

Revue générale et analyse prospective

Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose

Oxidative stress in the atherosclerotic process

J.-L. Beaudoux *, J. Delattre, P. Therond, D. Bonnefont-Rousselot, A. Legrand, J. Peynet

*Laboratoire de biochimie métabolique et clinique, EA 3617 « stress oxydant et atteintes vasculaires »,
faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Paris-V, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 06, France*

Reçu le 25 novembre 2005 ; accepté le 17 février 2006

Disponible sur internet le 31 mars 2006

Résumé

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), radicalaires ou non radicalaires, sont produites en permanence par les types cellulaires constituant la paroi vasculaire. Cette synthèse est assurée par différents systèmes enzymatiques dont les plus importants semblent être les NAD(P)H oxydases, les NO synthases et la chaîne respiratoire mitochondriale. Les ERO sont, à l'état physiologique, des modulateurs de voies de transduction du signal et de l'expression de gènes qui participent à l'homéostasie vasculaire. L'équilibre entre la production de ces espèces réactives et leur neutralisation est lié à la présence de nombreux systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques). Les cellules de la paroi vasculaire présentent un état redox physiologique qui peut être rompu dans de nombreuses circonstances physiopathologiques, à l'origine d'un stress oxydant délétère pour les cellules concernées et leurs fonctions vasculaires. Les causes de ce déséquilibre sont multiples, et recoupent au moins partiellement les facteurs de risque cardiovasculaire classiques : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète... Ces facteurs de risque sont à l'origine de stimuli responsables d'une production anormale d'ERO, notamment par activation des NAD(P)H oxydases et de la chaîne respiratoire mitochondriale, à une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote. Le déséquilibre pro-oxydant entraîne la formation de LDL oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires : libération de facteurs pro-inflammatoires et de facteurs favorisant la prolifération cellulaire, processus d'apoptose et/ou de nécrose. L'ensemble des dysfonctionnements finalement concourt à la progression des lésions athéroscléreuses et à leur évolution ultime qu'est la rupture de plaque.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Reactive oxygen and nitrogen species (ROS–RNS) are constitutionally generated by the various cells of the arterial wall. Several intracellular enzymes are implicated in this ROS/RNS formation: NAD(P)H oxidases, NO synthases, mitochondrial respiratory chain pathway... Both enzymatic and nonenzymatic antioxidants allow the degradation of the ROS/RNS, thus maintaining a physiological equilibrium between pro-oxidants and antioxidants. In pathophysiological circumstances, a alteration of redox status occurs, that generates vascular cell dysfunction. Risk factors for the atherosclerotic process such as hypertension, hypercholesterolemia, diabetes...generate an excess of ROS production by stimulation of either NAD(P)H oxidases or the mitochondrial respiratory chain, or both. Overproduction of superoxide anion results in its combination with nitric oxide to form peroxynitrite, thereby decreasing the biodisponibility of nitric oxide. Such pro-oxidant conditions favour LDL oxidation, the release of pro-inflammatory biofactors and/or growth factors. They also provoke both the apoptotic process and necrosis, that are important features responsible for atherosclerotic lesion progression and rupture, leading to the clinical events of atherosclerosis.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Stress oxydant ; Athérosclérose ; NADPH oxydase ; Lipoprotéine ; Monoxyde d'azote

Keywords: Oxidative stress; Atherosclerosis; NADPH oxidase; Lipoprotein; Nitric oxide

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-louis.beaudoux@psl.ap-hop-paris.fr (J.-L. Beaudoux).

1. Introduction

L'athérosclérose est aujourd'hui la cause majeure de morbi-mortalité dans les pays développés. Cette atteinte inflammatoire chronique des artères de gros calibre a une étiologie multifactorielle, et une présentation clinique et biologique très variable selon les individus. Les mécanismes physiopathologiques de formation et d'évolution des lésions athéromateuses vasculaires sont liés aux facteurs de risque de cette pathologie (hypertension, hyper-LDLémie, diabète, tabagisme...) pour lesquels le stress oxydant est retrouvé, à des degrés divers, comme composante des événements cellulaires et moléculaires délétères pour le tissu vasculaire, à la fois dans sa structure et ses fonctions. L'implication du stress oxydant dans les pathologies cardiovasculaires a été initialement révélée par l'oxydation des lipoprotéines de basses densités, les LDL, dont la modification biochimique qui en résultait leur conférait un pouvoir athérogène [1]. Ce mécanisme se double en fait de l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), et de l'azote (ERN) par les cellules de la paroi artérielle, qui concourt fortement à l'altération des fonctions vasculaires, effecteur majeur du processus d'athérogenèse et de fragilisation des lésions athéroscléreuses. Les ERO, lorsqu'ils sont produits par des cellules non phagocytaires telles que les cellules endothéliales (CE) vasculaires ou les cellules musculaires lisses (CML), sont des éléments physiologiques des voies de signalisation intracellulaires et de l'expression des gènes, et contribuent à l'homéostasie vasculaire [2,3]. L'augmentation de leur production au niveau vasculaire entraîne une activation endothéliale, une réponse inflammatoire et la prolifération des cellules musculaires lisses, à l'origine de la lésion athéroscléreuse.

2. Mécanismes physiopathologiques de l'athérogenèse et de la progression athéroscléreuse

La définition de l'athérosclérose par l'OMS est *une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires*. Des remaniements de la média sont également observés, en relation avec le processus inflammatoire chronique qui sous-tend la formation et la progression des lésions artérielles d'athérosclérose [4]. Une classification détaillée a été proposée [5,6] qui précise les six stades d'évolution de la lésion vasculaire, depuis son initiation (quasiement à partir de la naissance) jusqu'à sa transformation en plaque athéroscléreuse compliquée et prête à se rompre pour déclencher l'événement clinique cérébro- ou cardiovasculaire. Il est important de noter que le passage d'une lésion d'un stade d'évolution à un autre fait appel à des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires qui peuvent être communs à plusieurs stades, qui sont multiples et très souvent liés et interdépendants. Il en est ainsi par exemple du processus inflammatoire chronique, constant dans l'évolution de la lésion depuis la strie lipidique (stade I) jusqu'à la plaque compliquée (hémostatiques et/ou thrombotique (stade VI). Il en est de même pour le

stress oxydant, que l'on retrouve comme acteur fréquent du passage d'une lésion d'un stade à un autre.

Les principaux types cellulaires participant à la formation et à la progression athéroscléreuse sont les CE, les CML, les fibroblastes et les monocytes-macrophages [7]. Au niveau moléculaire, on sait maintenant que de très nombreux récepteurs, ligands ou médiateurs jouent un rôle prépondérant dans la régulation, positive ou négative, des événements cellulaires de la formation de la plaque d'athérome. Ces éléments moléculaires agissent en réseau, à l'image du réseau de cytokines qui d'ailleurs participe également à l'athérosclérose, et le plus fréquemment par l'association de l'action d'une molécule effectrice et de son inhibiteur physiologique. Citons par exemple les métalloprotéases matricielles, qui protéolysent la matrice extracellulaire et intinale, et dont l'action est modulée par une activation simultanée de leurs inhibiteurs physiologiques, les TIMPs [8].

Les étapes successives ou concomitantes de la formation et de l'évolution athéromateuse sont : la rétention des lipoprotéines athérogènes dans l'intima artériel, la modification oxydative des lipoprotéines retenues, le recrutement des monocytes circulants et leur transformation en cellules spumeuses, la formation du cœur lipidique et nécrotique, l'isolement de la lésion par mise en place de la chape fibromusculaire et la calcification de la lésion [9].

3. Origines cellulaires des ERO-ERN

La production des ERO ($O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$, H_2O_2 ...) et de l'azote ($\bullet NO$, $ONOO^{\bullet-}$) au sein des différentes cellules de la paroi vasculaire est continue. Comme toutes les cellules, les CE et CML pariétales mais également les monocytes-macrophages, sont équipées d'enzymes à l'origine de la formation des ERO et ERN. On peut diviser les enzymes cellulaires en trois groupes [10] : celles actives constitutionnellement, celles dont l'expression est induite en conditions pathologiques, et celles qui sont importées au niveau vasculaire par les cellules migratrices (monocytes-macrophages). On retrouve dans le premier groupe les cyclo-oxygénases-1 (COX-1), les lipooxygénases (LPO), le cytochrome P450, la xanthine oxydase (XO) et la NAD(P)H oxydase, qui produisent l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, et enfin la NO synthase endothéliale (NOS_e), source de $\bullet NO$. Les enzymes du deuxième groupe sont la thromboxane synthase (TX), la COX-2 et la NO synthase inductible (NOS_i) dont les activités sont augmentées en conditions physiopathologiques. Enfin, les enzymes macrophagiques telles que la NAD(P)H oxydase leucocytaire, la NOS_i et la myéloperoxydase (MPO) constituent le troisième groupe.

Le devenir des ERO-ERN ainsi formés par voie enzymatique est multiple. Le plus souvent, une transformation en une autre forme réactive a lieu (Fig. 1). Ainsi, l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 peuvent interagir avec les métaux de transition (fer, cuivre) pour générer des radicaux hydroxyles $\bullet OH$, par une réaction de Fenton ou d'Haber-Weiss. De même, $\bullet NO$ se combine aisément avec $O_2^{\bullet-}$ pour former le peroxynitrite $ONOO^{\bullet-}$, agent non radicalaire à la fois oxydant et nitrosant.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8471968>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8471968>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)