

Stress oxydant et Vieillessement

Vieillessement clinique et fondamental - psychiatrie du sujet âgé
Enseignement coordonné des Capacité de Gérontologie Franciliennes

Isabelle Petropoulos
PU UPMC

Equipe 2 Vieillessement cellulaire intégré et inflammation
UMR 8256 CNRS-UPMC , Adaptation biologique et vieillessement

Le Vieillessement



Les 3 âges de la femme, Klimt

Vieillessement : Processus progressif et irréversible de modification des structures et des fonctions de l'organisme et de sa capacité d'adaptation aux conditions de l'environnement.

- ✓ Altération voire perte des fonctions physiologiques
- ✓ Augmentation de la susceptibilité de l'apparition des maladies
- ✓ Diminution de la résistance au stress

Rôle du stress oxydant

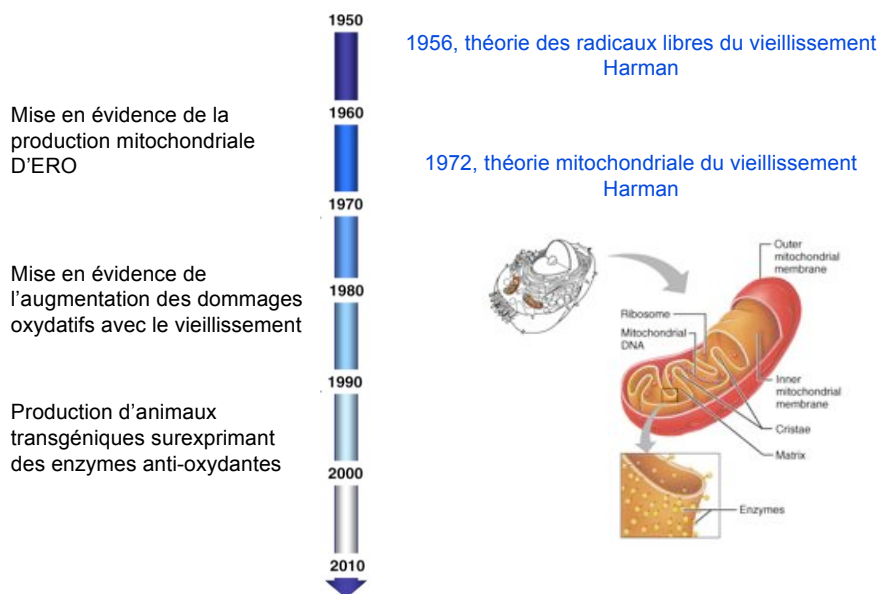
Théorie des radicaux libres :

➡ Usure de l'organisme suite à l'accumulation d'altérations subies au cours du temps

Les changements associés au vieillissement sont dus à l'accumulation des dommages produits par les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO).

- Production des ERO
- Défenses antioxydantes
- Systèmes de maintenance qui aident la cellule à répondre au stress oxydant

Petit historique de la théorie des ERO



Origine et réponses cellulaires aux ERO

Sources endogènes

- Mitochondries
- Peroxysomes
- Lipoxygénases
- NADPH oxydase
- Cytochrome P450

Défenses antioxydantes

- Systèmes enzymatiques : CAT, SOD, GPx
- Systèmes non-enzymatiques : Glutathion, vitamines (A, C et E)

Sources exogènes

- UV, Radiations ionisantes
- polluants
- Xénobiotiques oxydants
- inflammation (cytokines)



Taux basal

Taux élevé

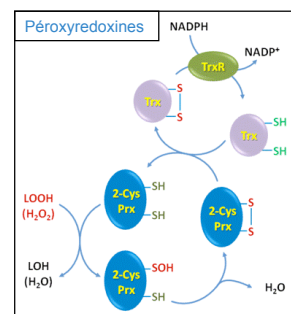
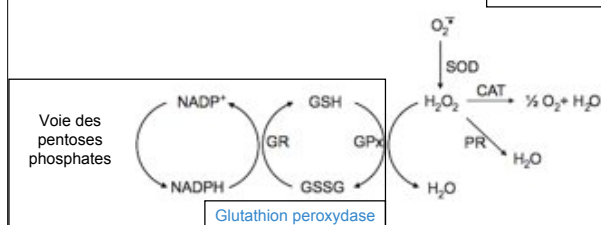
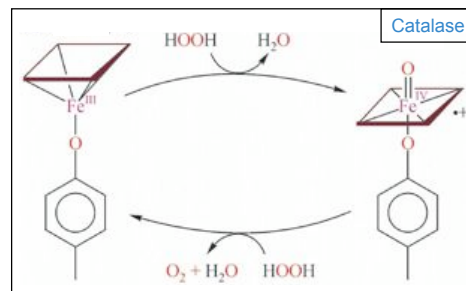
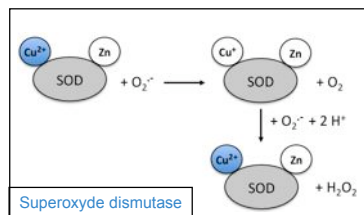
Homéostasie

- Croissance normale
- métabolisme normal

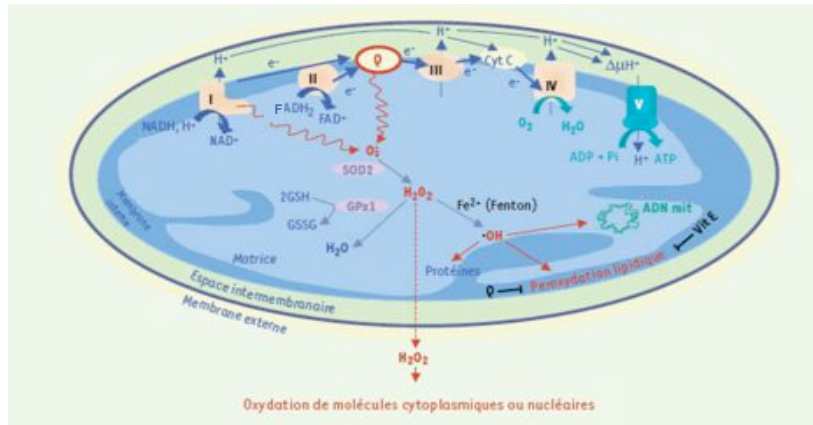
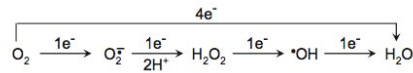
Altération des fonctions physiologiques

- vieillissement
- maladie
- mort cellulaire

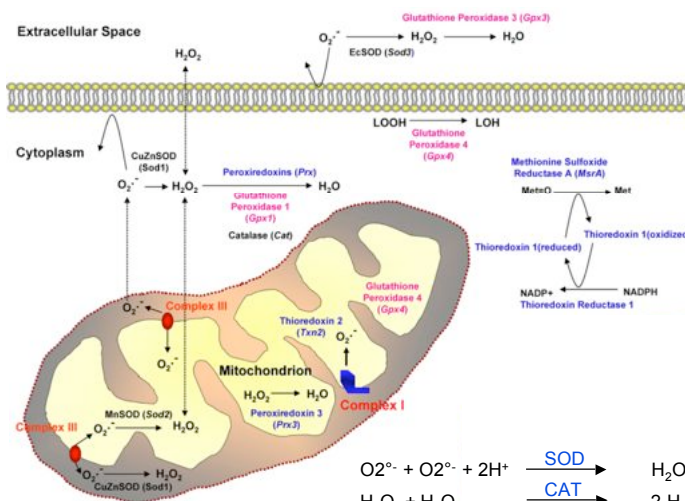
Voies d'élimination de l' H_2O_2



Production mitochondriale des ERO

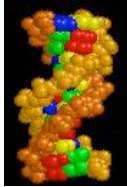


Systèmes de défenses cellulaires



Les principales cibles des ERO

L'ADN

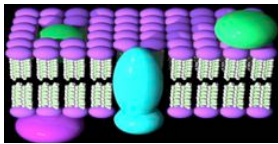


Mutations : la guanine peut réagir avec 1 radical hydroxyl 8-OH-dG : 8 hydroxydesoxyguanine

Coupures simple brin et double brins

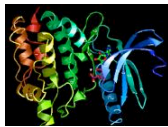
Délétions (ADN mitochondrial)

Les lipides



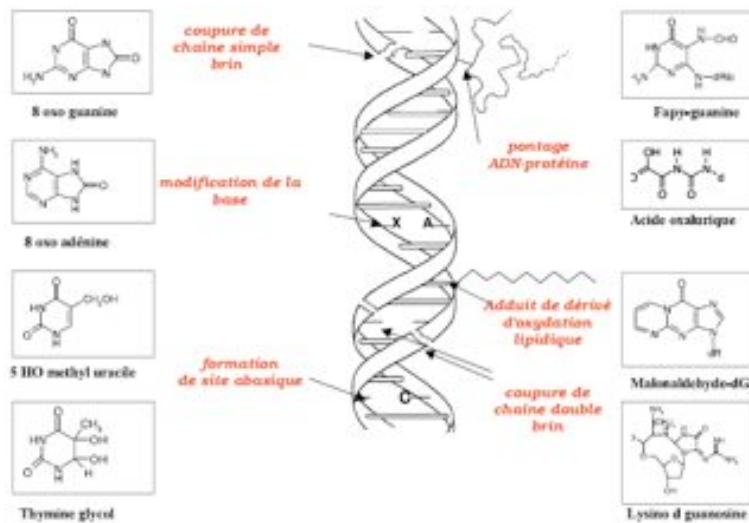
Oxydation des phospholipides des membranes.
 Formation de **peroxydes lipidiques** → Aldéhydes
 - 4-hydroxynonanal (4-HNE)
 - malonaldéhyde (MDA)

Les protéines



Modifications oxydatives multiples (carbonyles).
 Absence de systèmes de réparation

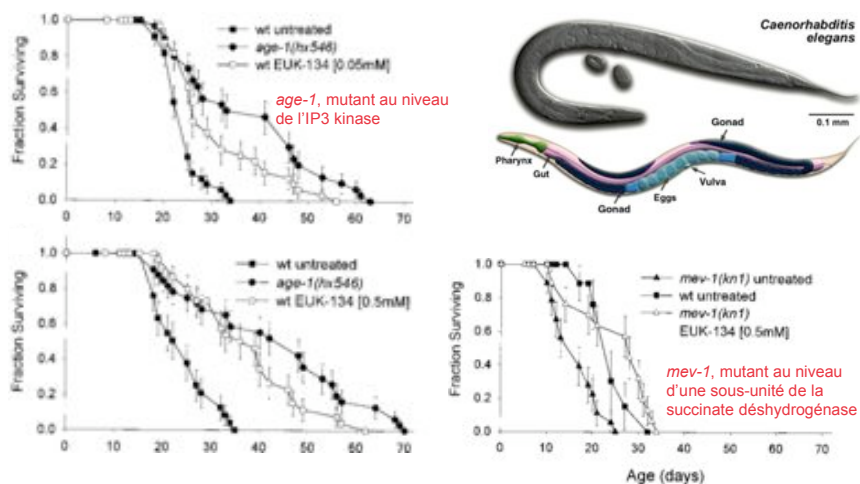
Principales modifications oxydatives de l'ADN



Maladies et situations dans lesquelles est impliquée l'oxydation des protéines

- Athérosclérose (LDL)
- Arthrite rhumatoïde (IgG)
- Ischemie-reperfusion cardiaque et cérébrale
- Emphysème pulmonaire (inhibiteur de l' α -1-proteinase, elastase)
- Maladies neurodegeneratives - Alzheimer
 - Parkinson
- Dystrophie musculaire
- Syndrome de détresse respiratoire
- Vieillessement
- Progeria/syndrome de Werner
- Alcoolisme
- Cataracte (a-crystallines)
- Cancer

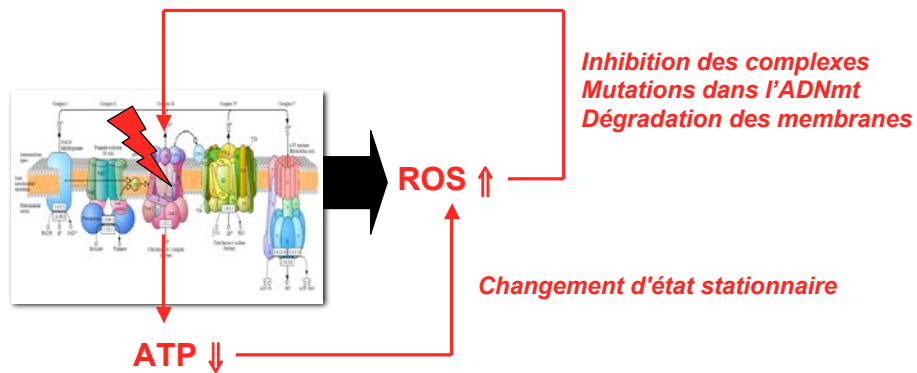
Enzymes anti-oxydantes et vieillissement



(Melov et al., 2000)

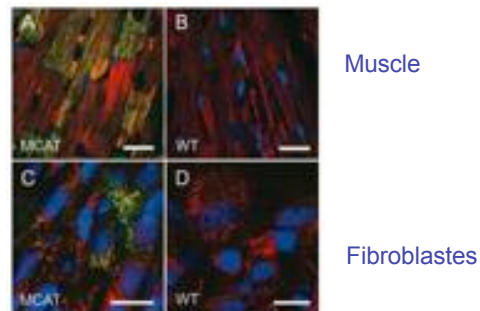
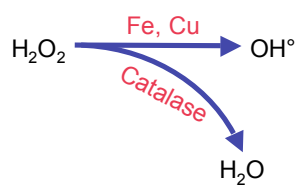
Stress oxydant et mitochondries

Théorie mitochondriale du Vieillessement, notion de cercle vicieux



- ✓ ADN mitochondrial plus sensible à l'oxydation
- ✓ Mutations et délétions de l'ADN mitochondrial associées au vieillissement

Surexpression de la catalase dans les mitochondries

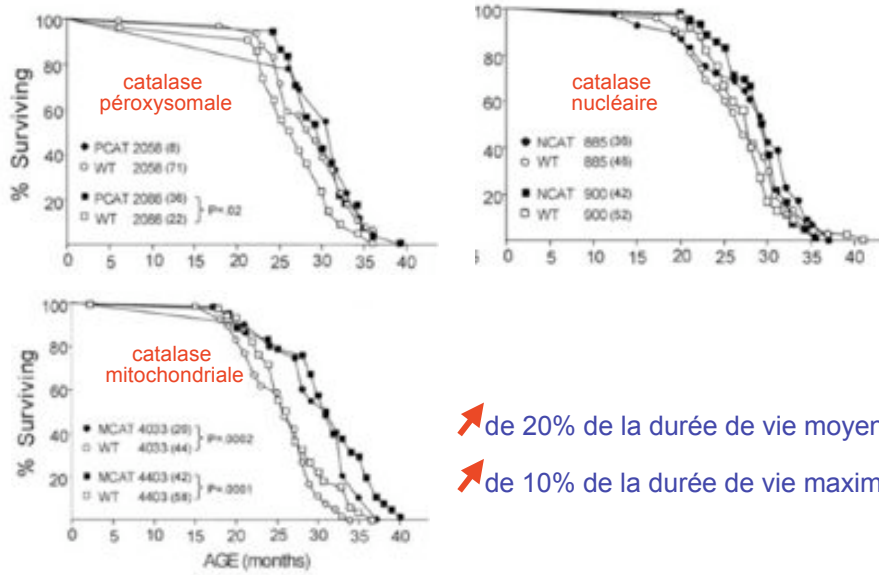


Effets de la surexpression de la catalase humaine spécifiquement dans :

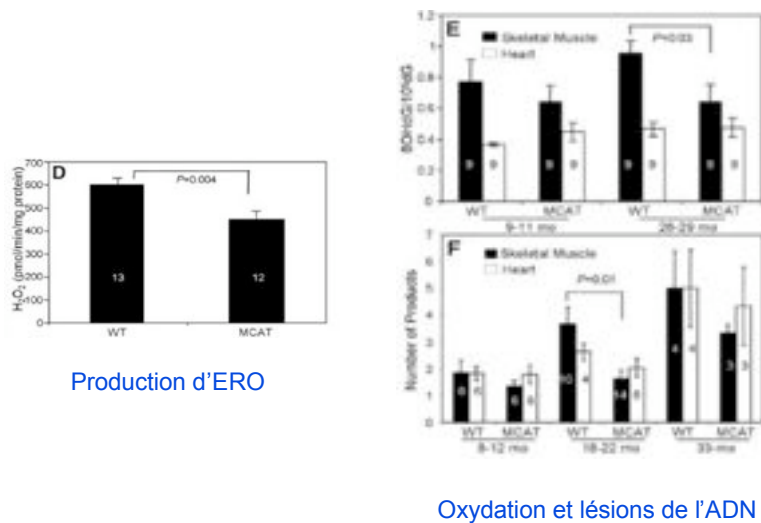
- ✓ les péroxysomes
- ✓ Le noyau
- ✓ mitochondries

(Schriner et al., 2005)

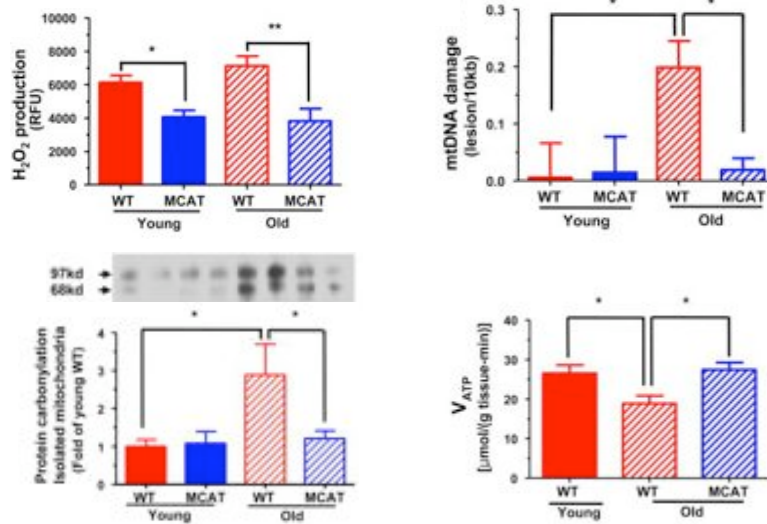
Effets sur la longévité des souris



Protection contre le stress oxydant

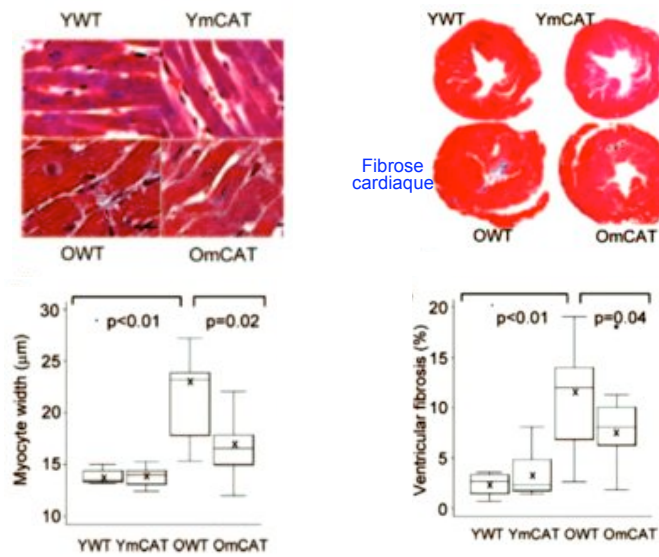


Fonctions mitochondriales



(Lee et al., 2010)

Fonctions cardiaques

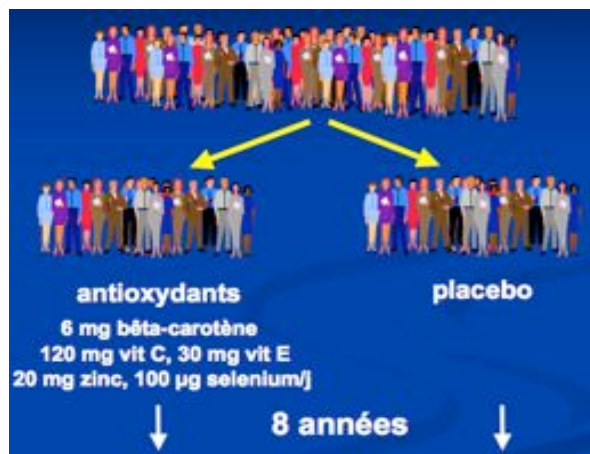


(Day et al., 2009)

L'étude Su Vi Max

Objectifs : Tester l'impact d'un apport en micronutriments antioxydants (vit. C, E, bêta-carotène, zinc et sélénium), à doses nutritionnelles sur l'incidence : des cancers, des cardiopathies de la mortalité

Constituer une banque de données sur l'alimentation et la santé d'adultes en France



Résultats de l'étude Su Vi Max

- ✓ Pas d'effet de la supplémentation en antioxydants sur l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques.
- ✓ Effet de la supplémentation en antioxydants sur l'incidence des cancers, chez les hommes uniquement.
- ✓ Effet de la supplémentation en antioxydants sur la mortalité, chez les hommes uniquement.

Effets de la supplémentation en antioxydants sur la prévention du cancer

Antioxydants testés	Etudes	n=	Résultats
B-car, vitE, Se	Linxian CPS	30'000	Réduction
B-car., vitE, Se	ATBC	30'000	Augmentation/ poumon Réduction prostate
B-car.	WHS	40'000	Sans effets
B-car, vitE, Se, vitC, Zn	SUVIMAX	13'000	Réduction hommes, sans effets femmes
B-car.vitE, vitC	HPS	21'000	Sans effets

L'étude Su Vi Max 2

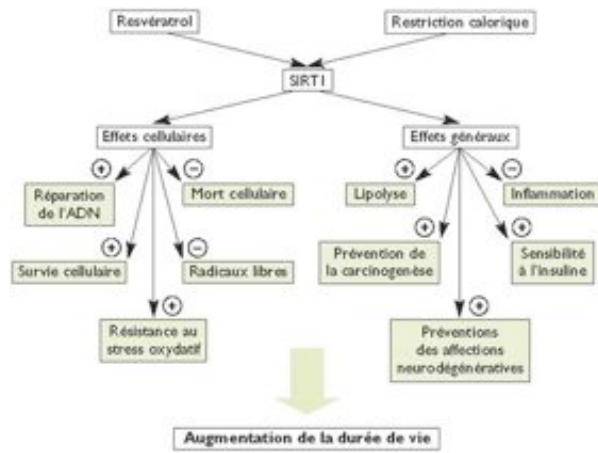
Objectif principal : Effet de la supplémentation en antioxydants sur les différentes composantes du vieillissement

Etude des relations entre les comportements alimentaires globaux et les facteurs nutritionnels spécifiques (vitamines et oligo-éléments antioxydants, folates et vitamines B, AGPI ω 3,...) évalués en 1994-1996 sur une large cohorte et les pathologies liées au vieillissement (cancers, MCV, DMLA, cataracte, ostéoporose, sarcopénie, audition...)

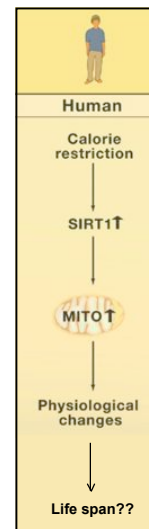
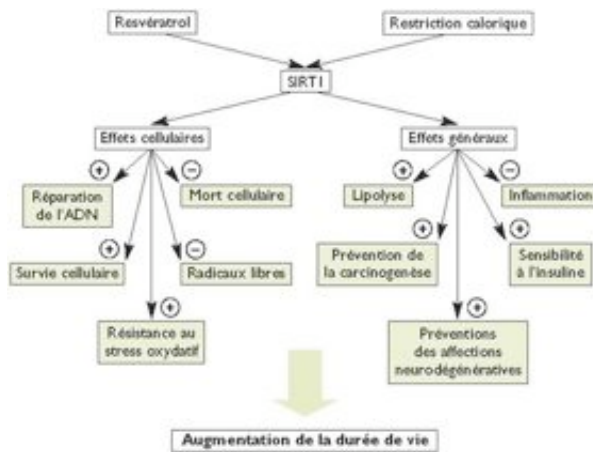
« Subjects receiving active antioxidant supplementation had better episodic memory scores. Verbal memory was improved by antioxidant supplementation only in subjects who were nonsmokers or who had low serum vitamin C concentrations at baseline »

(Péneau et al., 2011)

La restriction calorique



La restriction calorique



Design and Conduct of the CALERIE Study: Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy

James Rochon,¹ Connie W. Bales,^{1,2} Eric Ravussin,³ Leanne M. Redman,³ John O. Holloszy,⁴
Susan B. Racette,⁴ Susan B. Roberts,⁵ Sai Krupa Das,⁵ Sergei Romashkan,⁶ Katherine M. Galan,¹
Evan C. Hadley,⁶ and William E. Kraus,¹ for the CALERIE Study Group

¹Duke Clinical Research Institute and Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.

²Geriatric Research, Education, and Clinical Center, VA Medical Center, Durham, North Carolina.

³Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana.

⁴Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.

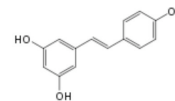
⁵Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts.

⁶Division of Geriatrics and Clinical Gerontology, National Institute on Aging, Bethesda, Maryland.

A sample of 225 participants ($22.0 \leq$ body mass index [BMI] < 28.0 kg/m²) was randomized to 1 of 4 groups for 6 months:

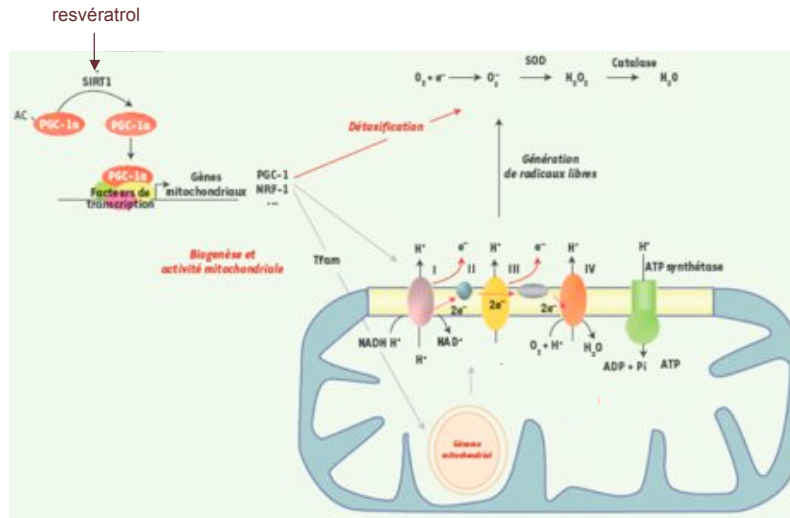
- 1- control (weight maintenance diet)
- 2- calorie restriction (25% calorie restriction of baseline energy requirements)
- 3- calorie restriction with exercise (12.5% calorie restriction plus 12.5% increase in energy expenditure by structured exercise)
- 4- very low-calorie diet (890 kcal/d)

Le resvératrol : mime de la CR



- Polyphénol que l'on trouve dans le raisin, les mûres et les cacahuètes
- Présent en quantité importante dans le vin
- Biodisponibilité importante
- Effet anti-oxydant (chélateurs de métaux et neutralisants des radicaux peroxydes LOO[•] en radicaux hydroxyle LOOH, moins réactifs)
- Effet bénéfique sur les maladies coronariennes (paradoxe français), l'inflammation, le maintien de la masse osseuse, la réduction de la masse adipeuse, la neuroprotection, le vieillissement.

Mécanismes de l'action du resvératrol



Effet du resvératrol chez l'Homme

11 sujets obèses masculins, en bonne santé sont soumis à un essai pendant 30 jours
 - Placebo
 - Resveratrol (150 mg/day, DSM Nutritional Products, Ltd.)

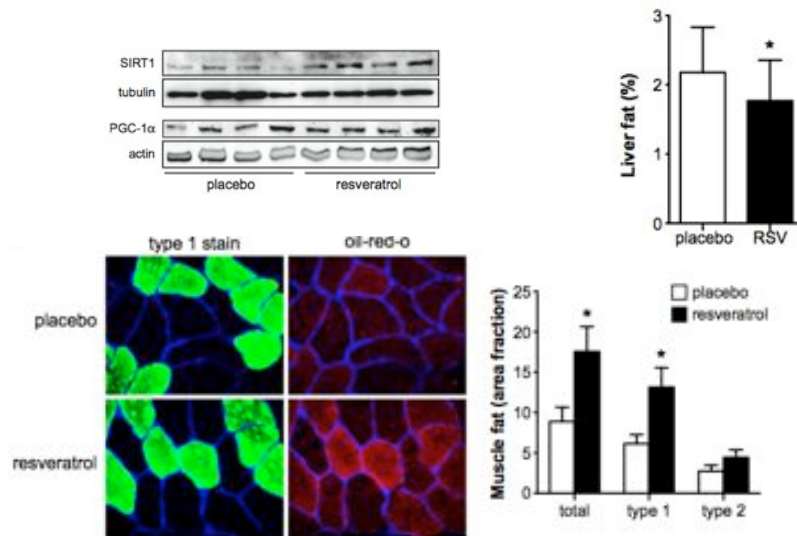
	Placebo	Resveratrol	P value
Resveratrol (ng/ml)	Not detectable	182.59 ± 30.33	-
Dihydroresveratrol (ng/ml)	Not detectable	289.14 ± 93.57	-
Glucose (mmol/l)	5.28 ± 0.15	5.06 ± 0.13	0.05
Insulin (mIU/l)	11.94 ± 1.11	10.31 ± 1.25	0.04
HOMA index	2.80 ± 0.20	2.43 ± 0.24	0.03
Triglycerides (mmol/l)	2.29 ± 0.23	2.16 ± 0.21	0.03
Nonesterified fatty acids (μmol/l)	572 ± 77	621 ± 38	0.59
Leptin (ng/ml)	14.26 ± 1.98	12.91 ± 1.84	0.04
Adiponectin (μg/ml)	6.47 ± 0.55	6.45 ± 0.56	0.95
CRP (ng/ml)	1.52 ± 0.35	1.33 ± 0.31	0.11
IL-1β (pg/ml)	1.33 ± 0.27	0.94 ± 0.15	0.20
IL-6 (pg/ml)	3.13 ± 0.67	2.42 ± 0.38	0.09
IL-8 (pg/ml)	4.94 ± 0.59	4.28 ± 0.25	0.19
TNF-α (pg/ml)	16.15 ± 2.27	15.14 ± 2.03	0.04
Leukocytes (10 ⁹ /l)	7.03 ± 0.44	6.48 ± 0.39	0.03
ALAT (U/l)	31.91 ± 2.21	28.09 ± 1.54	0.02

Plasma values after 30 days of resveratrol or placebo supplementation.

	Placebo	Resveratrol	P value
24 hr respiratory quotient	0.89 ± 0.007	0.91 ± 0.006	0.09
Respiratory quotient daytime	0.89 ± 0.004	0.91 ± 0.003	0.001
Respiratory quotient nighttime	0.87 ± 0.007	0.88 ± 0.009	0.18
24 hr energy expenditure (MJ/day)	11.86 ± 0.29	11.91 ± 0.29	0.64
Sleeping metabolic rate first night (MJ/day)	8.09 ± 0.24	7.75 ± 0.23	0.007
Sleeping metabolic rate second night (MJ/day)	8.06 ± 0.22	7.90 ± 0.18	0.06
Diet-induced thermogenesis (MJ/day)	1.02 ± 0.13	1.14 ± 0.17	0.33
Physical activity index	1.49 ± 0.02	1.50 ± 0.01	0.37
Systolic blood pressure (mmHg)	130.5 ± 2.7	124.7 ± 3.1	0.006
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.6 ± 2.8	80.0 ± 2.9	0.18
Mean arterial pressure (mmHg)	97.9 ± 2.7	94.9 ± 2.9	0.02

(Timmers et al., 2011)

Effet du resvératrol chez l'Homme



I'M STRESSED
AND I WANT TO
BREAK SOMETHING

« Antioxidants in Longevity and Medicine »

Nilanjana Maulik, David McFadden, Hajime Otani, Mahesh Thirunavukkarasu and Narasimham L. Parinandi,

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013