



جامعة باجي مختار – عنابة

Stress Oxydant et Vieillesse



LABORATOIRE DE
TOXICOLOGIE CELLULAIRE

Pr. Mohammed-Réda DJEBAR
Laboratoire de Toxicologie Cellulaire,

Centre de Recherche, RDC, Bl. G, U. Annaba celltoxlab@gmail.com.



Définition du vieillissement

Deux hypothèses principales s'opposent ou se complètent :

1. Un conflit permanent (déséquilibre) entre les processus de réparation et de destruction: (**Arguments les + nombreux**).

Exemple: Le syndrome de Werner (syndrome de vieillissement prématuré) = Un déficit génétique en hélicase, (enzyme de réparation de l'ADN) → Preuve que sans les processus de réparation, nous vieillirions bien plus rapidement.

2. Un processus biologique génétiquement programmé: Dans ce cas, le vieillissement n'est pas seulement un processus auquel les cellules et les organismes sont soumis passivement, mais un processus actif dans lequel ils s'engagent « volontairement », en obéissant à des programmes génétiques spécifiques liés à la vie elle-même.

DIVERS ASPECTS BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT

- Perte de la complexité des structures cellulaires (par exemple, diminution de la surface villositaire totale: villosités intestinales moins profondes, moins différenciées, avec des entérocytes moins hauts et un axe plus épais.)
 - Accumulations de déchets indésirables (par exemple, plaques séniles cérébrales de la maladie d'Alzheimer: accumulation de substance amyloïde dans le cerveau (bien que leur abondance soit caractéristique de la maladie d'Alzheimer, elles font partie des signes du vieillissement normal).
 - Perte des fonctions d'un organisme ou d'une cellule (fonctions de reproduction, hormones: disparition progressive des sécrétions hormonales sexuelles caractéristique de la ménopause est une forme de perte liée à l'âge des fonctions de cellules spécialisées.)
- Perte de substance extracellulaire (par exemple dans l'ostéoporose: la densité minérale osseuse diminue progressivement : l'ostéoporose sénile est caractérisée par une détérioration et une raréfaction de la substance extracellulaire osseuse).
 - Perte du capital de cellules (par exemple, insuffisance cardiaque)

VIEILLISSEMENT PROGRAMMÉ : LA SÉNESCENCE CELLULAIRE

La sénescence répllicative = Modifications des cellules à mesure qu'elles se divisent. Exp. Raccourcissement des télomères.

Les télomères = milliers de répétitions du motif TTAGGG, ils sont dépourvus d'information génétique propre, mais permettent aux enzymes de réplication de faire la différence entre une extrémité de chromosome sain et un chromosome lésé.

Au fil des divisions cellulaires → les télomères raccourcissent.

Ce processus est pour la cellule une sorte de « compteur » des divisions cellulaires. Quand les télomères atteignent une longueur critique, la cellule ne peut plus se diviser et devient la cible des processus d'apoptose. Il est clairement établi que le raccourcissement des télomères est le principal mécanisme cellulaire de prévention des cancers.

Processus accéléré par le stress oxydatif.

LE VIEILLISSEMENT = ACCUMULATION DE LÉSIONS OXYDATIVES

Les lésions dues au stress oxydatif peuvent résulter de multiples mécanismes :

1. Erreurs de réplication de l'ADN,
2. Anomalies de la structure tertiaire ou quaternaire des protéines,
3. Altérations de la glycosylation,

NB. Un des plus importants, des plus étudiés et des mieux étayés par les travaux scientifiques est celui qui fait intervenir les ROS.

Les ROS → lésions sur de multiples cibles de la cellule et de la matrice extracellulaire.

-ADN (mutations de l'ADN nucléaire ou mitochondrial, raccourcissement des télomères),

- Les protéines (notamment formation d'agrégats amyloïdes non dégradables) et les glycoprotéines,

Les lipides et les glucides.

Un biologiste des radiations, Harman, (1956) → ROS → un rôle dans le vieillissement.

COMPLEXITÉ DES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE

Superoxydes et peroxydes ne sont pas les seules espèces réactives de l'oxygène, *les ROS sont des cascades de composés ayant une substance mère commune, l'oxygène.*

La première substance de ces cascades est souvent le superoxyde (O_2^-), produit simplement en ajoutant un électron libre à l'oxygène. Cette substance est bien connue pour ses effets antibactériens, mis à profit dans l'eau oxygénée.

Suivant la voie métabolique empruntée, on peut obtenir des peroxydes, des peroxydes nitrates (en présence d'oxyde nitrique NO), l'acide hypochlorique, le singlet d'oxygène, etc.

Il est souvent difficile d'isoler ces substances les unes des autres, du fait de leur demi-vie courte, et de déterminer celles qui sont utiles et celles qui sont nuisibles. Ce sont des voies de recherche importantes pour l'avenir.

PREUVES DE LA VALIDITÉ DE L'HYPOTHÈSE OXYDATIVE

Si l'hypothèse des ROS dans le vieillissement est la bonne, on devrait pouvoir prolonger la vie avec des antioxydants puissants.

Les premières expériences (vit. C et vit. E) n'ont été concluantes ni chez l'homme, ni chez l'animal. Hypothèse mauvaise? Ou antioxydants utilisés pas assez puissants ?

Des données récentes → la dernière explication qui est la bonne (En 1994, une prolongation significative de l'espérance de vie a été obtenue chez la drosophile par surexpression de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase, deux enzymes majeures de l'épargne des radicaux libres dans la cellule.

On dispose aujourd'hui de nouvelles familles d'antioxydants très puissants. Ce sont de petites molécules organiques enzymatiques, dotées d'une double fonction enzymatique : à la fois SOD – transformant le superoxyde en peroxyde d'hydrogène – et catalase transformant le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène. L'activité SOD seule ne suffit pas car le peroxyde peut être nocif.

- Des expériences *in vivo* ont été réalisées chez un ver nématode, avec des molécules mimétiques de ces deux enzymes. Elles ont montré que l'on obtenait chez le ver sauvage une prolongation de 44 % en moyenne de l'espérance de vie,
 - Chez le ver atteint de syndrome de vieillissement prématuré une normalisation du phénotype, soit une prolongation de 67 % de l'espérance de vie.

Pour la première fois était apportée la preuve d'une possibilité de manipulation *pharmacologique de l'espérance de vie*.

C'est une *proof of principle* : au moins dans certaines circonstances et dans des modèles très simples, il est possible de prolonger la vie en s'opposant aux radicaux libres.

Il faut cependant se garder de simplifier en extrapolant les résultats à l'homme. Nous avons en particulier des arguments pour penser que les radicaux libres ne sont pas seulement des agents nocifs.

RÔLE DES RADICAUX LIBRES CHEZ L'HOMME : LES NADPH OXYDASES

Chez l'homme, Les ROS sont produits sous l'effet des radiations UV, MP, les peroxysomes, les cytochromes P450, comme produits de synthèse « imparfaite » ou comme déchets.

Il existe aussi dans l'organisme toute une gamme d'enzymes dont le seul rôle biologique est la génération de ROS.

Exp. Enzymes productrices de superoxydes, les NADPH oxydases. Ces enzymes, très simples d'un point de vue biochimique, se localisent dans la MB des cellules et se chargent de transporter un électron de l'intérieur vers l'extérieur. L'électron se lie à l'oxygène pour produire un superoxyde O_2^- .

- La NADPH oxydase existe dans les cellules phagocytaires.

Il existe aussi des isoformes de cette enzyme localisées dans diverses cellules (la paroi intestinale, par exemple, l'enzyme est présente sous deux formes : une forme complète qui produit de l'eau oxygénée, une forme tronquée qui protège les cellules intestinales des attaques acides).

C'est une enzyme très ancienne, déjà présente dans les organismes unicellulaires. Avec l'évolution vers des organismes plus complexes, on a assisté à une duplication du gène qui nous permet de disposer de plusieurs isoformes. Chez l'homme, les deux gènes sont situés sur le chromosome X.

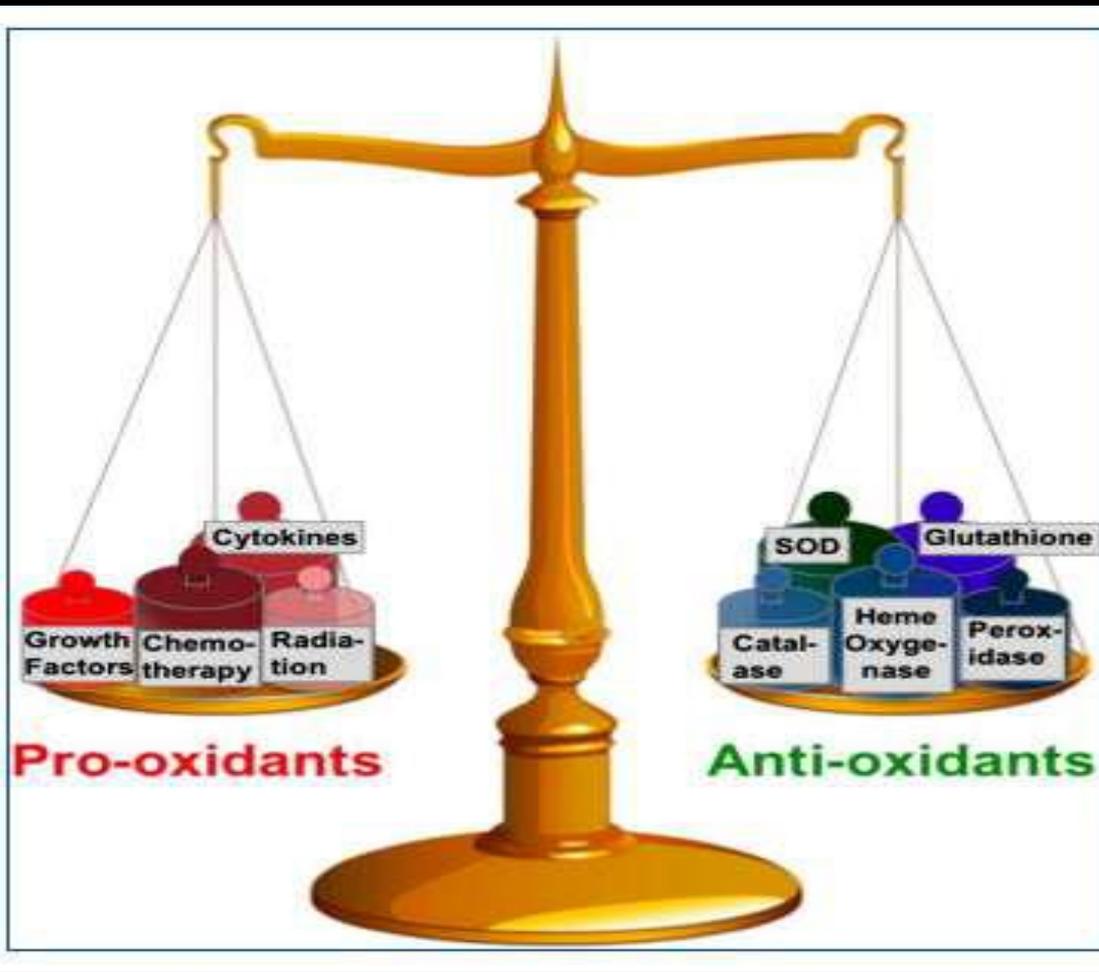
Production d'ERO, systèmes antioxydants et systèmes de réparation au cours du vieillissement

1. Production d'ERO au cours du vieillissement: Les mitochondries sont le siège d'une importante production physiologique d'ERO ; en effet, au niveau de la CR mitochondriale, environ 2% de l'oxygène est transformé en radicaux superoxydes ($O_2^{\bullet-}$).

Des expériences chez l'animal (rongeurs, mouche domestique) ont montré que cette production d'ERO augmente avec l'âge (6) et s'accompagne d'une moindre fonctionnalité des mitochondries, avec diminution de la production d'ATP. Cette production accrue d'ERO au niveau mitochondrial pourrait par ailleurs être à l'origine de mutations dans l'ADN mitochondrial, contribuant elles-mêmes au processus de vieillissement.

Le Stress Oxydant

Dans les conditions physiologiques normales la balance oxydants/anti-oxydants est équilibrée



Quand a eu lieu un SO?.

1. Lors d'une surproduction d'EROs
2. Lors d'un déficit en systèmes antioxydants



Implication dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies

S.Reuter et al., Free Rad Biol Med, 2010, 49, 1603-1616

VIELLISSEMENT DES ORGANES ET FONCTIONS.

!Les modifications biologiques s'accompagnent d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme.

!Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression :
#augmentation de la susceptibilité aux maladies, aboutissant au décès.

Vieillesse :

1. cardiovasculaire.
2. de l'appareil respiratoire.
3. du système nerveux.
4. de l'appareil locomoteur.
5. du métabolisme.
6. de l'appareil digestif.
7. des organes des sens.
8. de l'appareil urinaire.
9. des organes sexuels.
10. de la peau et des phanères.
11. du système immunitaire.

Vieillesse cardiovasculaire.

Le vieillissement des artères se caractérise par :

modifications de l'élastine,
rigidification du collagène (glycation),
altération de la vasomotricité artérielle.

Conséquences :

Augmentation de la rigidité des artères,
Augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge.

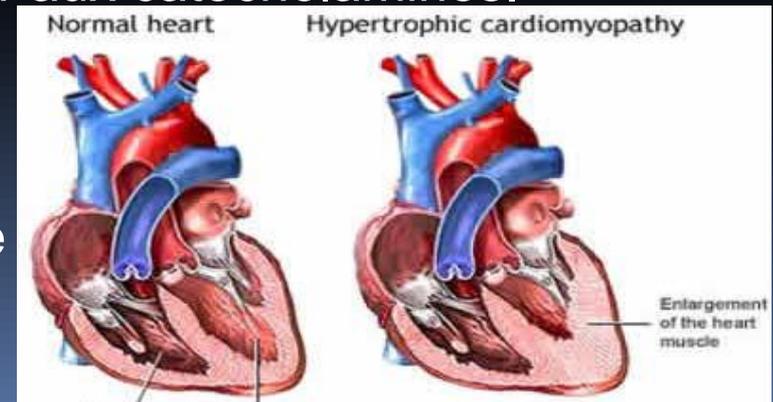
Le vieillissement du cœur se caractérise par :

Baisse du nombre de cellules musculaires cardiaques,
plages de fibrose disséminées en dehors de tout infarctus du myocarde,
modifications qualitatives du collagène (glycation).

Baisse de la sensibilité du cœur aux catécholamines.

Conséquences anatomiques :

Aug. de la masse cardiaque globale,
Aug. de l'épaisseur de la paroi ventriculaire
(= hypertrophie ventriculaire gauche ++).



Vieillessement de l'appareil respiratoire.

Se caractérise par :

Baisse compliance pulmonaire (capacité du **poumon** à modifier son volume en réponse à une variation de pression),

Baisse compliance de la paroi thoracique,

Baisse des muscles respiratoires.

réduction de la capacité ventilatoire.

On note aussi une baisse de la capacité de diffusion de l'oxygène et donc une baisse de la pression partielle en O₂ du sang artériel (PaO₂).

Vieillessement du système nerveux.

Nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central :

Baisse du nombre de neurones corticaux,

Baisse de la substance blanche (Des personnes ayant des expériences « mentales » différentes ou présentant certains dysfonctionnements n'ont pas la même quantité de substance blanche),

Baisse de certains neurotransmetteurs intracérébraux(acétylcholine ++).

Vieillesse du SN central.

Augmentation des temps de réaction.

Baisse modérée des performances mnésiques (acquisitions d'informations nouvelles), qui n'explique pas les troubles de la mémoire ayant un retentissement sur la vie quotidienne.

Baisse et déstructuration du sommeil (Baisse de sécrétion de la mélatonine → désorganisation des rythmes circadiens).

Baisse de sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs)

Baisse de la sensation de soif des SA.

Vieillesse de l'appareil locomoteur.

- Muscles squelettiques : Sur le plan microscopique : Baisse de la densité des fibres musculaires;
- Sur le plan anatomique : Baisse de la masse musculaire (= sarcopénie).
Baisse de la force musculaire.

Vieillesse de l'appareil locomoteur.

- Squelette = os : Baisse de la densité minérale osseuse (= ostéopénie), surtout chez la femme = ostéoporose.
.Baisse de la résistance mécanique osseuse., Aug. du risque de fracture.

- Cartilage articulaire :

Baisse du contenu en eau,

Baisse du nombre des chondrocytes.

Amincissement du cartilage et altération de ses propriétés mécaniques →
fragilité.

Aug. Fragilité avec l'arthrose.

Vieillessement du métabolisme.

- Modification de la composition corporelle :
à poids constant:

Baisse de réduction de la masse maigre

Augmentation de la masse grasse

Passé l'âge de 45 ans, on perd en moyenne près de 10% de sa masse musculaire tous les dix ans

-Besoins alimentaires qualitatifs et quantitatifs similaires à ceux des sujets jeunes, à niveau d'activité physique identique :

-Une femme de 50 ans a besoin de 300 à 500 calories de moins par jour environ qu'elle n'en avait besoin à 20 ans pour le même poids

-Réduction de la tolérance à la charge en glucose, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline.

-Réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations de stress.

L'entraînement d'endurance (c'est-à-dire l'exercice aérobique) peut favoriser le métabolisme et contrebalancer le gain de poids qui se produit au cours du vieillissement

Vieillessement de l'appareil digestif.

Œsophage: Avec l'âge, la force des contractions œsophagiennes et la tension du sphincter supérieur de l'œsophage diminuent.

Estomac: Avec l'âge, Baisse de résistance de la capacité de la muqueuse → Aug. du risque d'ulcère gastroduodénal. Toujours avec l'âge, l'estomac ne peut plus contenir autant d'aliments (en raison de la diminution de l'élasticité). Les affections qui peuvent réduire la sécrétion acide, telles que la gastrite atrophique, sont plus fréquentes.

Intestin grêle: Le vieillissement baisse les taux de lactase → intolérance aux laitages (intolérance au lactose). Le développement excessif de certaines bactéries devient plus fréquent avec l'âge d'où douleurs, ballonnements et perte de poids. Ceci → une baisse de l'absorption de certains nutriments, (Vit. B₁₂, Fe et Ca).

Pancréas, foie et vésicule biliaire: Avec l'âge, le pancréas réduit de taille et une partie du tissu est remplacée par du tissu cicatriciel (fibrose). Pour le foie et la vésicule biliaire, → différentes modifications structurelles et microscopiques..

Gros intestin et rectum: Le **rectum** augmente légèrement en volume. La constipation devient plus fréquente (Un léger ralentissement des mouvements du contenu dans le gros intestin, Une diminution modérée des contractions du rectum lorsqu'il est rempli par les selles, Une utilisation plus fréquente de médicaments susceptibles d'entraîner une constipation et Souvent, moins d'exercice ou d'activité physique).

Modifications bucco-dentaires: En vieillissant, la sensation de goût peut diminuer. L'émail dentaire a tendance à s'user avec le vieillissement, rendant les dents vulnérables aux lésions et aux caries.

Baisse du flux salivaire: Une faible baisse de la production de salive survient avec l'âge. La diminution de la production de salive induit une **sécheresse buccale** .

Baisse de la production d'acide chlorhydrique par l'estomac: Cet acide contribue à la digestion des protéines et limite aussi la prolifération des bactéries, son pH très acide (≈ 2). Vu le pH moins acide de l'estomac lorsque la quantité d'HCl est réduite, il est plus facile pour des bactéries comme *Helicobacter pyloride* se multiplier → causes ulcères, la gastrite chronique (inflammation de l'estomac).

Ralentissement du transit intestinal par baisse du péristaltisme.

Vieillesse des organes des sens.

Œil: À un âge avancé, Un jaunissement ou brunissement causé par une exposition pendant des années à la lumière ultraviolette, au vent et à la poussière.

Des taches aléatoires de pigment (plus fréquentes chez les personnes à peau noire)

Un amincissement de la conjonctive

Une teinte bleuâtre causée par une augmentation en transparence de la sclère (MB Blanche → blanc de l'œil.

Réduction de l'accommodation = presbytie.

Opacification progressive du cristallin = cataracte.

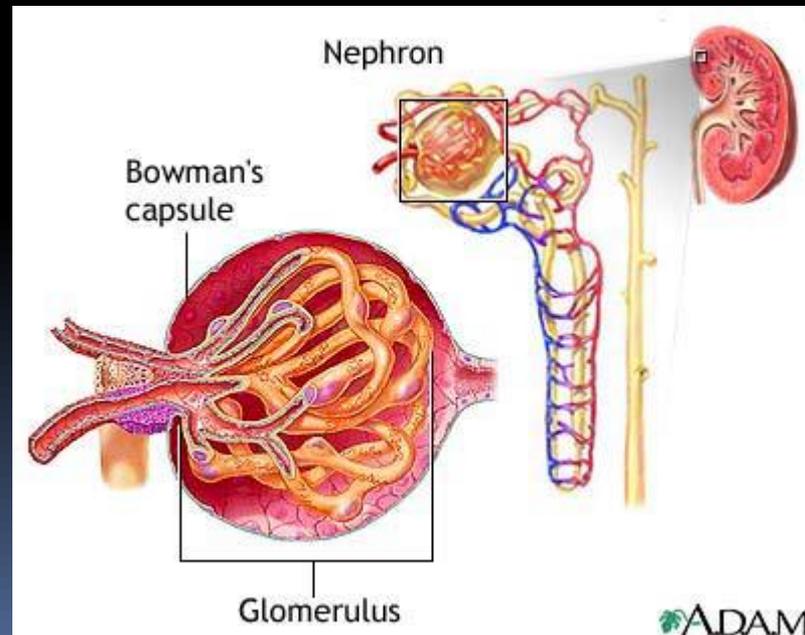
Audition : Perte progressive de l'audition (sons aigus) = presbyacousie.

Les modifications du goût et de l'olfaction sont plus controversées

Vieillesse de l'appareil urinaire.

le rein : Baisse modérée de la taille des reins,
Baisse du nombre de néphrons fonctionnels,
Baisse de la filtration glomérulaire,
Baisse des capacités d'élimination du rein.

Production d'urine : Baisse le jour, Aug. la nuit.



Vieillessement des organes sexuels.

Chez la femme : à la ménopause:

Baisse de la sécrétion ovarienne (.strogènes),
Baisse des cycles menstruels,
Involution de l'utérus et des glandes mammaires.

Chez l'homme :

Baisse progressive de la sécrétion de testostérone
Persistance de la spermatogénèse
Aug. du volume de la prostate.

Vieillesse de la peau et des phanères.

Peau :

Altération du tissu élastique,
Epaississement fibreux du derme,
Aplatissement de la jonction dermo-hypodermique,
Baisse du nombre de mélanocytes.

Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes, exposées aux rayons UV.

Phanères :

Baisse de la croissance des cheveux et des ongles avec l'âge.
Baisse des mélanocytes → grisonnement des cheveux.

Glandes :

Baisse de l'activité des glandes sébacées et sudoripares
→ sécheresse de la peau.

Vieillissement de la peau et des phanères.

Vieillissement du système immunitaire.

Retard de la réponse immunitaire par rapport au sujet jeune.

Réponse moins spécifique de l'agent infectieux.

L'immunisation par vaccination n'est pas altérée chez le sujet âgé «en bonne santé», même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux produits chez le sujet jeune.

Les membranes cellulaires directement touchées

Molécules plus fragiles attaquées par ROS = les AG polyinsaturés. Ces molécules comportent un grand nombre de doubles liaisons qui sont essentielles mais instables et sont altérées en priorité lors des réactions d'oxydation.

Les MB des cellules sont constituées en grande partie de PLP qui contiennent une quantité importante d'AG polyinsaturés. Ces derniers, grâce à leurs doubles liaisons, confèrent à la MB ses propriétés de fluidité. Ainsi, la cellule peut absorber des nutriments et éliminer ses déchets.

L'attaque des doubles liaisons par les ROS rigidifie la MB, limite les échanges cellulaires et accélère le vieillissement de la cellule.

L'altération de l'ADN

Lorsque MB altérées → noyau touché par ROS. Or, le noyau = ensemble du programme génétique de la cellule donc attaque radicalaire = altération du code génétique → cellule commandée par un programme incohérent. Résultat elle meurt et peut être remplacée par une cellule saine. Mais, le renouvellement cellulaire est parfois lent et on assiste au vieillissement prématuré des organes.

Dans d'autres cas, il arrive que la cellule obéisse à ce programme génétique altéré et qu'elle commence à se multiplier de manière anarchique → naissance de cellules anormales, qui n'ont aucune raison d'exister et commencent à proliférer. Petit à petit, elles gagnent du terrain sur les tissus sains et peuvent former une tumeur, Il est aujourd'hui admis que les altérations de l'ADN peuvent conduire à l'initiation du processus cancéreux.

L'altération des protéines

Attaques radicalaires des protéines, Par exemple, les fibres de collagène, situées dans la peau, sont constituées de protéines exposées quotidiennement aux ROS provenant de l'environnement. Le collagène, qui a un rôle de matelas soutien de la peau, s'effondre et les rides apparaissent.

Les fameuses "taches de vieillesse" constituent une autre partie visible du mécanisme d'oxydation de la peau. Les cellules humaines, altérées par l'oxydation, ont un aspect différent des cellules saines. Elles sécrètent des pigments de façon trop abondante et brunissent. On remarque alors ces taches brunes sur les parties du corps exposées au soleil : les mains, le cou et le visage.

Conclusion.

La connaissance du vieillissement permet :

- De mieux comprendre les symptômes,
- De mieux connaître l'évolution de certaines maladies,
- De mieux adapter la prise en charge thérapeutique,
- D'améliorer la prise en charge globale des sujets âgés.

Même si certains aspects du vieillissement se présentent comme un processus programmé génétiquement, il n'existe pas chez l'homme de preuves convaincantes que de tels programmes jouent un rôle essentiel.

La plupart des caractéristiques du vieillissement humain relèvent d'un problème d'équilibre entre les systèmes de réparation et de destruction.

Les radicaux libres de l'oxygène sont indiscutablement un agent important des processus de destruction conduisant à la sénescence.

De plus, ils jouent aussi un rôle physiologique, dont l'élucidation précise fait encore l'objet de nombreux travaux.

Travaux en cours

Au LTC de Annaba: Parmi les axes de recherche en cours, les EROs et le SO occupent une place importante avec l'utilisation de modèles alternatifs végétaux et animaux.

Les résultats obtenus montrent une différence dans le comportement cellulaire et subcellulaire lié à la nature des tissus choisis.

CONCLUSION

Le stress oxydant induit par les EROs qui se forment dans nos cellules a été longtemps considéré comme étant à l'origine de dommages associés à des pathologies.

Néanmoins les EROs lorsqu'elles sont produites en quantité modérée et contrôlée, interviennent dans la signalisation cellulaire qui régule la vie cellulaire (croissance, prolifération, différenciation) et permettent aux cellules de s'adapter en augmentant notamment leur défense antioxydante pour faire face à un stress oxydant sévère ultérieur.

La supplémentation en antioxydants ne contrecarre t-elle pas l'adaptation?