

STRESS OXYDATIF

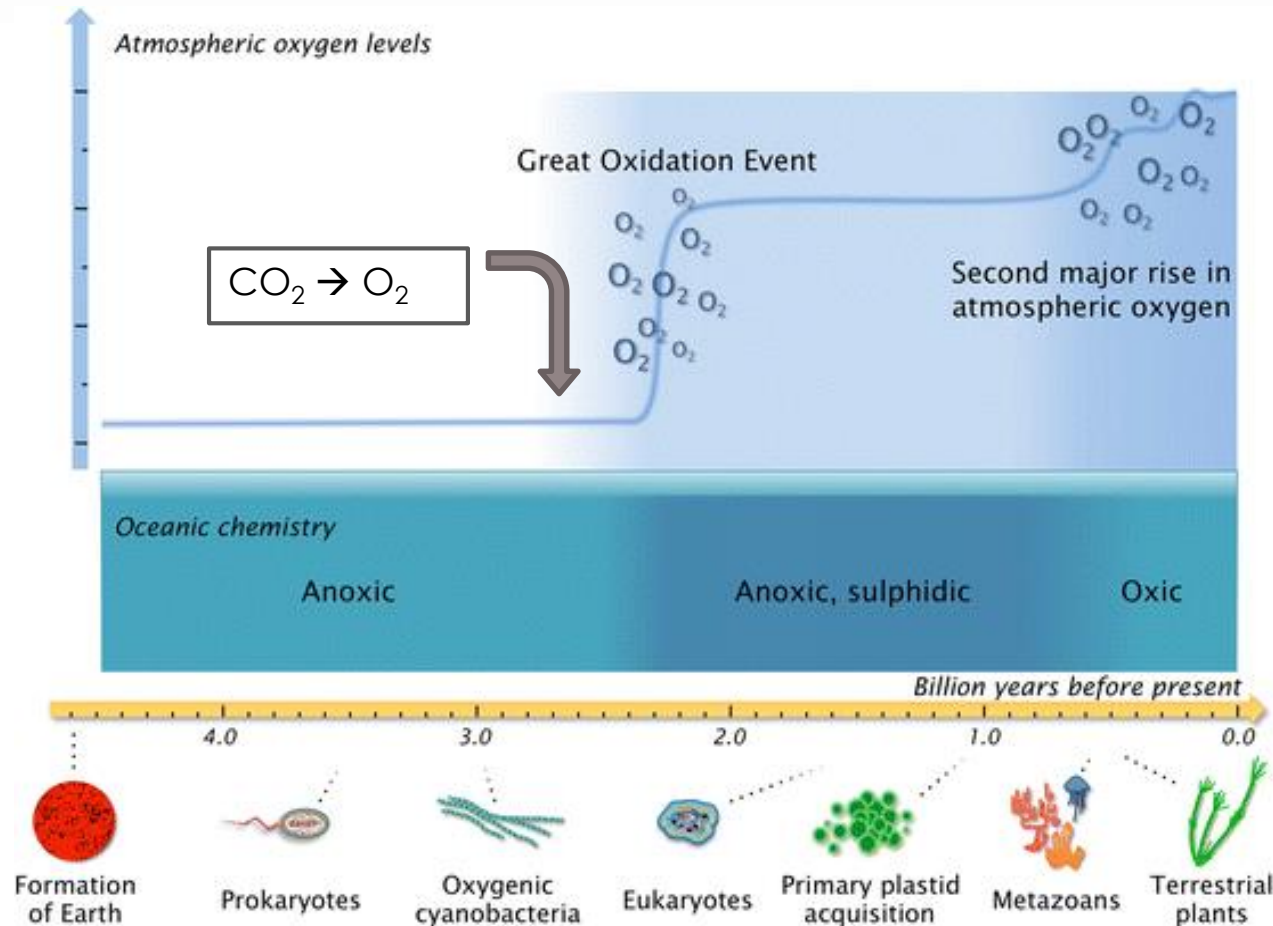
UE BMCP
LUNDI 10 NOVEMBRE 2025

1

PLAN

- **Concept et définitions**
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

CONCEPT ET DÉFINITIONS

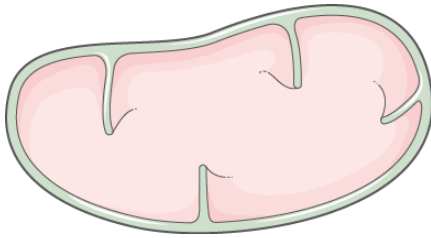


- -3M d'années : **photosynthèse** (cyanobactéries)
- Apparition d'un environnement **abondant** en O_2 (**21%** aa)
- Besoin de mécanismes **d'assimilation et de métabolisation de l' O_2** .
- Théorie de **l'endosymbiose** = acquisition des **mitochondries**.

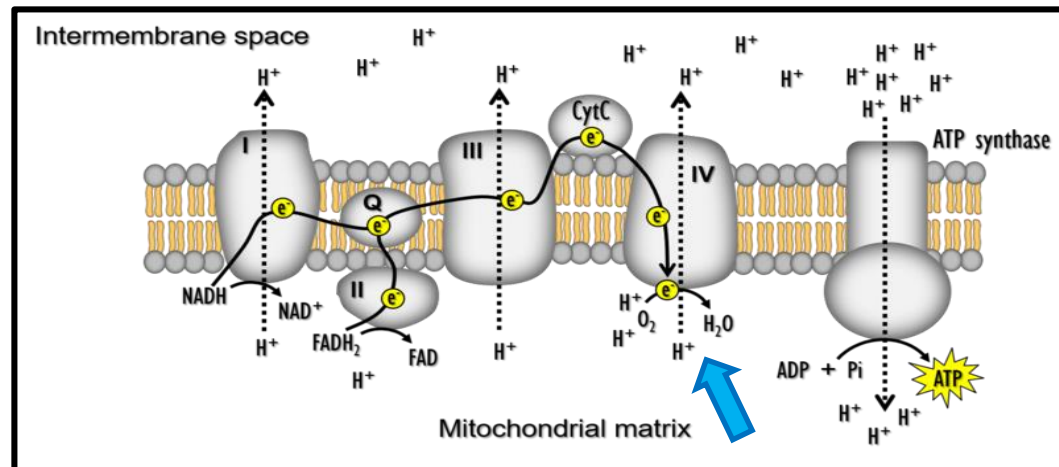
MA O'Malley and R Powell 2016

CONCEPT ET DÉFINITIONS

- Organite **spécialisé** dans l'utilisation de l'oxygène : la **mitochondrie**

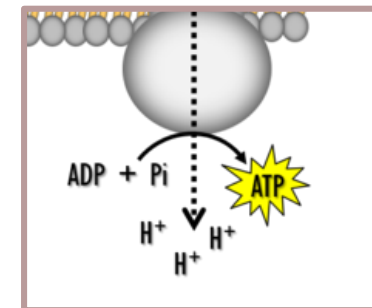
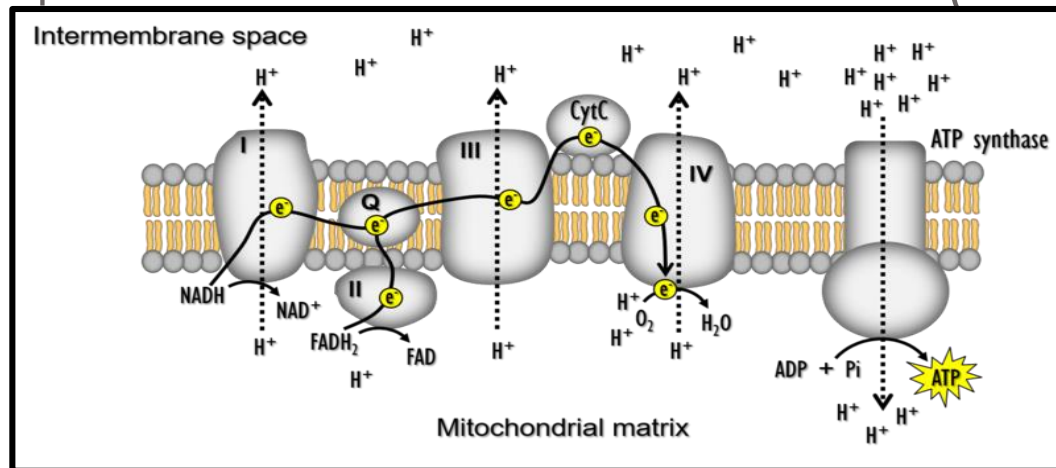


- Réalise la **phosphorylation oxydative** (production d'énergie à partir d'O₂)
- Confère son caractère « **aérobie** » à l'organisme



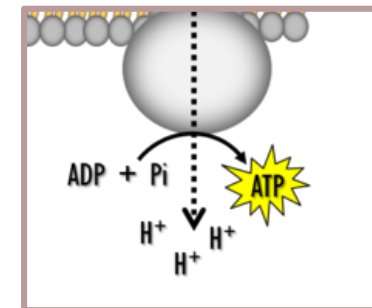
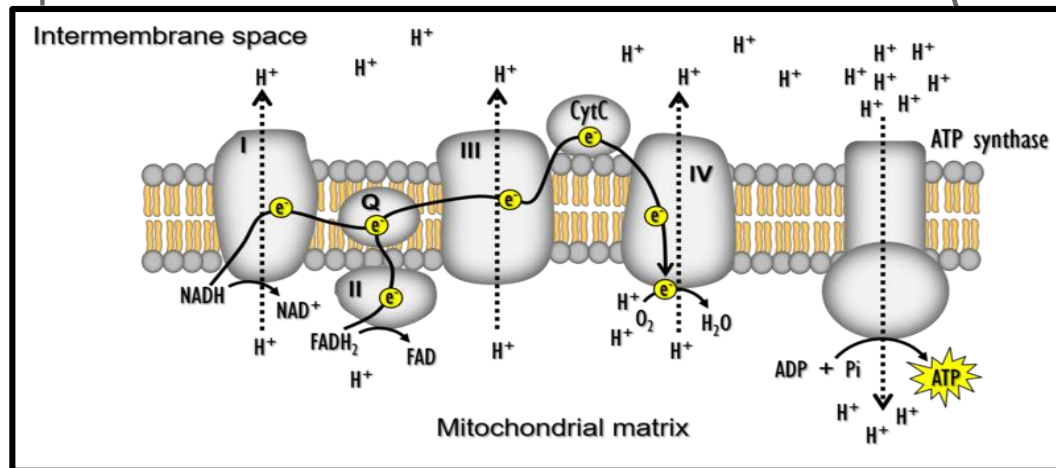
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Chaîne respiratoire mitochondriale** = Succession d'**étapes de transfert d'électrons** provenant de cofacteur réduits, au travers d'un ensemble de complexes protéiques à la **membrane interne mitochondriale**, et aboutissant à la formation **d'énergie**.
- **Phosphorylation oxydative** = dernière étape de la respiration mitochondriale qui transforme un ADP en **ATP** (ATP synthase = complexe V)



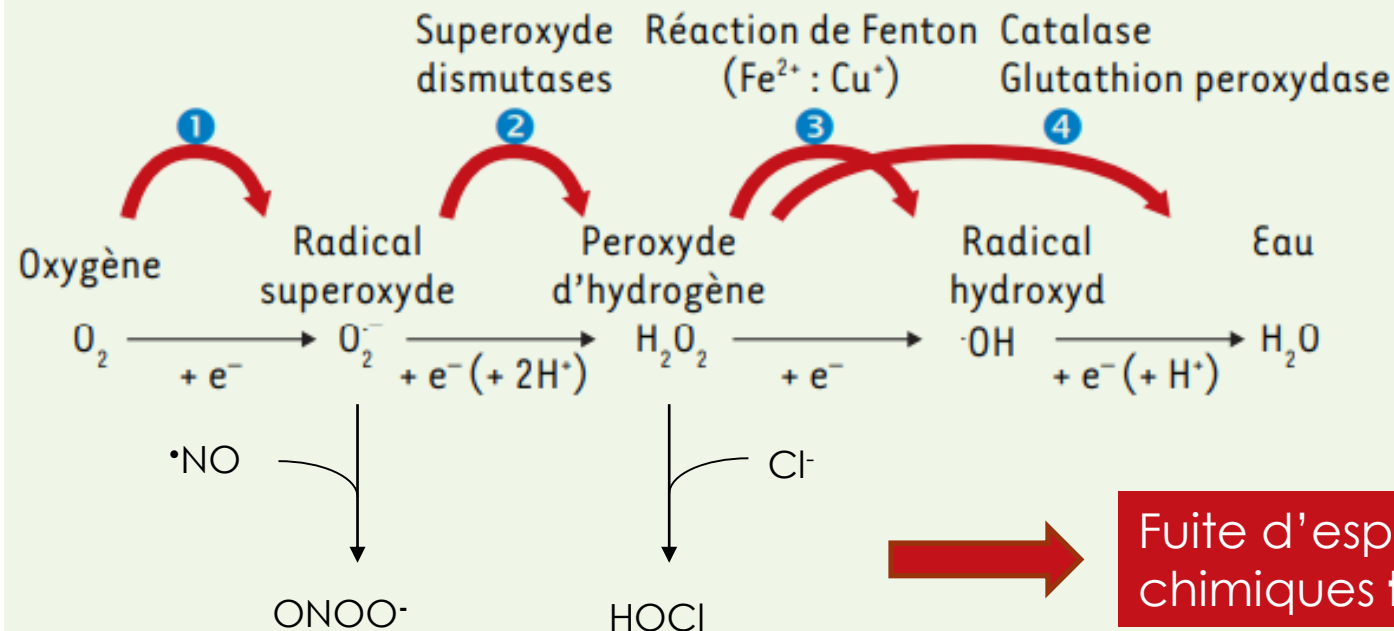
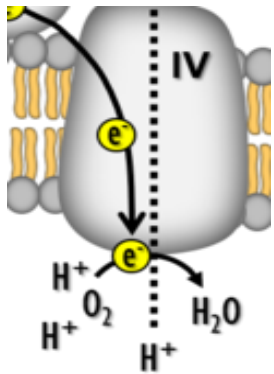
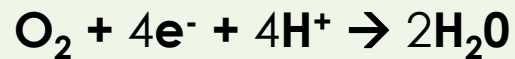
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Chaîne respiratoire mitochondriale** = Succession d'**étapes de transfert d'électrons** provenant de cofacteur réduits, au travers d'un ensemble de complexes protéiques à la **membrane interne mitochondriale**, et aboutissant à la formation **d'énergie**.
- **Phosphorylation oxydative** = dernière étape de la respiration mitochondriale qui transforme un ADP en **ATP** (ATP synthase = complexe V)



CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



CONCEPT ET DÉFINITIONS

Mécanismes
PRO-
OXYDANTS

Situation normale
= état d'**équilibre**

Mécanismes
ANTI-
OXYDANTS



-  production mitochondriale d'ATP
- Inflammation chronique
- Lutte contre infections
- Xénobiotiques, polluants, tabac, métaux...
- Hypoxie tissulaire / ischémie
- Radiations, rayonnements UV

- Enzymes détoxifiantes
- Vitamines C et E
- ... (suite cours)

CONCEPT ET DÉFINITIONS

Mécanismes
PRO-
OXYDANTS

Déséquilibre
= Stress oxydatif

Mécanismes
ANTI-
OXYDANTS



→ **Vieillessement** prématuré
→ **Pathologies** diverses (cardiovasculaires, cancéreuses,...)

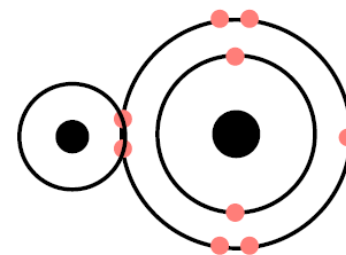
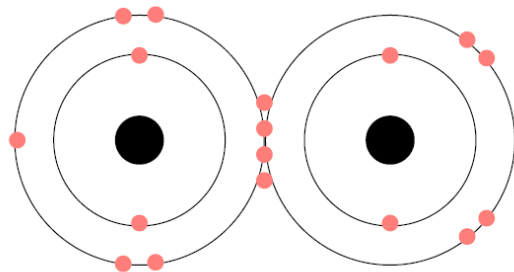
PLAN

- Concept et définitions
- **Les espèces réactives**
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **ERO** = ROS = Espèces **réactives** de **l'oxygène**
- **ERN** = Espèces **réactives** de **l'azote**
- **Espèces radicalaires (radical)** : espèce chimique instable de durée de vie courte dont un atome comprend sur sa couche externe un électron célibataire –non apparié).
- */!\ pas forcément un **ion** = espèce chimique dont la charge globale est non nulle car ne contient pas autant d'électron que de proton.*

Ion radical
superoxyde



Radical
hydroxyde



(pas un ion)

CONCEPT ET DÉFINITIONS

- Sources d'espèces réactives
 - De l'oxygène
 - **Chaîne respiratoire mitochondriale**
 - Membrane des cellules **phagocytaire** (PN, monocytes): NADPH-oxydase, dites aussi ou **NOX**, Myéloperoxydase
 - Métabolisme des bases puriques :
Xanthine oxydase
 - Métabolisme des xénobiotiques (Cytochromes)
 - De l'azote
 - **NO-synthase** : Arginine + NADPH + O₂ → •NO + NADP + citrulline
 - cellules **phagocytaire** (PN, monocytes)
 - endothélium vasculaire (pouvoir vasodilatateur)

=> O₂•⁻

LES ESPÈCES RÉACTIVES

- Espèces réactives de l'**oxygène**

Radicalaires

- anion radical superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$
- radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$
- peroxyde $\text{ROO}^\bullet$
- alkoxyde $\text{RO}^\bullet$

Non-radicalaires

- Peroxyde d'hydrogène H_2O_2
- Acide hypochloreux HOCl
- Oxygène singulet $^1\text{O}_2$

- Espèces réactives de l'**azote**

- Monoxyde d'azote $\text{NO}^\bullet$

- peroxynitrite ONOO^-

- + durée de vie courte = + **réactivité/toxicité** ↗

LES ESPÈCES RÉACTIVES

- Les espèces radicalaires ont aussi des rôles physiologiques bénéfiques !
 - Métabolisme mitochondrial
 - Transduction message intracellulaire
 - Equilibre Prolifération/Apoptose
 - Défense anti-infectieuse, adaptation au stress
 - Vasodilatation
- Régulation génique, régulation enzymatique ...

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- **Mécanismes toxiques**
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages



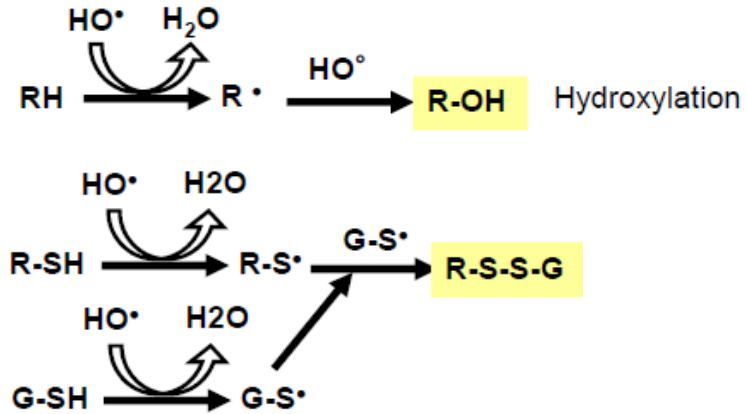
MÉCANISMES TOXIQUES

- Dommages oxydatifs
 - Dépassement des mécanismes de détoxification (antioxydants)
 - **Modifications chimiques irréversibles** des composants de la cellule par liaisons covalentes
- → Pertes de fonction (mécanique, enzymatique, métabolique)
- → Dégâts sur les composants cellulaires
- → Dégâts de l'information génétique

Induction de **mort cellulaire**
Différentes **pathologies** liées au stress oxydatif

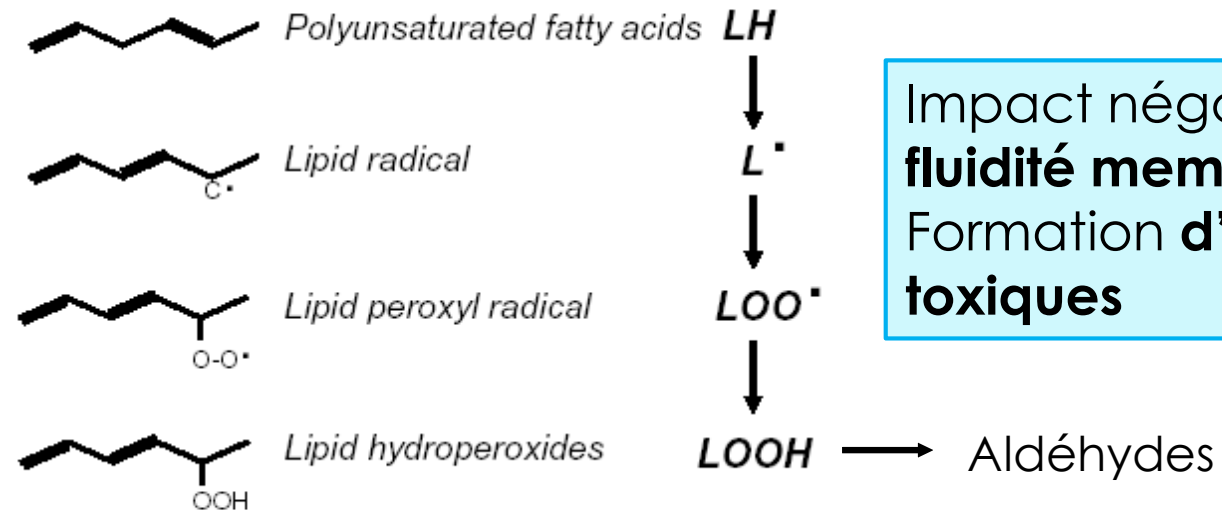
MÉCANISMES TOXIQUES

- Dommages protéiques



Oxydations
Pontages intra/inter-protéiques
Agrégats en plaques

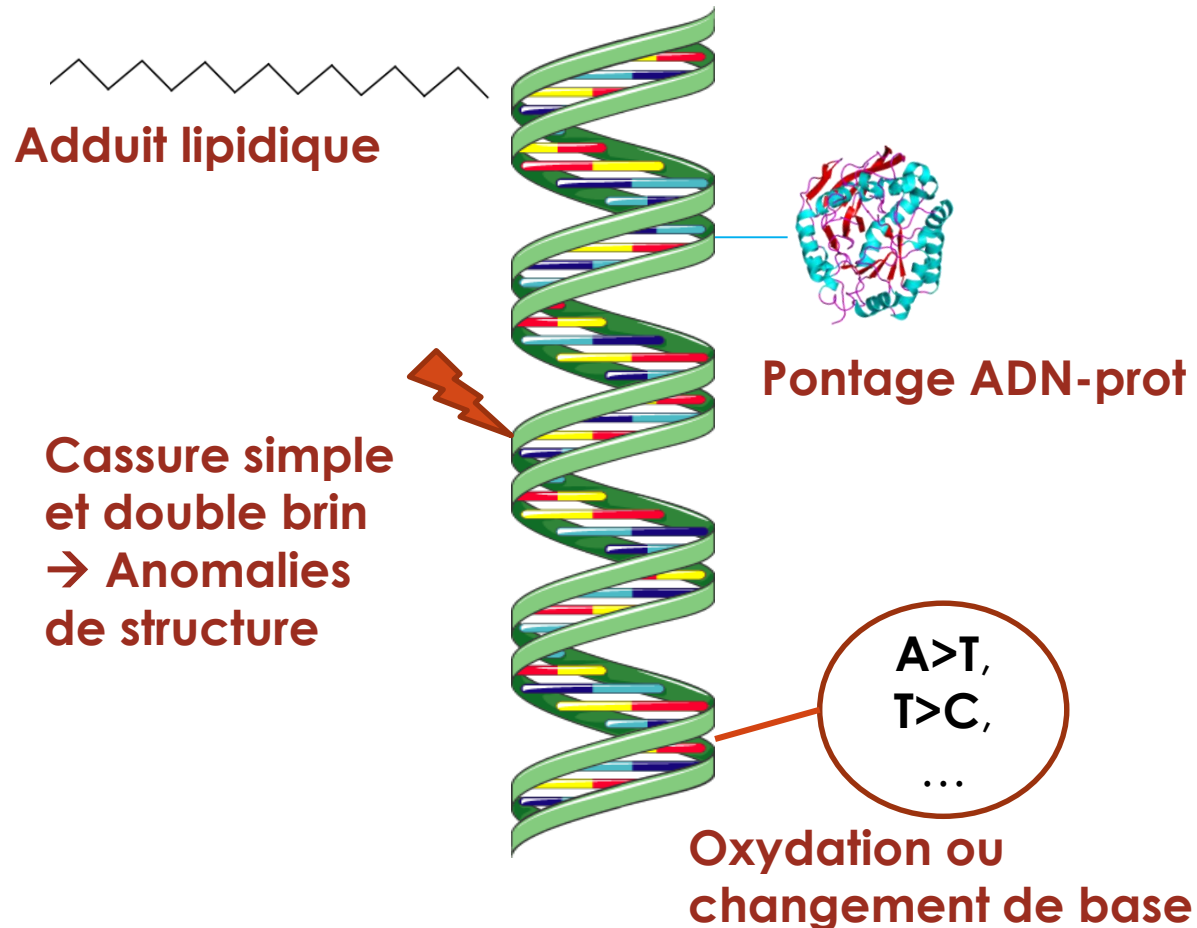
- Dommages lipidiques



Impact négatif sur la
fluidité membranaire
 Formation d'**aldéhydes toxiques**

MÉCANISMES TOXIQUES

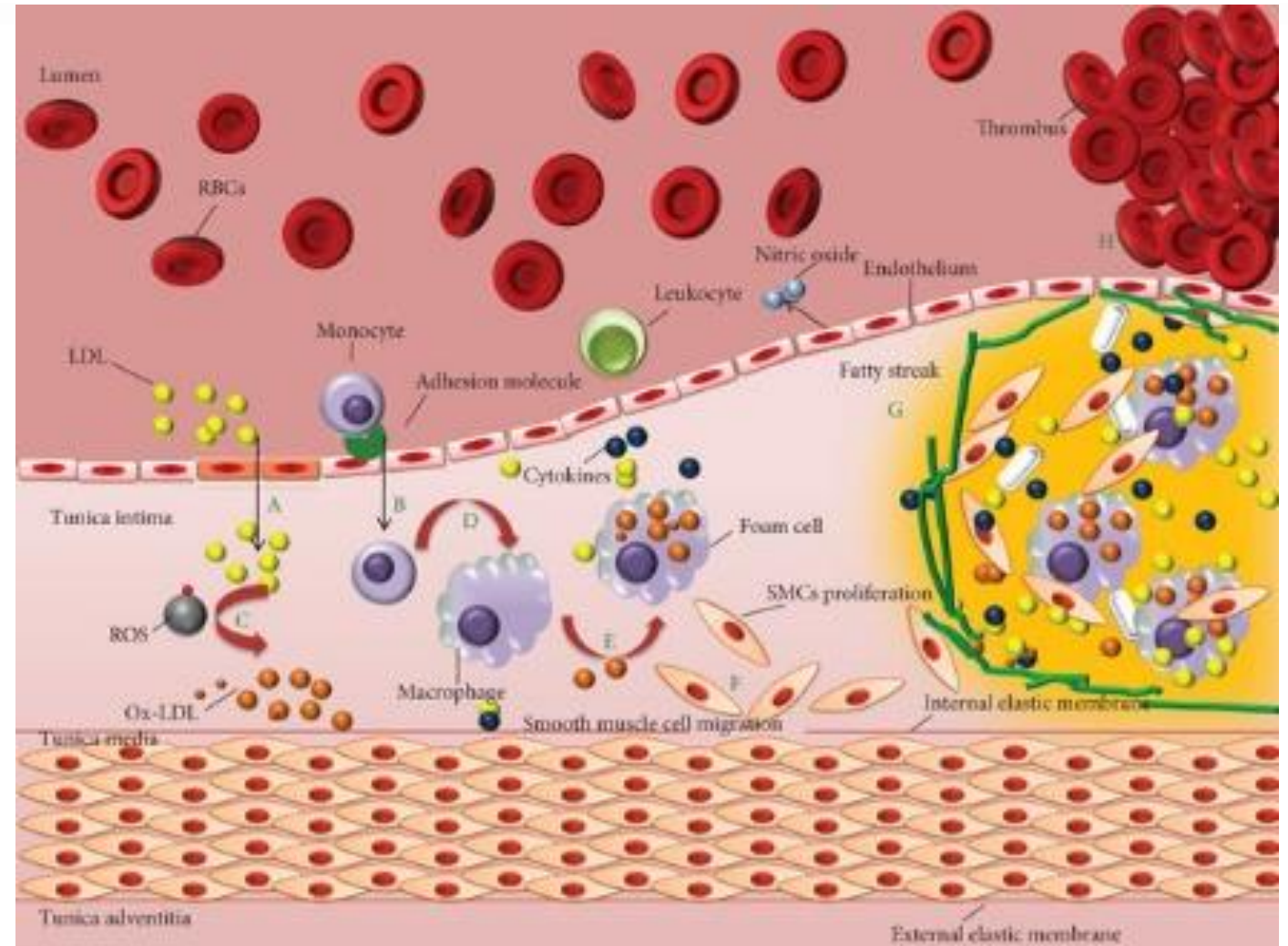
- Dommages sur les acides nucléiques



Conséquences très variables selon la région touchée et le type de dégâts :
Mort cellulaire, risques de **cancers**,...

MÉCANISMES TOXIQUES

- Exemple pathogénique : l'athérosclérose
 - **Peroxydation** des **LDL**
- Remaniement tissulaire par prolifération cellulaire anormale et épaissement de l'intima = **athérome**

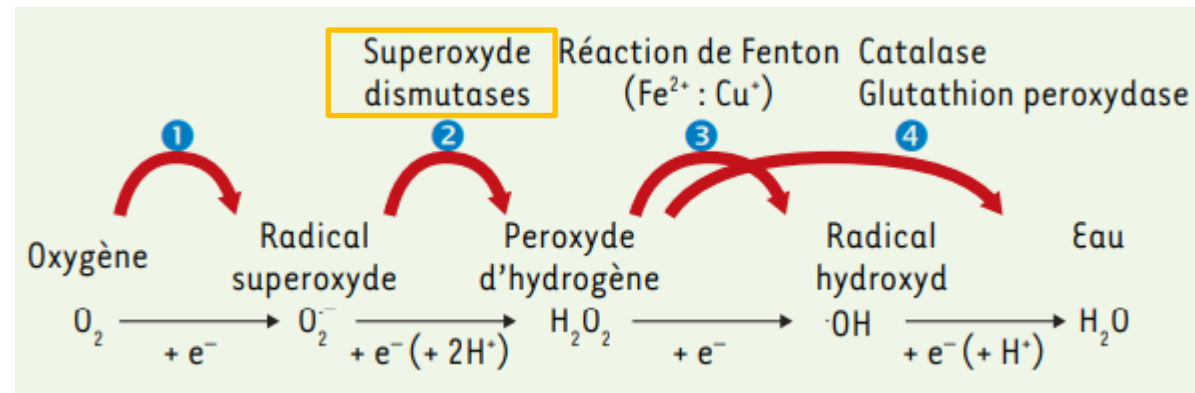


PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- **Les anti oxydants**
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

LES ANTIOXYDANTS

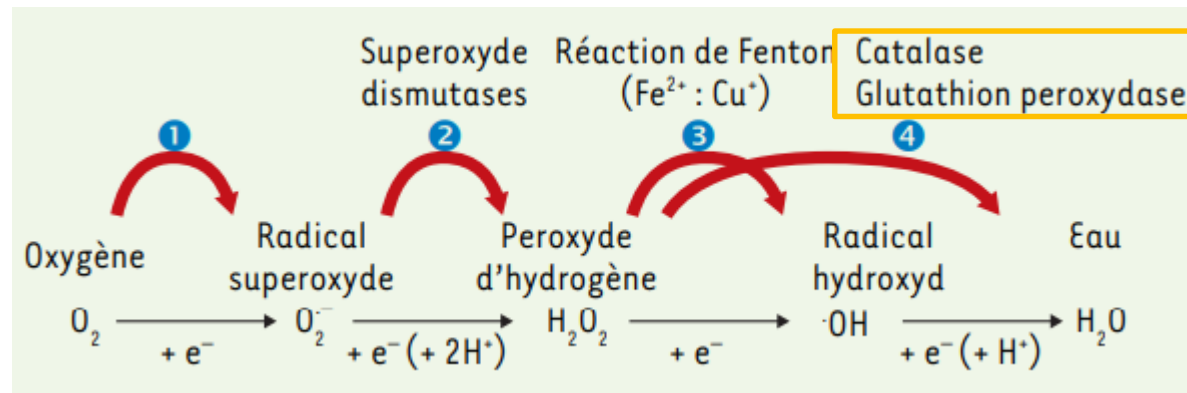
- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **endogènes** (= enzymatiques)



- La superoxyde dismutase (**SOD**) : détoxifie $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 (dismutation)
 - Fonctionne avec cofacteurs ions métalliques (Zn, Mn)

LES ANTIOXYDANTS

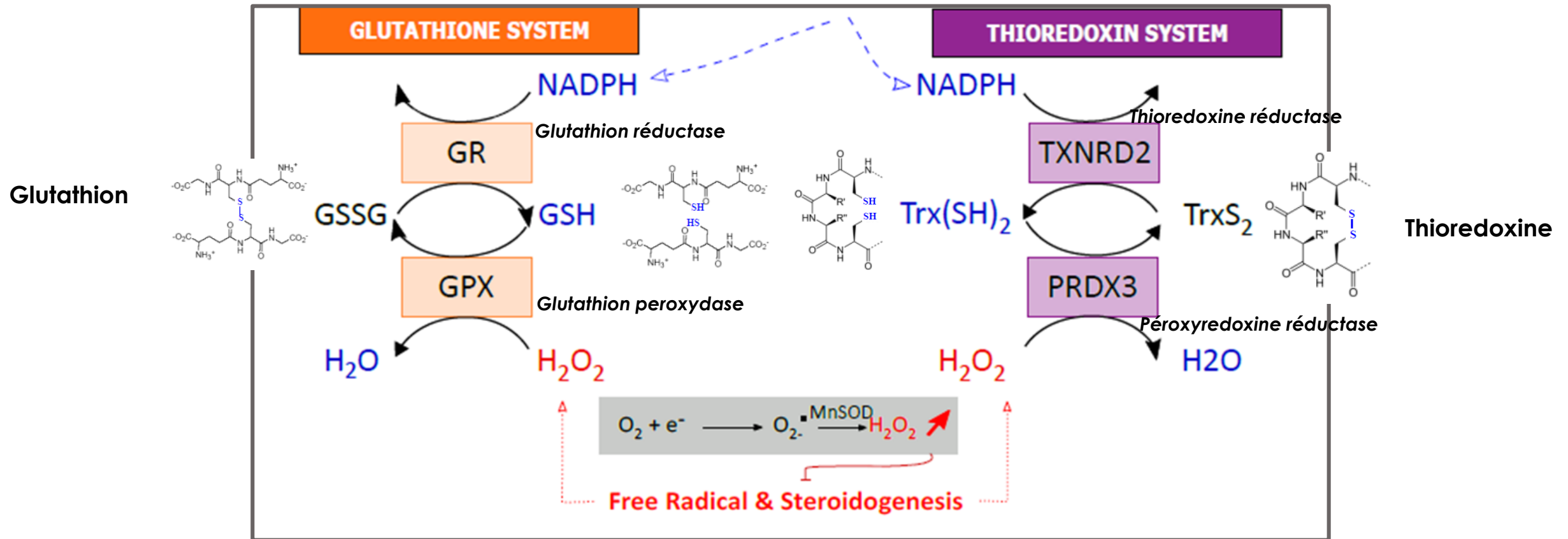
- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **endogènes** (= enzymatiques)



- La **catalase** → peroxysome
- Et les **systèmes peroxydase** → Cytosol, mitochondrie, extracell
 - détourne H_2O_2 de la réaction de Fenton et redonne de l' H_2O

LES ANTIOXYDANTS

- Les **systèmes peroxydase**



LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **exogènes** (= non enzymatiques)
- Vitamine A, **E**, **C** : réversion de la peroxydation lipidique
- Protéine de transports et séquestrants des métaux : transferrine, ceruloplasmine, lactoferrine,
- Métaux oligoéléments: Cu, Mn, Zn, Se
- Ubiquinone (coenzyme Q), Glutathion, acide urique, bilirubine,
- Caroténoïdes, flavonoïdes

LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
- Voies d'**adaptation génique** au stress oxydant
 - Un déséquilibre modéré transitoire de la balance pro/anti oxydant **induit une réponse adaptée** et la mise en route de **mécanisme adaptatifs** : concept d'« **hormésie** »
 - Antioxydant Response Element (ARE) → promotion de la transcription génique d'enzymes détoxifiantes (SOD, systèmes peroxydases,...)
- Exercice physique :  modérée des ROS → **effet bénéfique**

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- **Implication du stress oxydatif en pathologie**
- Take-Home Messages

IMPLICATION EN PATHOLOGIE

- Maladies **cardiovasculaires**
 - Athérosclérose et LDL-Chol oxydé
- Maladies **neurodégénératives**
 - Cf. dia 55, formation d'adduits et d'agrégats protéiques en « plaque »
- **Diabète sucré**
 - Glucose circulant élevé : ↗ ROS, glycation pro-oxydante
- **Vieillesse**
 - Régression progressive des mécanismes antioxydants
 - Augmentation progressive de la production des espèces réactives

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- **Take-Home Messages**

TAKE HOME MESSAGES

- Le stress oxydatif est la résultante d'un **déséquilibre**
- Les ERO et ERN ont des **rôles physiologiques importants** (réponse anti-infectieuse, ...). Leur principal source est la **chaîne respiratoire mitochondriale** (pas que!)
- Des mécanismes **anti oxydants** et des mécanismes **adaptatifs** existent
 - Enzymatique, non enzymatique, réponse au stress modéré
- Implication en « pathologie »
 - **Athérosclérose**
 - **Maladies neurodégénératives**
 - **Vieillesse** physiologique

VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES

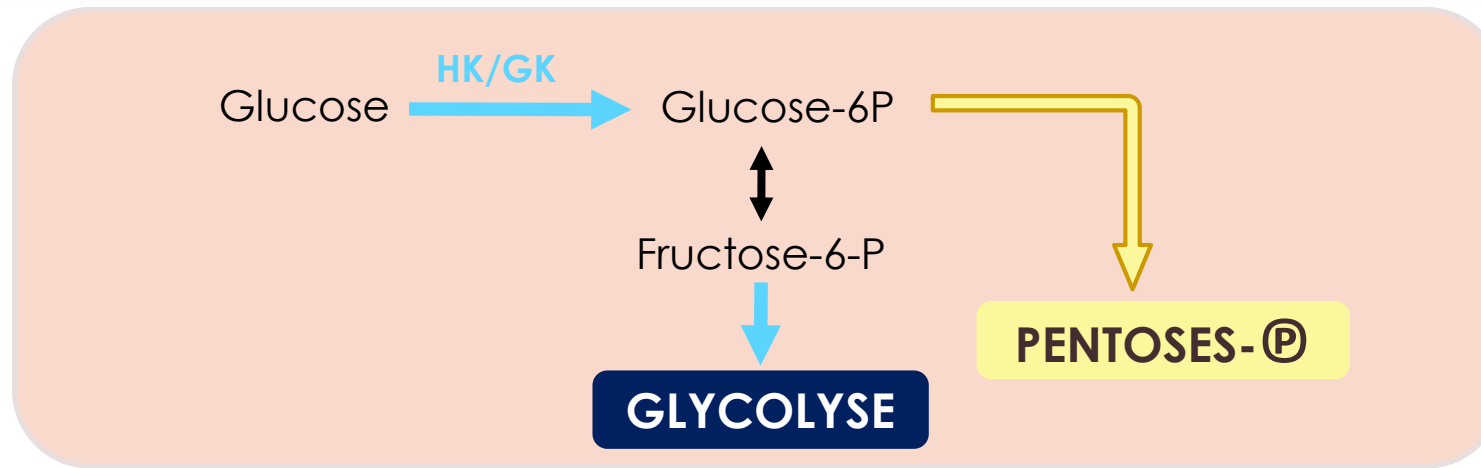
UE BMCP
10 NOVEMBRE 2025

30

PLAN

- **Rappels métabolisme du glucose**
- Voie des pentoses-phosphates
 - Etape oxydative
 - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

RAPPELS METABOLISME DU GLUCOSE



- **2^e voie** métabolique du glucose
- Rôles:
 - ~~Production d'énergie~~ → glycolyse
 - Synthèses de cofacteurs réduits **NADPH** : protection vis à vis des ROS, voies anaboliques
 - Synthèses de **ribonucléotides** : acides nucléiques

RAPPELS METABOLISME DU GLUCOSE

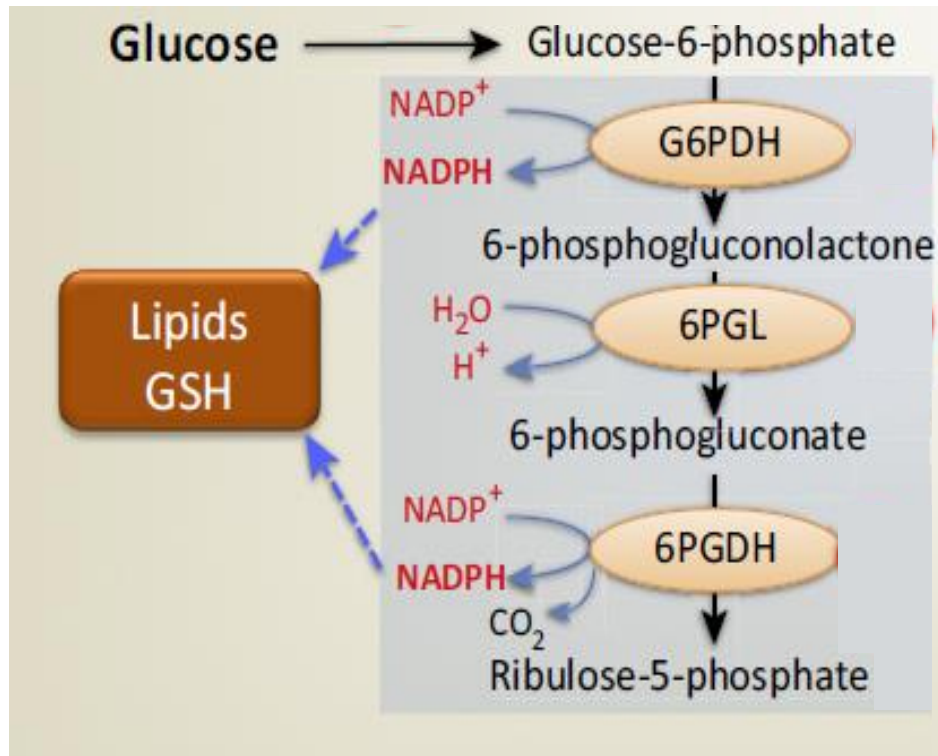
Voie des Pentoses-phosphates

- Réalisée essentiellement dans le **foie**, le **tissu adipeux**, les **glandes surrénales**, **testiculaires et mammaires**, ainsi que l'**érythrocyte** (GR).
- Une phase **oxydative** en 3 étapes, et une phase **non-oxydative**.

PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- **Voie des pentoses-phosphates**
 - Etape oxydative
 - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

ÉTAPE OXYDATIVE



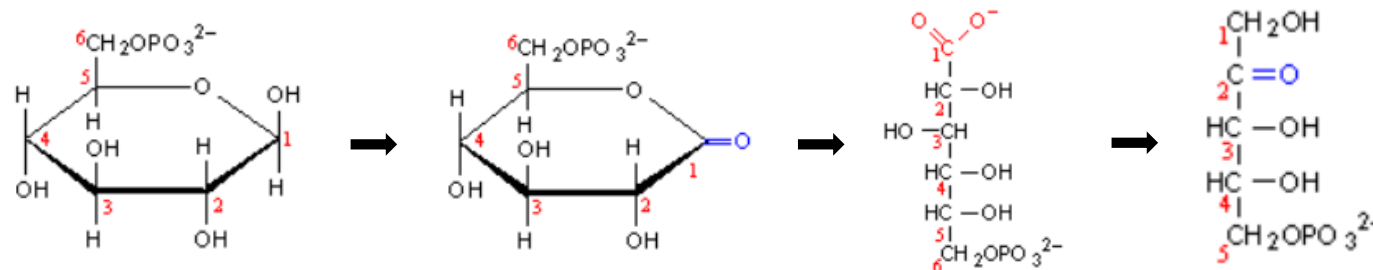
- 3 étapes oxydatives **irréversibles**

G6P-déshydrogénase fonction **lactone** en C1

6-phosphogluconolactonase linéarisation

6-phosphogluconate déshydrogénase décarboxylation oxydative

- Génèrent **2 NADPH** ainsi qu'un pentose : le **ribulose-5-phosphate (Ru5P)**

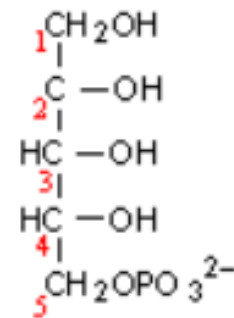
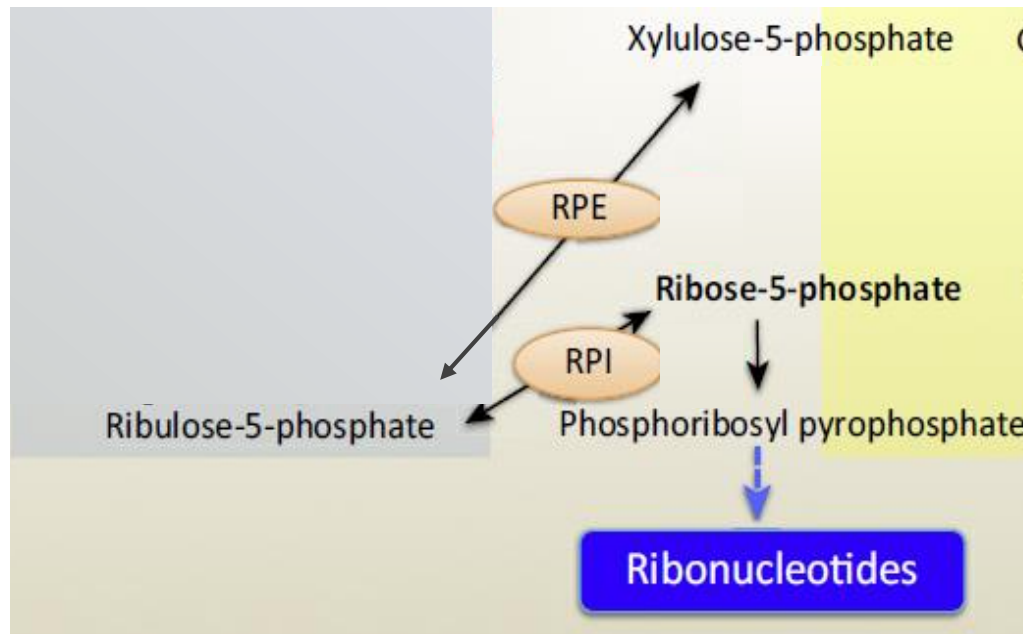


ÉTAPE NON-OXYDATIVE

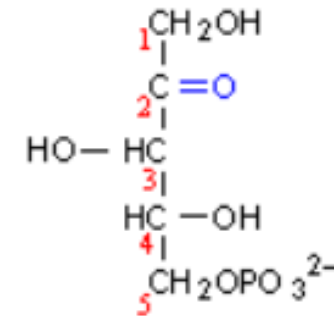
- **Ru5P** peut être
 - **Isomérisé** en Ribose-5-phosphate (**R5P**)
→ vers la synthèse de **ribonucléotides**
 - ou **épipimérisé** en Xylulose-5-phosphate (**Xu5P**)

Ru5P isomérase (RPI)

Ru5P épimérase (RPE)



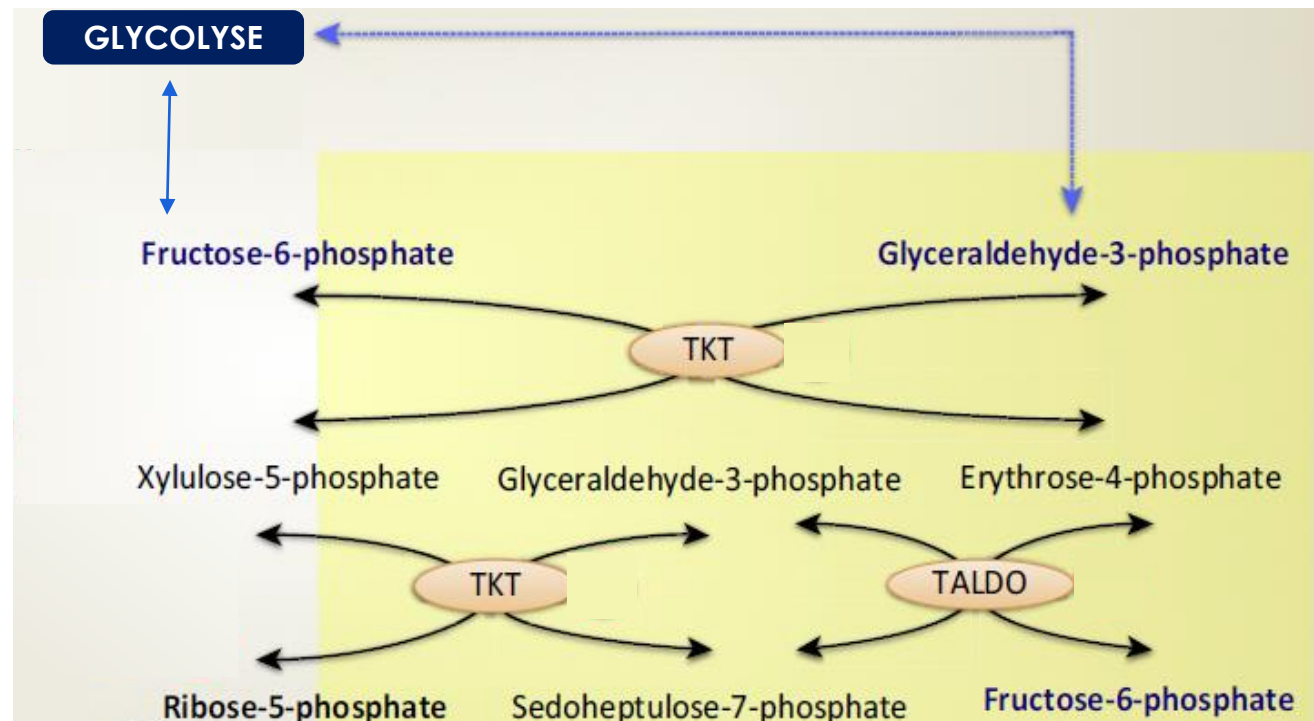
R5P



Xu5P

ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Que des étapes **réversibles**
- Les étapes **non-oxydatives** sont à la frontière avec la **glycolyse** (intermédiaires communs)



ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Transfert de **2C** du Xu5P vers le R5P : obtention d'un **heptose** et d'un glycéraldéhyde -3-P (**G3P**)

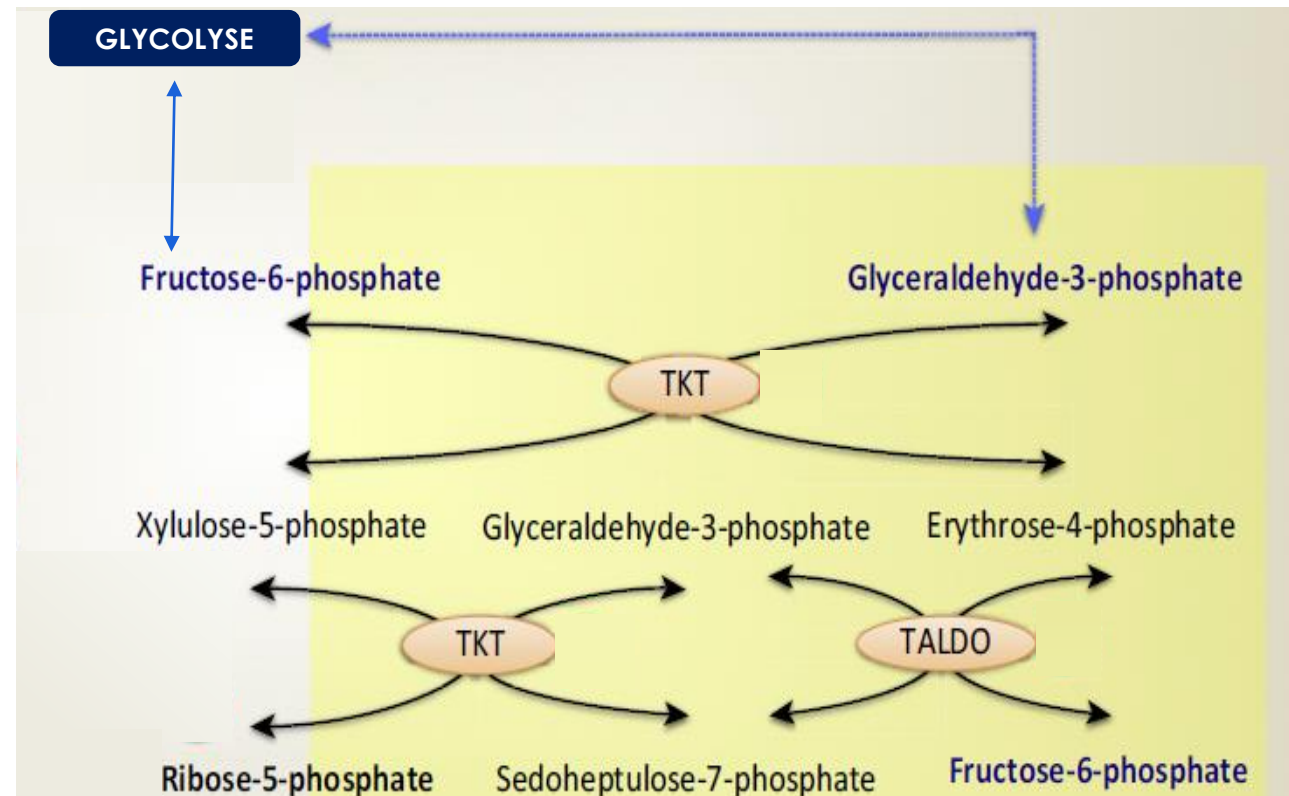
Transcétolase (TKT)

- Puis transfert de **3C** de l'heptose vers le G3P : obtention de Fructose-6-phosphate (**F6P**) et d'érythrose-4-phosphate (**E4P**)

Transaldolase (TALDO)

- Enfin nouveau transfert de **2C** du Xu5P vers l'E4P : obtention d'un **nouveau F6P** et d'un **nouveau G3P**

Transcétolase (TKT)



ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Au total, le bilan pour **trois** molécules de **G6P** initiales :



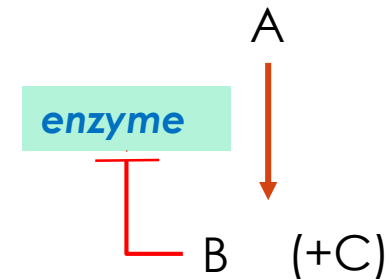
- **F6P** : peut retourner à la **glycolyse**, ou être converti en G6P pour **entrer de nouveau dans l'étape oxydative** de la voie des pentoses.
- **G3P** : peut retourner à la **glycolyse**.
- R5P $\rightarrow$ ribonucléotides $\rightarrow$ acides nucléiques
- NADPH $\rightarrow$ synthèse d'AG, protection ROS

PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
 - Etape oxydative
 - Etape non-oxydative
- **Régulation**
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

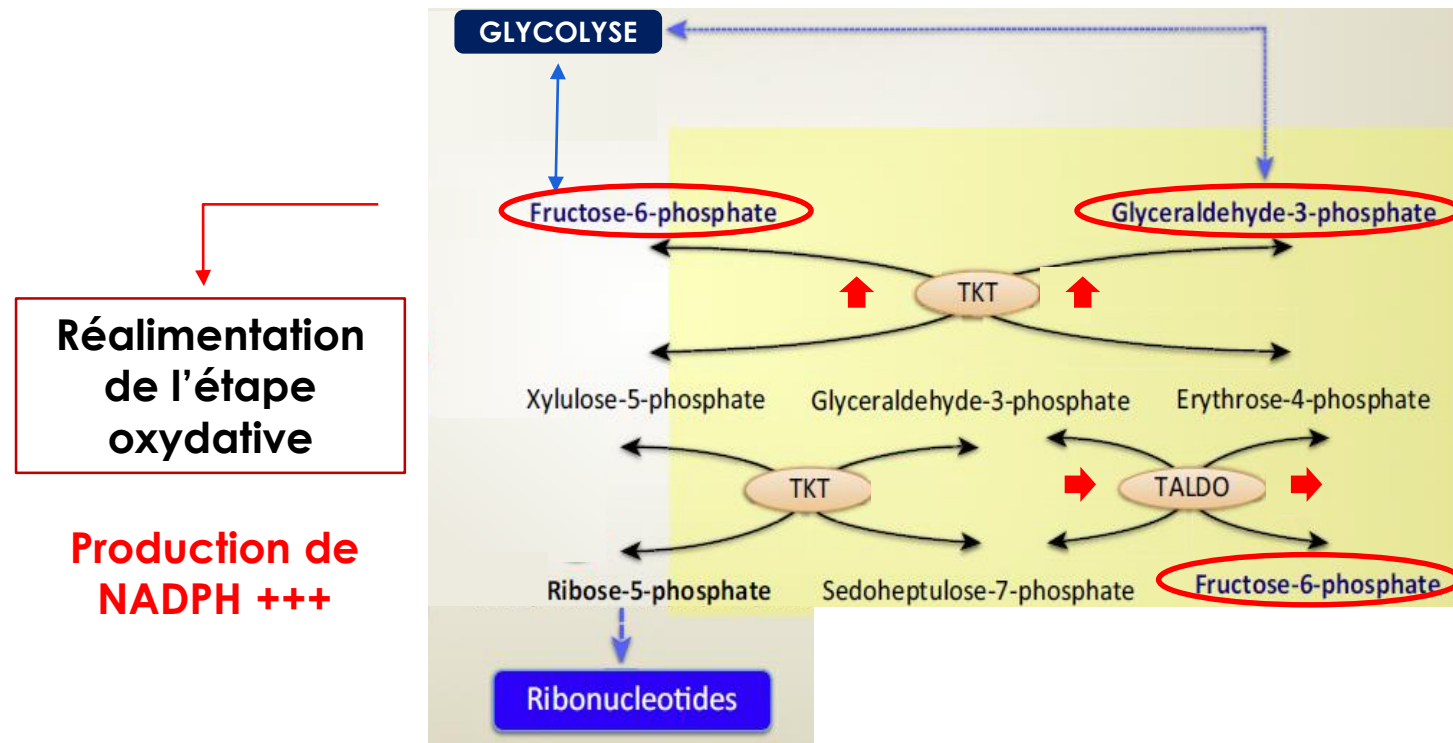
RÉGULATION

- Comme alternative à la glycolyse, la voie des pentoses P permet de **s'adapter au flux entrant de glucose** et à la **demande métabolique de la cellule**.
- Régulation des enzymes :
 - **Allostérie**
 - Modulateurs : produits des étapes enzymatiques
- Enzymes clés de la régulation de la voie des pentoses P : **TKT** et **TALDO** (étape non-oxydative réversible)



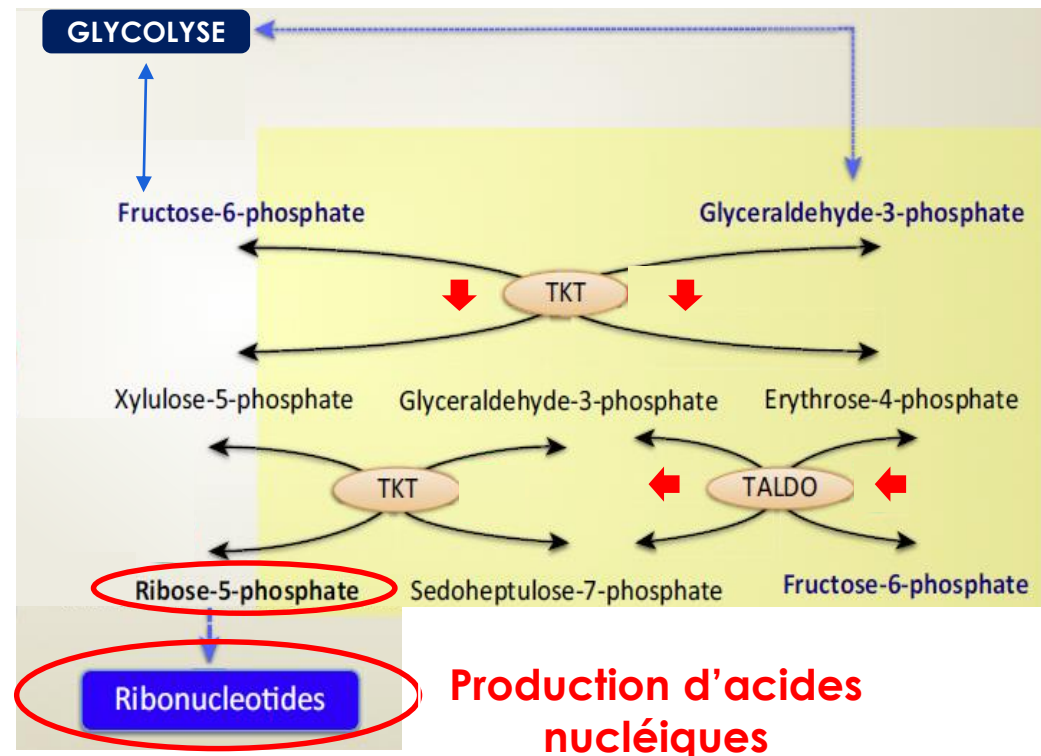
RÉGULATION

- En cas de besoin prépondérant de **protection vis-à-vis d'un stress oxydant** :



RÉGULATION

- En situation d'importante **division cellulaire (prolifération)** :



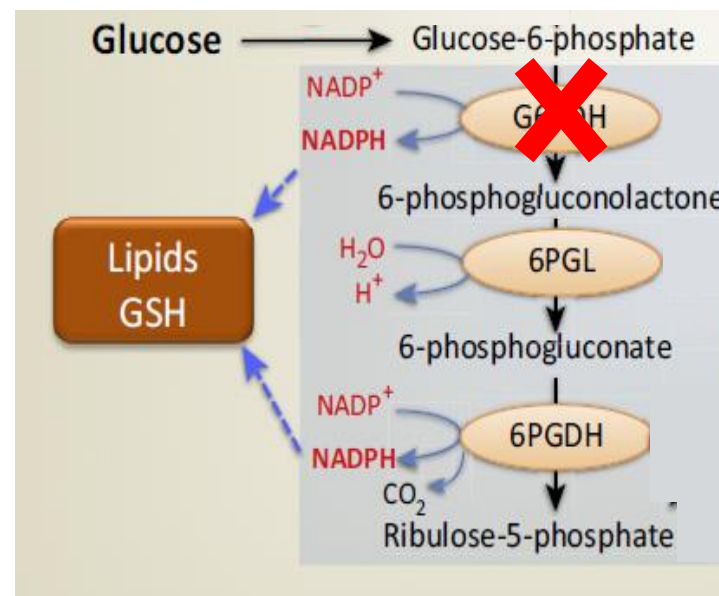
PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
 - Etape oxydative
 - Etape non-oxydative
- Régulation
- **Notions physiopathologiques**
- Take-Home Messages

NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

RECESSIF LIE A L'X
locus : Xq28

- Pathologie congénitale:
 - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).
 - **Afrique, pourtour méditerranéen**, Asie.
 - Sélection naturelle dans les zones géographiques **impaludées** (protecteur)
- **Incapacité de production de NADPH** via la voie des pentoses P (seule source dans le **GR**)
 - = **Sensibilité ++ au stress oxydant**
- Manifestations :
 - = **Anémie hémolytiques** par destruction du GR lors d'exposition à agents oxydants exogènes.
- **Hétérogénéité clinique +++**



NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

RECESSIF LIE A L'X
locus : Xq28

- Pathologie congénitale:
 - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).

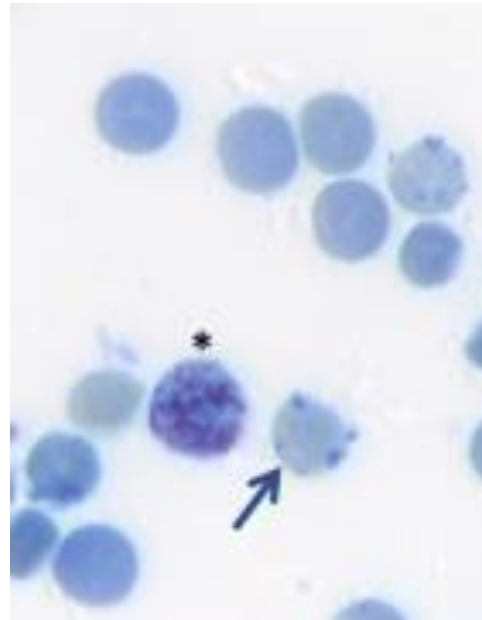
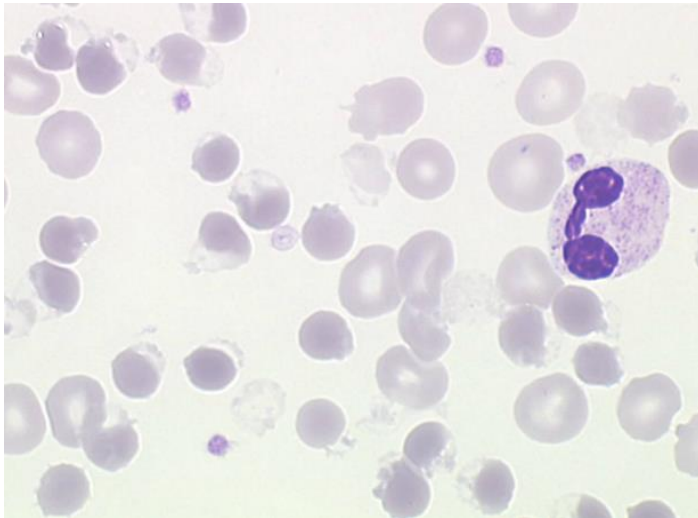
- Tableau inaugural à type **d'hémolyse intravasculaire aiguë** :
- **Déclenchée par** : aliments oxydants (**fèves** « favisme »), **médicaments** notamment nombreuses classes ATB (quinolones, nitrofuranes, sulfamides) et antipaludéens, épisodes infectieux.
 - **Hépatosplénomégalie**, +/- **douleurs abdominales et dorsales**
 - **Ictère cutanéomuqueux**
 - Urines « **porto** » = hémoglobinurie massive

- Anémie régénérative : **Hb** ↓ **Rétic** ↑
- **Bilirubine libre** ↑ ; éventuellement bilan hépatique altéré
- **Hémoglobinurie** + voire ++
- **Corps de Heinz** et **hémighosts** au frottis sanguin +

NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

RECESSIF LIE A L'X
locus : Xq28

- Pathologie congénitale:
 - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).



Corps de Heinz = précipité
d'hémoglobine oxydée
polymérisée

Hémighosts = globule
rouge altéré par
oxydation de la
membrane plasmique

NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

RECESSIF LIE A L'X
locus : Xq28

- Pathologie congénitale:
 - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).

→ Tableau inaugural à type **d'hémolyse intravasculaire aiguë** :

- **Déclenchée par** : aliments oxydants (**fèves** « favisme »), **médicaments** notamment nombreuses classes ATB (quinolones, nitrofuranes, sulfamides) et antipaludéens, épisodes infectieux.
- **Hépatosplénomégalie**, +/- **douleurs abdominales et dorsales**
- **Ictère cutanéomuqueux**
- Urines « **porto** » = hémoglobinurie massive

→ Anémie régénérative : **Hb** ⚡ **Rétic** ⚡

→ **Bilirubine libre** ⚡ ; éventuellement bilan hépatique altéré

→ **Hémoglobinurie** + voire ++

→ **Corps de Heinz** et **hémighosts** au frottis sanguin +

TTT de la crise:

- **Hydratation**, transfusion de **CGR**, +/- épuration extrarénale.
- Traitement symptomatique et des complications
- Eviction des composés à risque !

PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
 - Etape oxydative
 - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- **Take-Home Messages**

TAKE-HOME MESSAGES

Voies des pentoses phosphates

- **Seconde voie métabolique du glucose** après la glycolyse
- Particulièrement importante **dans certains organes** (GR/déficit héréditaire en G6PD)
- **Adaptation** de l'orientation de la voie des pentoses phosphates vers différents buts **selon besoin de la cellule** :
 - **Protection** vis-à-vis du stress oxydant
 - Production de **ribonucléotides**
 - Retour à la glycolyse (besoin d'énergie/ATP)



MERCI POUR VOTRE ATTENTION



clement.janot@chu-lyon.fr