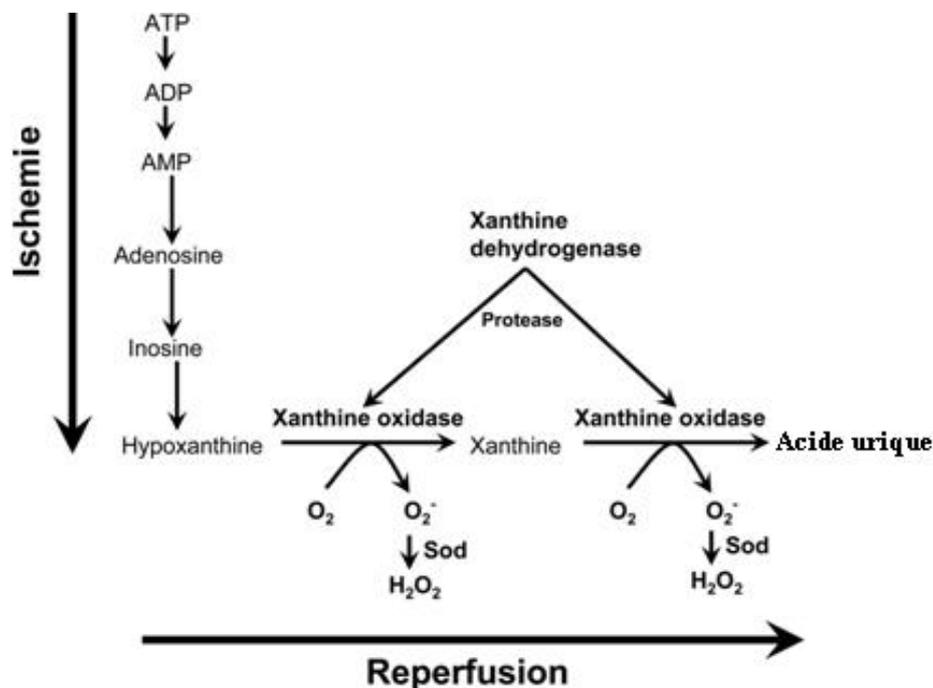


## II Les pathologies liées au stress oxydant

L'excès de radicaux libres non neutralisés par les systèmes antioxydants est très dommageable pour les macromolécules essentielles, entraînant des anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines ou de lipofuscine dans les tissus, prolifération ou mort cellulaire. Les effets cellulaires des ERO ont permis de postuler l'hypothèse que le stress oxydant est un agent causal de plusieurs pathologies, ainsi il est possible de prévenir ces dernières en favorisant les mécanismes antioxydants.

### II.1 Ischémie reperfusion

Plusieurs mécanismes ont été évoqués dans la genèse des ERO au cours de la reperfusion, les sources de production radicalaire pouvant être membranaires, intracellulaires ou extracellulaires. Une des causes de la production d'espèces radicalaires lors de la reperfusion serait liée à l'activité de la xanthine oxydase qui serait responsable de l'apparition de lésions post-ischémiques. Selon cette hypothèse, l'hypoxanthine, substrat de la XOR, s'accumulerait au cours de l'ischémie suite à la dégradation de l'ATP (au même temps, la XDH est convertie en XO par une protéinase calcium dépendante. Avec la réoxygénation (reperfusion), la XO utilise l'hypoxanthine accumulée pour réduire l' $O_2$  en  $O_2^-$  et  $H_2O_2$ , provoquant ainsi des lésions tissulaires (Figure 1).



**Figure 1:** Mécanisme de génération des ERO par la XOR lors durant l'ischémie-reperfusion

## II.2 L'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions cellulaires causées par les différents agents: physiques, chimiques ou microbiens. Elle présente des mécanismes communs quel que soit son étiologie et a pour but d'inactiver ou détruire les agents pathogènes, et puis réparer ses effets. Cependant un excès de réactivité dans les tissus provoque une transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique. L'un des phénomènes caractéristiques de l'inflammation est le recrutement de cellules phagocytaires par des substances chimiotactiques diffusant à partir du foyer inflammatoire, par exemple, des peptides d'origine bactérienne (fmlp) ou provenant du clivage de protéines sériques (composant C5a du complément, fragments de fibrine) ou tissulaires (fragments du collagène, d'élastine ou de fibronectine).

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent la formation d'ERO:  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  et  $OH^-$ . Ces espèces produites par les leucocytes et par d'autres sources contribuent à la pathogenèse complexe de différentes maladies associées à l'inflammation. L'activation de l'oxyde nitrique synthétase inductible (NOSi) au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le  $ONOO^-$  issu de la réaction spontanée entre le  $O_2^-$  et le  $NO$  émerge comme un mécanisme important d'induction de lésions tissulaires dans de nombreuses pathologies comme l'inflammation. Ces molécules provoquent des lésions au niveau du tissu environnant par oxydation directe des lipides provoquant ainsi une destruction membranaire. Le  $ONOO^-$  active la matrice métallo-protéique (collagénase) et produit des molécules chimiotactiques qui attirent les neutrophiles vers le site de l'infection, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire et causant des dommages observés dans de variables réactions arthritiques.

Les ERO peuvent activer l'expression des gènes impliqués dans la réaction inflammatoire à travers l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B. En réponse à un stress oxydant, le complexe kinase est activé et phosphoryle le I $\kappa$ B au niveau de la serine 32 et 36, ce qui mène à son ubiquitination au niveau de la lysine 21 et 22. La sous unité I $\kappa$ B sera ainsi dégradé par le protéasome 26S. La dégradation de la sous unité inhibitrice I $\kappa$ B, permet la libération du complexe p50/p65 permettant sa translocation du cytoplasme vers le noyau.

Le facteur p50/p65 se lie à la séquence consensus (5'-GGGACTTTC-3') et module l'expression des gènes pro-inflammatoires, comme TNF $\alpha$ , iNOS et COX-2 (Figure 3).

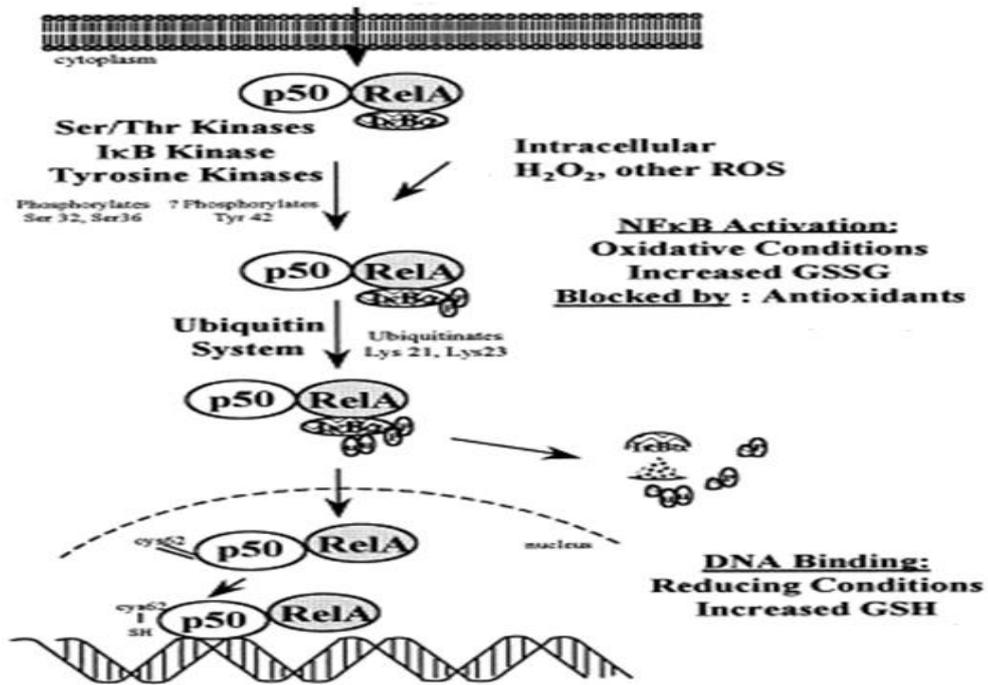


Figure 2: Les ERO comme médiateurs de la réaction inflammatoire (Beaudeau et al., 2006).

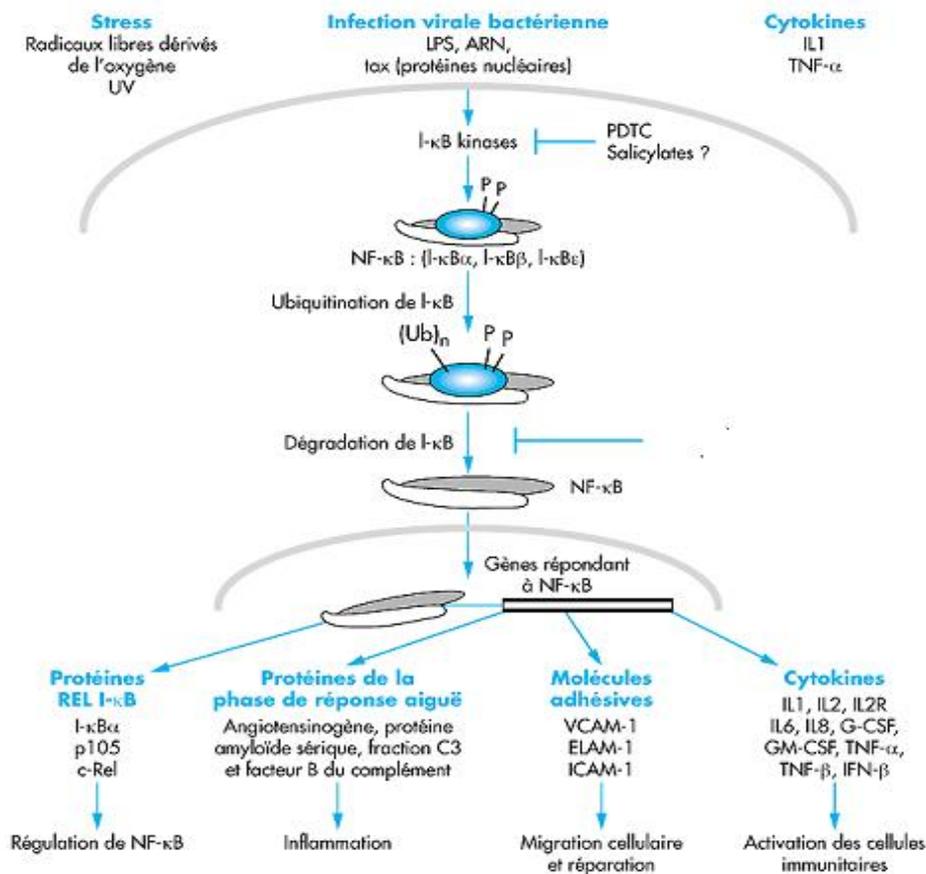
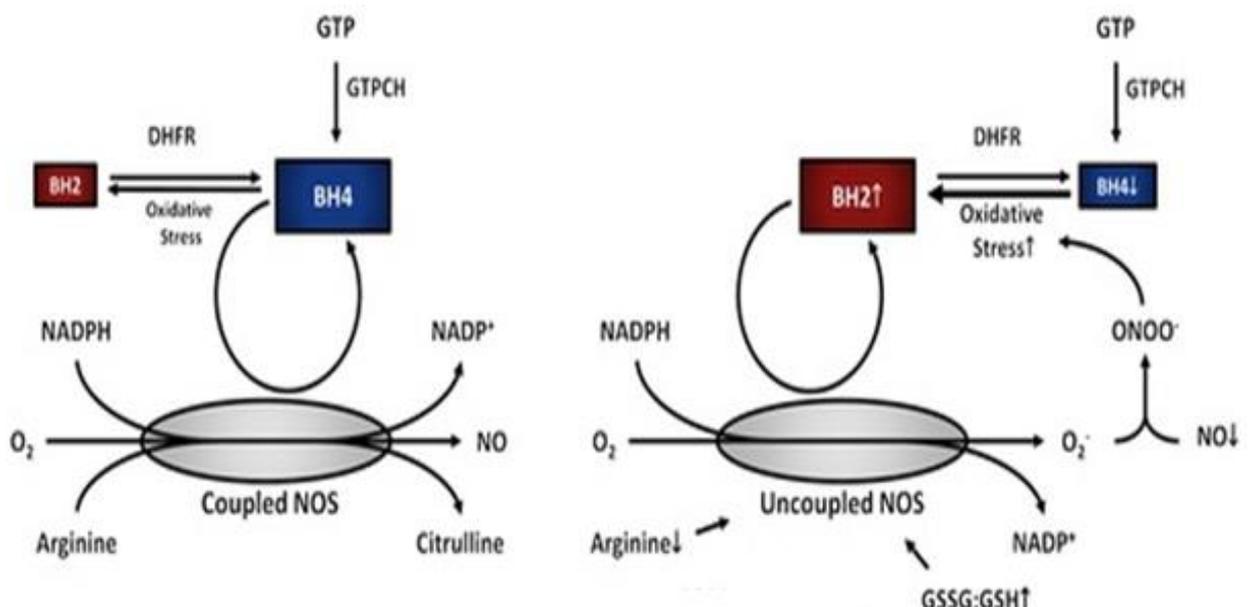


Figure 3: Les différents médiateurs pro-inflammatoires activés par le facteur NF-κB .

### II.3. Les maladies cardiovasculaires

Plusieurs études ont rapporté la présence accrue de radicaux libres ou de leurs produits d'oxydation dans les pathologies du système cardiovasculaire. Au niveau vasculaire, les ERO contribuent à la dysfonction endothéliale, à la genèse et au maintien de l'hypertension par plusieurs mécanismes:

- Favoriser les mécanismes vasoconstricteurs en facilitant la mobilisation du calcium intracellulaire
- Inactivation du NO : l'inactivation du NO par les ERO contrecarre ses effets vasodilatateurs, anti-athérogène, anti-inflammatoire et anti-prolifératif.
- L'effet vasoconstricteur des ERO peut être attribué au fait qu'ils inactivent le NO en s'y liant ou encore par la production de  $H_2O_2$ . Le NO réagit avec  $O_2^-$  pour former le  $ONOO^-$  qui peut à son tour conduire à la formation d'acide peroxynitrique dont les produits de clivage sont parmi les espèces d'oxygène les plus réactives connues. Il a été avancé que les peroxynitrites induisaient des dommages oxydatifs à l'ADN, aux lipides et aux protéines des cellules vasculaires contribuant tous au dommages cellulaires.
- Déplétion du cofacteur  $BH_4$ , le peroxynitrique peut oxyder le substrat  $BH_4$  formant ainsi une molécule inactive ( $BH_2$ ). L'absence du  $BH_4$  va entraîner le «découplage» de la NOS. Une fois découplée la NOS forme du  $O_2^-$  responsable de l'amplification du stress oxydant
- Synthèse d'isoprostane- $F_2$  via la peroxydation de l'acide arachidonique.
- Modifications oxydatives des lipoprotéines (LDL).



**Figure 4:** Dysfonction endothéliale induite par la modulation de la eNOS.

Il semble donc important de tester l'effet thérapeutique des molécules antioxydantes naturelles ou de synthèse qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives avant l'apparition de mécanismes induits irréversibles. Les antioxydants doivent agir à des doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions cellulaires. Il est acquis que les antioxydants synthétiques peuvent avoir des conséquences graves sur la santé humaine. La meilleure source d'antioxydants se trouve dans l'alimentation. Une grande partie des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoire comme les vitamines, les caroténoïdes et les polyphénols. Il nous a semblé donc intéressant d'inscrire ce travail dans ce contexte de recherche. Ainsi, nous parlerons du système antioxydant et nous exposerons quelques mécanismes d'action des métabolites secondaires pour la prévention et le traitement de pathologies liées au stress oxydant.