les cas, l'apport d'antioxydants devra se faire dans la limite des apports recommandés et en privilégiant un apport simultané d'un ensemble d'antioxydants, en ayant à l'esprit que pris en excès, les antioxydants deviennent prooxydants.

VI/ Evaluation du SO

Connaitre son statut de Stress Oxydant est utile en terme de prévention des maladies induites ou aggravées par le SO et permet un rééquilibrage par les antioxydants alimentaires ou pharmacologiques. La détection directe des radicaux libres est impossible (ils sont extrêmement instables).

Le bilan portera sur :

a/ les antioxydants enzymatiques :

SOD, Glutathion peroxydase

b/ les antioxydants de faible poids moléculaire :

caroténoïdes (vitamine A, bêta-carotène, lycopène)

vitamine C, vitamine E (dont le gamma tocophérol), coenzyme Q10, acide urique, glutathion.

c/ les oligo-éléments :

Sélénium, cuivre, zinc

d/ les marqueurs biologiques du SO :

1/ marqueurs de peroxydation lipidique : TBARs, MDA, LDL oxydés, anticorps anti LDL oxydés

2/ marqueurs de l'oxydation protéique : groupements carbonyles (augmentent en cas de SO), protéines thiol (diminuent en cas de SO)

3/ marqueurs de l'oxydation de l'ADN : 8hydroxy 2 deoxyguanosine

4/ étude du Glutathion dont la baisse est un marqueur du SO et permet d'objectiver l'importance du SO

e/ autres marqueurs :

-Homocystéine qui génère des ERO pouvant oxyder les LDL

-Evaluation du statut en acide gras avec rapport oméga 6/oméga 3

-statut en fer : fer libre, ferritine

-Myéloperoxydase : témoin indirect d'une activation des polynucléaires neutrophiles et de la production d'ERO

VII/ Stress oxydant et vieillissement

De nombreuses théories , parfois contradictoires sont proposées pour rendre compte des mécanismes du vieillissement, perçus par certains comme le résultat d'un programme inéluctable, par d'autres comme le fruit d'une suite d'agressions qui pourraient être évitées ou soignées.

L'hypothèse radicalaire du vieillissement met au premier plan l'accumulation d'agressions oxydantes provoquées par les radicaux libres.

La conséquence de ces agressions sont l'apparition de mutations, la carbonylation des protéines, leur dénaturation et agrégation, l'oxydation lipidique, et l'augmentation des produits de glycation avancée.

*Arguments militant en faveur de cette théorie radicalaire :

-on observe avec l'âge : élévation des marqueurs biologiques du SO (8hydroxy 2 déoxyguanosine, MDA), carbonylation des protéines, augmentation des

produits de glycation avancée se traduisant par un état prédiabétique ou diabétique.

-prolongation de la durée de vie par la restriction calorique (moins de métabolisme basal, et donc moins de consommation d'oxygène)

*Argument en défaveur :

L'effet bénéfique des antioxydants sur le vieillissement n'est pas vérifié lors de certains essais cliniques, mais les doses utilisées n'étaient peut-être pas optimales

NB : La théorie du vieillissement programmé par la diminution de la taille des télomères n'est pas en contradiction avec la théorie radicalaire : le SO amplifie l'altération des télomères

Conclusion

Il est actuellement bien admis que les ERO provoquent des dommages cellulaires importants. Le stress oxydant qui en résulte est impliqué dans le processus du vieillissement et le développement de maladies associées au vieillissement (athérosclérose, cancer, maladies neuro-dégénératives).

Le diagnostic du SO et sa thérapie pourraient révolutionner la médecine de demain.