

Stress oxydatif Vieillessement Infertilité Les anti-oxydants

Gynécologie pratique
Paris – 25 mars 2011

Auteurs

Dr Marc COHEN, Procrelys – Lyon
Pr Yves MENEZO, Unilabs - Paris

Stress oxydatif

Recherche
Procréerlys

Le stress oxydant

- Habituellement, **oxygène glucose acide gras** au niveau de la **mitochondrie**, et par le biais d'**électrons**, aboutit à la production d'**énergie**, ce qui permet à nos cellules de se **maintenir en vie**
- Mais cette **opération n'est pas parfaite**: 3 à 5% des électrons concernés peuvent **rester libres** et avoir l'occasion de **s'agréger à l'oxygène** et être à l'origine de la formation des **espèces oxygénées réactives (EOR)**
- Il s'agit d'**éléments réactionnels** qui vont interagir avec différents **constituants biologiques** qu'ils vont modifier en les oxydant et entraîner différentes pathologies.

Les cibles : les EOR

- Les EOR peuvent modifier
 - l'**adn** : apparition de mutations, source de maladies chroniques de dégénérescence tel que les cancers.
 - les **structures des protéines** et les rendre inutilisables par l'organisme
 - **oxyder les lipides** et en faire des éléments dangereux pour les système cardio vasculaire

Le stress oxydant

Le stress oxydant se produit lorsque la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) potentiellement destructeurs, dépasse les propres défenses naturelles anti-oxydantes de l'organisme, ce qui entraîne des dommages cellulaires.

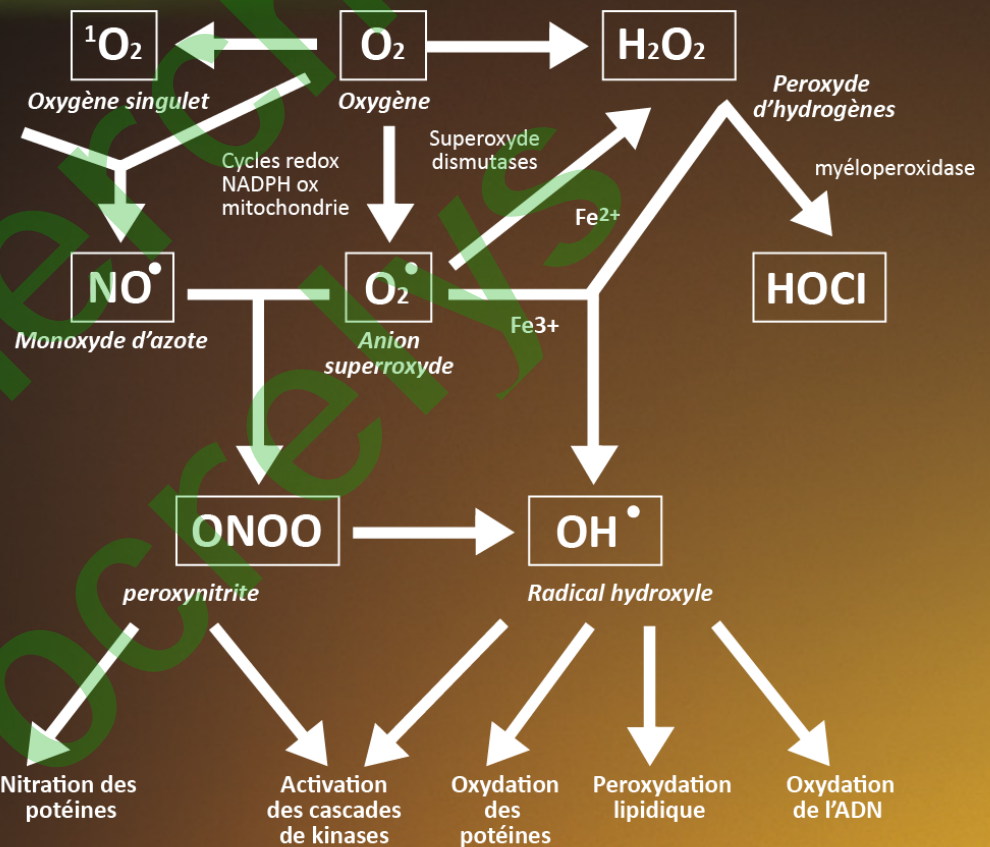


Figure 1 - Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie.

Le stress oxydant

L'oxygène que nous respirons quotidiennement peut donc devenir, dans certaines circonstances, toxique pour nos cellules : cette situation caractérise le STRESS OXYDANT.

Recherche
Procrealis

Le stress oxydant

- Cependant, l'organisme a développé des **stratégies de défense** antioxydante pour réduire les effets délétères liés à l'oxydation
- Ils ont pour source l'**alimentation** - c'est dire le rôle et l'importance de la **nutrition** – composées de vitamines (A, C, E), de caroténoïdes (b-carotène, lycopène), de flavonoïdes, mais aussi d'enzymes (SOD, glutathion peroxydase...), du glutathion et de nombreux oligoéléments
- La **pertinence des associations** des éléments qui font notre défense antioxydante conditionne l'agressivité de ces espèces

Le stress oxydant

- Mais ces mécanismes de défense contre l'oxygène toxique,
 - peuvent être insuffisantes pour assurer la défense de l'organisme (mauvaise alimentation, environnement mais aussi notre mode de vie - tabagisme, l'alcool en excès, l'exposition au soleil)
 - ou peuvent être débordés (intervention chirurgicale)
- > les réserves antioxydantes ne vont plus être suffisantes pour contenir l'agression

- libre cours à l'oxygène toxique dans l'organisme et aboutir à des lésions irréversibles :
 - > on parle de stress Oxydant.

Stress oxydant en résumé

- notre organisme est soumis en permanence à des agressions oxydatives
- l'existence de mécanismes de réparation dont l'origine se trouve dans l'ADN
- Le SO peut amplifier les erreurs de réparation et éventuellement leur accumulation.
- C'est à ce niveau que les antioxydants jouent un rôle essentiel, en agissant préventivement pour contrer le développement de certaines maladies dégénératives,

> vieillissement en bonne santé

Les antioxydants

Quels Antioxydants ?

- Selenium
- Vitamine C
- SOD
- CoEQ10

**Ces antioxydants classiques et puissants
fonctionnent pour l'anti-âge**

Stress oxydatif et vieillissement

Recherche
Procreolys

Stress oxydatif & vieillissement

- l'action préventive du sélénium dans l'apparition du cancer de la prostate où son rôle est admis car il joue un rôle dans le métabolisme de la testostérone, du colon, et du cancer du poumon
- liens existant entre des déficiences en sélénium et certaines pathologies liées au vieillissement et ce, par l'intermédiaire de la glutathion peroxydase
- l'accélération de la dégradation des fonctions cognitives

Stress oxydant et vieillissement

La vitamine E, un antioxydant majeur

- ensemble de composés phénoliques appelés tocophérols (α , β , γ , δ) groupes méthyl
- famille de 8 molécules différentes, mais très proches. Elle englobe les tocophérols et les tocotriénols
- se répartit dans les différentes lipoprotéines plasmatiques
- 3 mécanismes d'action pour lutter contre le vieillissement
 - en protégeant les acides gras insaturés, les protéines et l'ADN contre l'oxydation
 - diminue le risque de maladies coronariennes en réduisant l'agrégation plaquettaire
 - Le tocotriénol : pénètre la barrière cérébrale et protège les cellules du cerveau du radical peroxy-nitrite

Stress oxydant et vieillissement

- L'Homocystéine /vitamines groupe B est un important facteur de risque cardiovasculaire qu'on peut comparer à celui découlant du tabagisme ou d'une hyperlipidémie

Stress oxydant et vieillissement

La vitamine C

- fait baisser de façon importante les triglycérides
- Consommer 300 à 400mg de vitamine C chaque jour accroît l'espérance de vie une mortalité cardiaque inférieure à celle de faibles consommateurs
- Il en est de même de la cataracte, maladie oculaire liée au vieillissement

Stress oxydant et vieillissement

Les Omega-3

- acides gras polyinsaturés de la famille des oméga3: acide linoléique (huiles de colza et de soja) et EPA/DHA (huiles de poisson)
- semblent apporter une protection contre l'infarctus. réduction des arythmies et arrêts cardiaques
- une supplémentation /placebo
- diminution significative de la tension systolique, de l'agrégation plaquettaire

Stress oxydant et vieillissement

- La CoQ10 ou ubiquinone

joue un rôle capital dans la production d'énergie au sein des mitochondries mais aussi c'est un puissant antioxydant dont l'action protectrice s'exerce surtout dans les cas d'hypertension, de troubles du rythme cardiaque ou d'hypertrophie ventriculaire.

Stress oxydant et vieillissement

Les acides aminés

- agents de structure des muscles
- L'organisme ne synthétise pas les acides aminés
L'arginine, l'ornithine et la lysine sont des précurseurs de l'hormone de croissance qui assure la croissance et la régénération des tissus tout en favorisant l'utilisation énergétique des réserves de graisse
- La lysine, quant à elle, est indispensable à la formation du collagène et, par suite, à la cicatrisation ainsi qu'au métabolisme des os et des cartilages.

**Les antioxydants
et
l'infertilité masculine**

Recherche
Procreavys

L'infertilité masculine

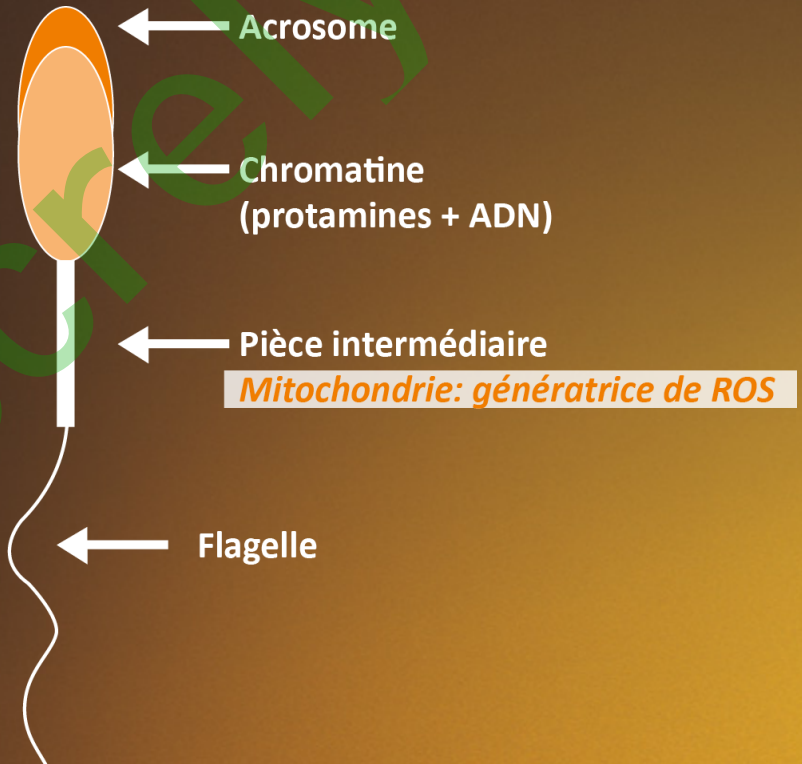
Les critères d'évaluation de l'activité des Antioxydants

- DFI Indice de Fragmentation
- DSI Indice Décondensation
- MDA Indice d'Oxydation des Graisses

*Matériel génétique
compacté, protégé*

« Moteur »

« Hélice »

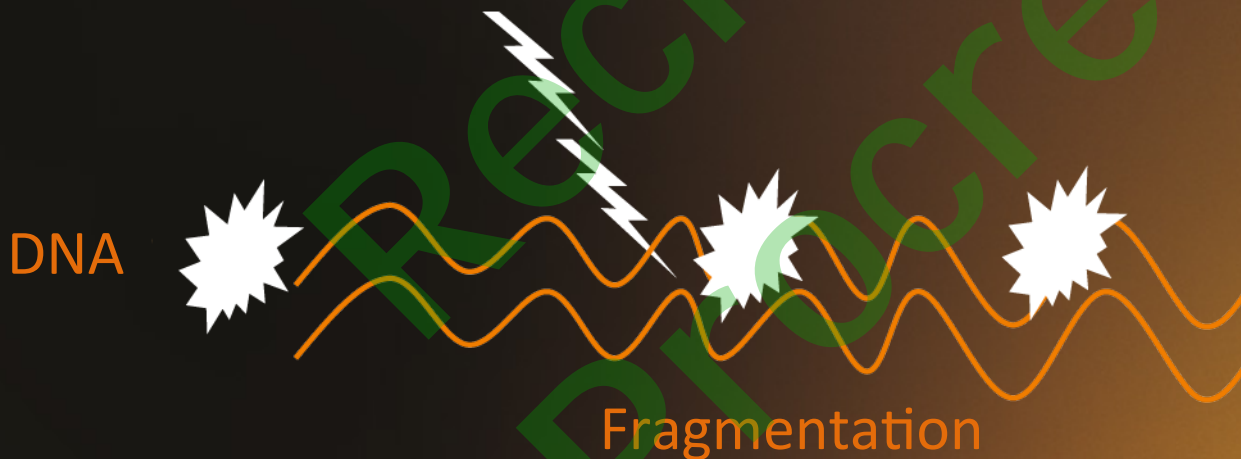


L'infertilité masculine

Action du Stress Oxydatif sur le spermatozoïde

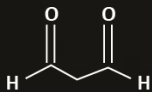
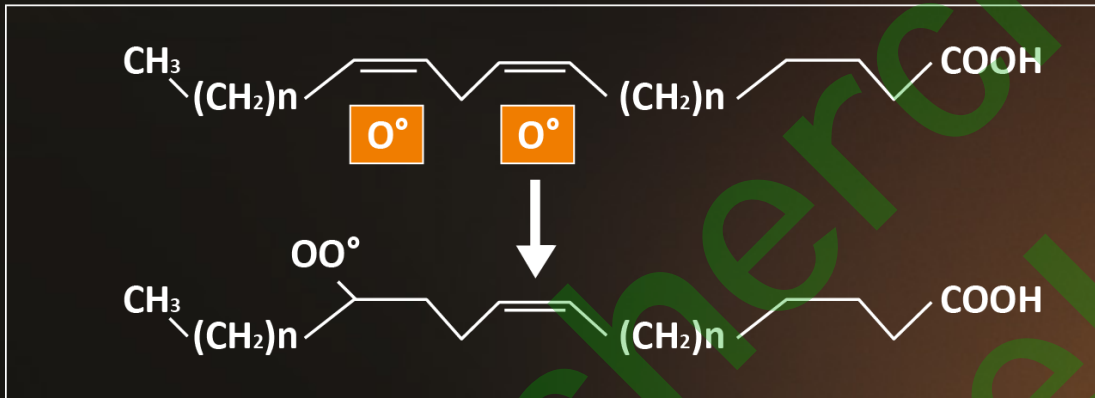
Fragmentation du DNA -> Dommage sur les brins du DNA

- Apoptose, ROS, Anomalies de l'activité de la topoisomérase, télomères, anticorps antisperme



L'infertilité masculine

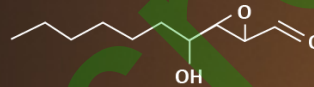
Poly-insaturated fatty acid



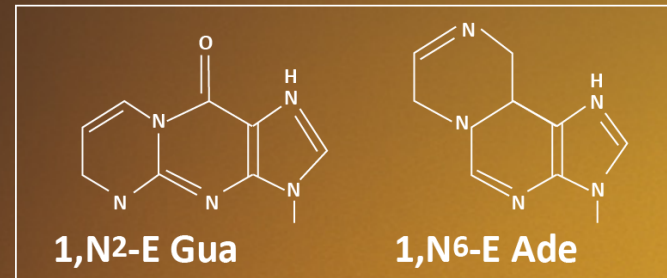
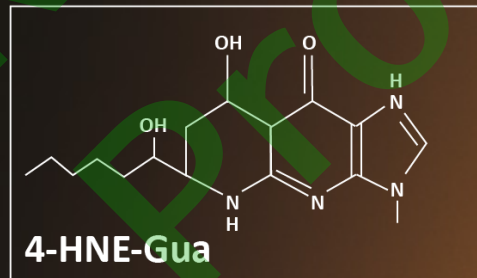
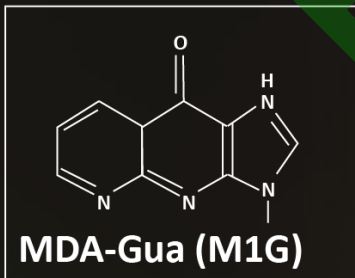
Malonaldehyde



Malonaldehyde



2,3-epoxy-4-HNE



L'infertilité masculine

Vitamine C à forte dose (100 % des AJR)

- Il y a une baisse la DFI mais on constate parallèlement une augmentation de la DSI.
- Risque d'échec de la fécondation

Selenium à forte dose

- Favorise l'apoptose

SOD & CoEQ10

- Baisse la DFI et augmentation de la DSI, même effets

**Proscrire les antioxydants forts dans
le traitement de l'infertilité**

L'infertilité masculine

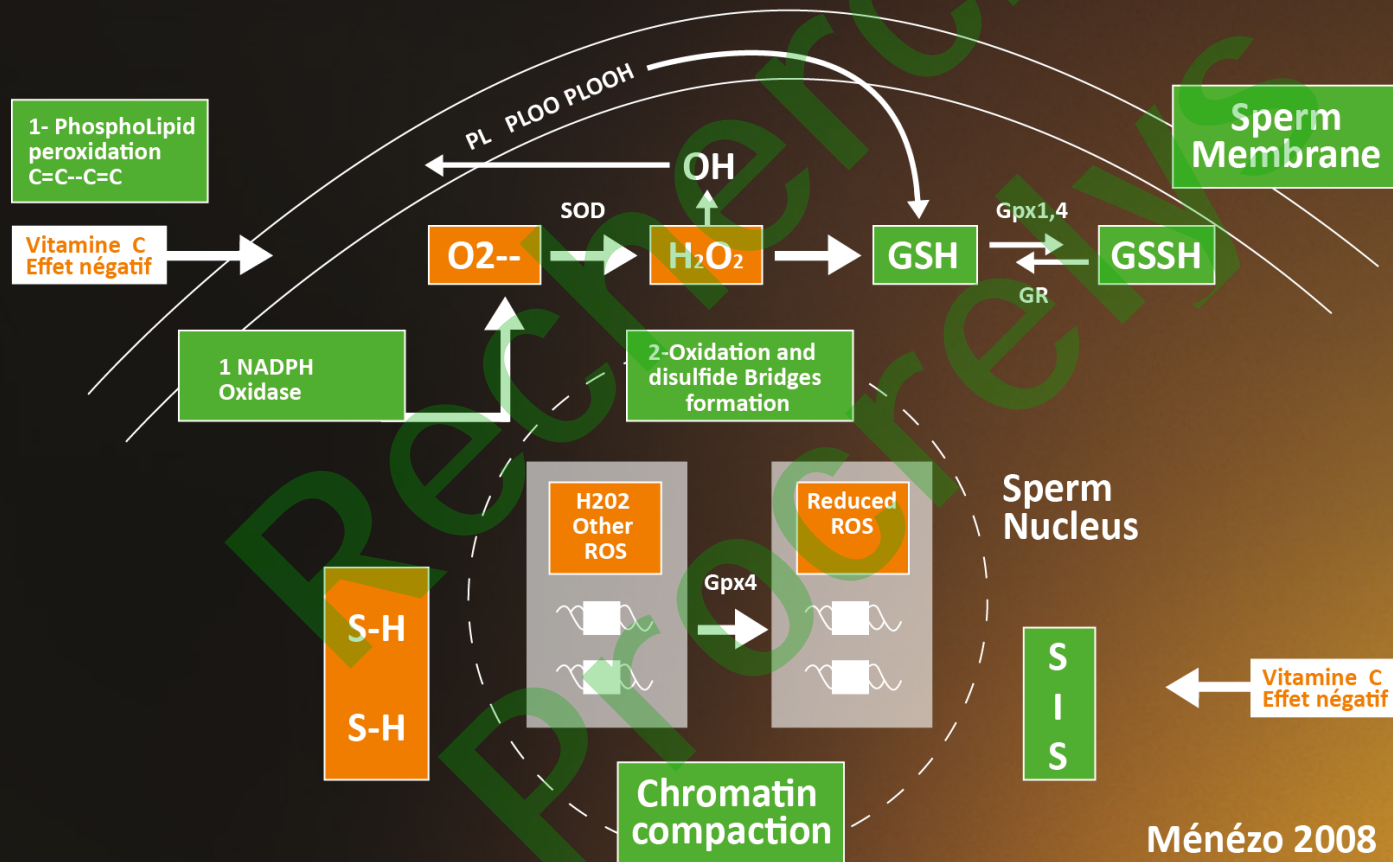
La vitamine C, la superoxyde dismutase, le selenium à forte dose réduisent bien la fragmentation (DFI) mais élèvent la décondensation (DSI)



Sperm DNA fragmentation and antioxidant treatments Δ HDS, 57 patients

L'infertilité masculine

ROS and Sperm DNA compaction: Vitamine C



Ménézo 2008

L'infertilité masculine

Le selenium, Vitamine C, SOD et CoEQ10

- Le selenium compromet la stabilité génétique de la chromatine en affectant la méthylation du DNA
(Hartwig et al. 2003, Davis et al. 2000)
- Superoxyde dismutase :
6/8 patients accroissent la decondensation sous traitement
(Menezo & Cohen 2009)
- Inducteur d'apoptose mitochondrie-dépendante
- La mitochondrie est la source principale des dégats de l'ADN dans le sperme
(Aitken 2007)
- Mais comme conclut Wong2009 :
"Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway"

En résumé

Intégrité de la structure
nucléoprotéique (ADN Protéine)
du spermatozoïde thérapeutique



Réponse à l'infertilité masculine

Avant de traiter une infertilité masculine...

Il faut déterminer le type et niveau des dégâts avant de proposer un traitement antioxydant d'où un nouveau concept:

- proscrire les antioxydants forts (Réservés à l'anti âge)
- utiliser surtout AO « doux » quercétine betalaines groupe vit B Zinc

Fragmentation avec un DFI > 20%

- produit qui Agisse sur l'ensemble des paramètres
 - Réduit la fragmentation du DNA grâce à la Quercétine,
 - Réduit la lipoperoxydation grâce aux Betalaines
 - Réduit la décondensation grâce au groupe B et au Zinc

Fragmentation > 40%

- produit à action AO plus puissante pour une courte duree - Action ciblée
 - astaxanthine, zeaxanthine, pycnogénol

Décondensation > 20%

- Condensyl - Action ciblée
 - Réduit la décondensation de la chromatine grâce au groupe B, Zinc et Opuntia ficus indica

**Les antioxydants
et
l'infertilité féminine**

Recherche
Procrealis

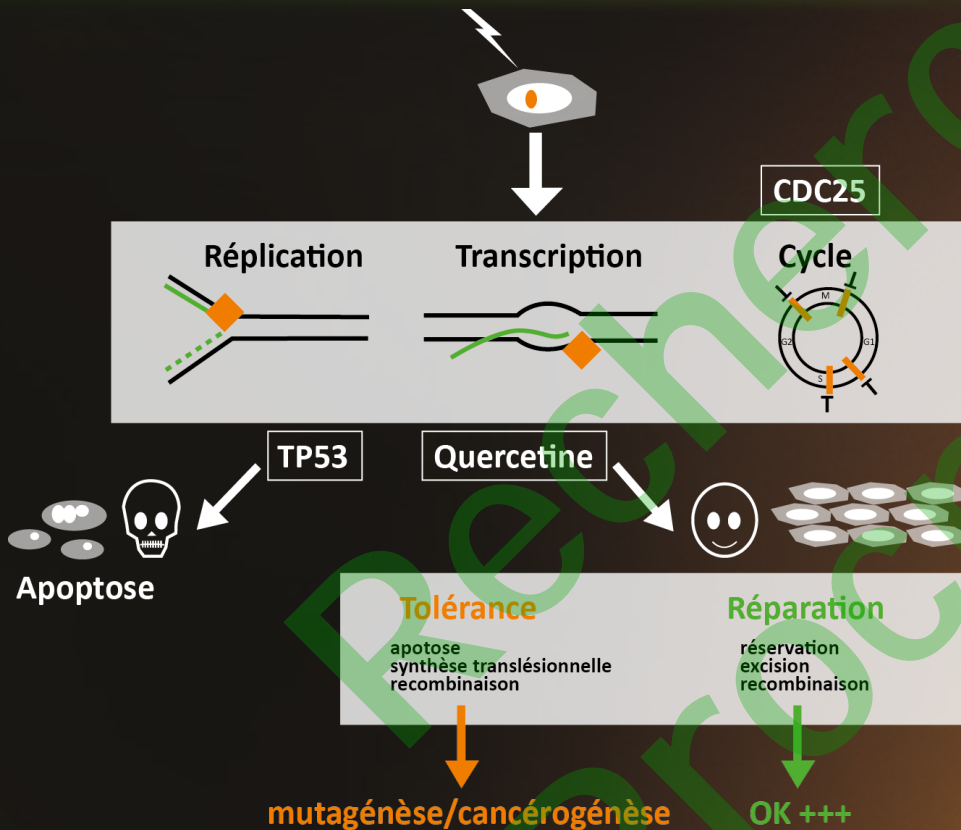
L'infertilité féminine

La prise de compléments donneurs de méthyl chez la femme génère un puissant effet sur la méthylation du DNA et du phenotype.

En l'absence de cette action elle peut affecter la santé sur le long terme

L'infertilité féminine

Apoptose, arrêt du cycle cellulaire / Réparation - tolérance



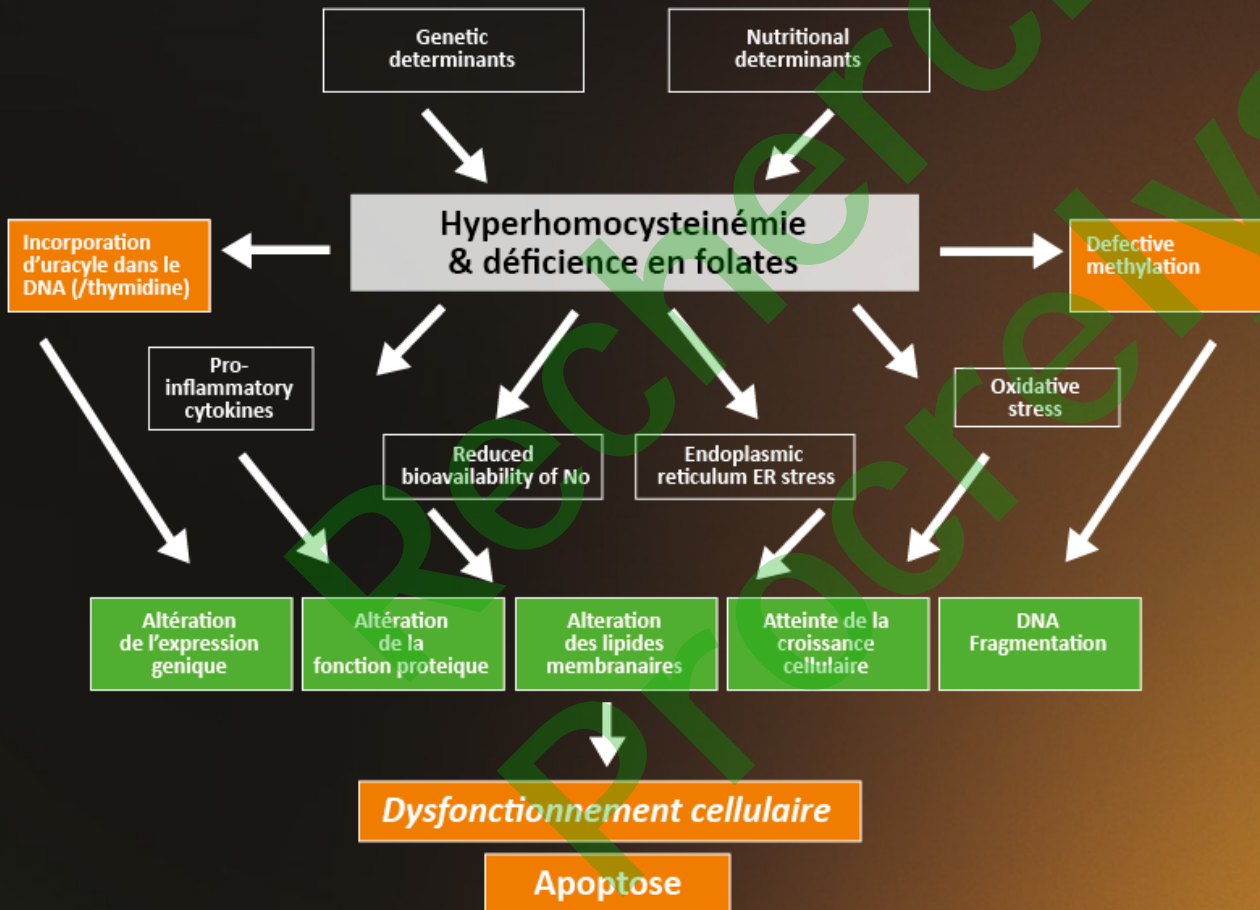
Tout dépassement de la capacité de réparation entraînera un arrêt de développement embryonnaire ou mutation

L'infertilité féminine

- Carence en folates -> l'hyperhomocystéinémie = altération de la fertilité
- L'inhibition de la synthèse des acides nucléiques est susceptible d'avoir des effets délétères sur des cellules à fort potentiel mitotique
 - Ovogonies pendant la vie intra-utérine
 - Cellules de la granulosa au cours de la folliculogénèse
- Synthèse accrue de cytokines inflammatoires, la génération excessive de radicaux libres
- un stress du reticulum endoplasmique et l'activation de l'apoptose ont été mis en évidence dans les modèles vasculaires dans un contexte de carence en folates

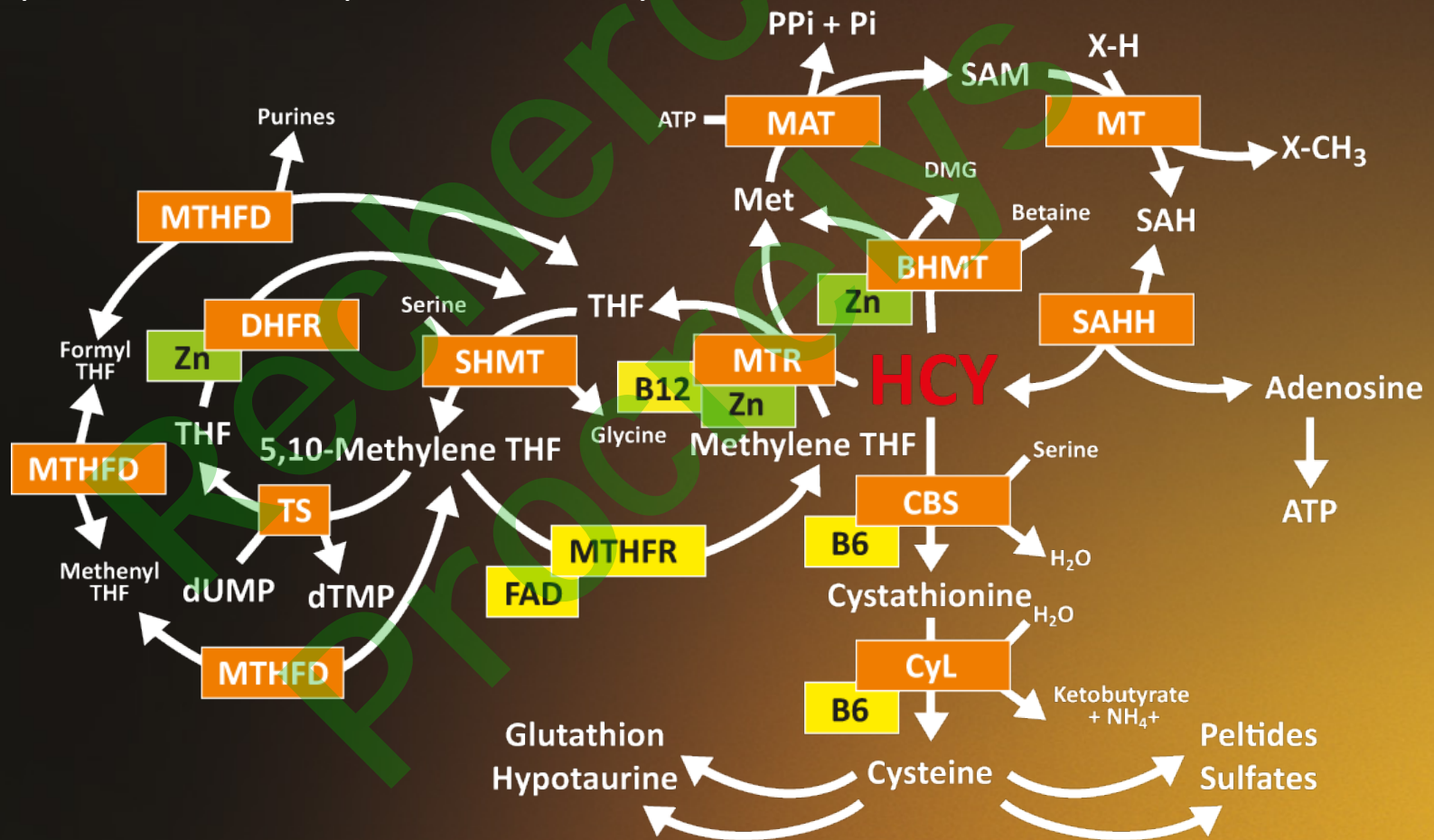
L'infertilité féminine

Relation empreinte/Apoptose/Défense contre le stress oxydatif



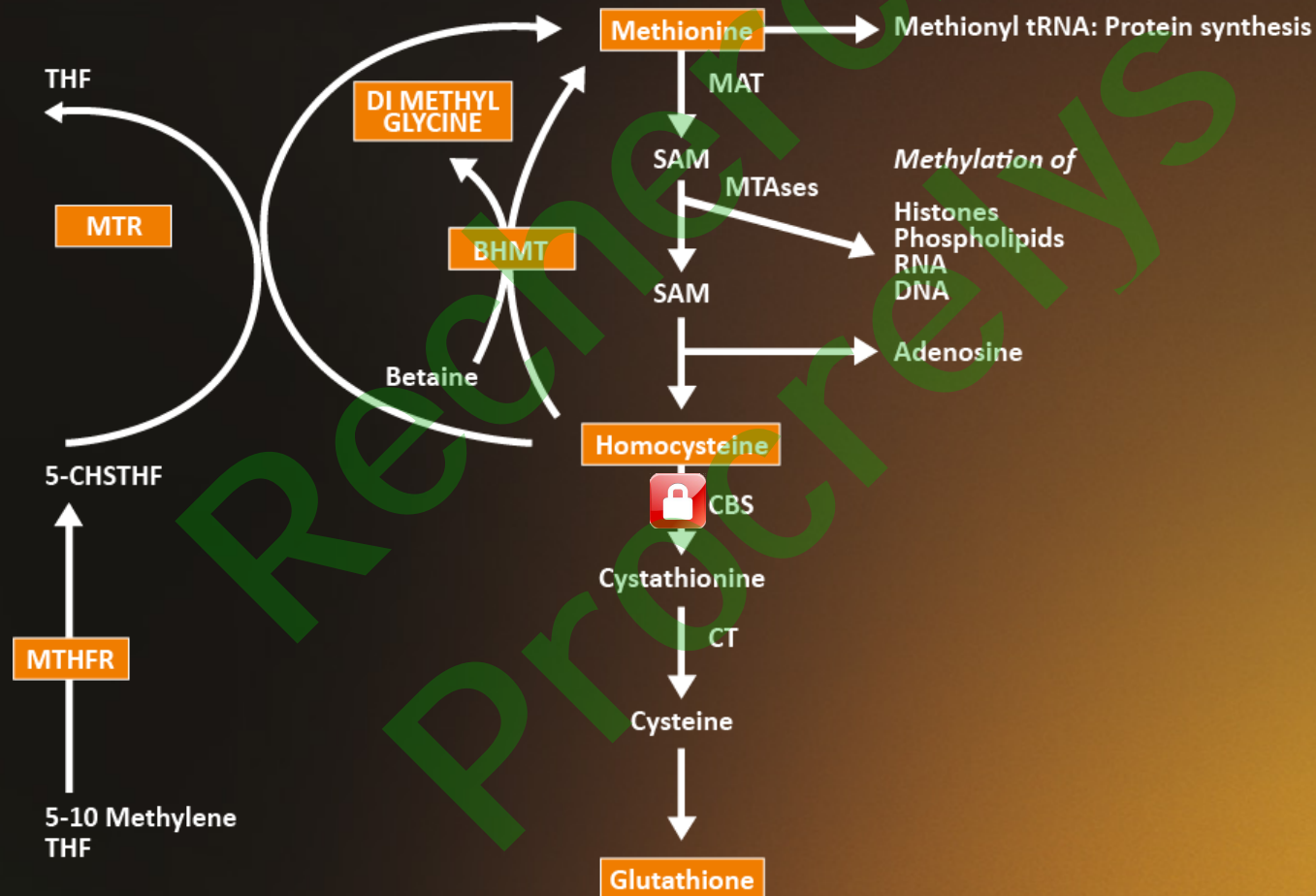
L'infertilité féminine

L'hyperhomocysteinémie est au cœur de la problématique de l'oxydation contre laquelle il faut lutter par la transmethylation



L'infertilité féminine

Lutte contre l'hyperhomocystéinémie



L'infertilité féminine

L'ovocyte a une capacité limitée à réparer le DNA.
Cette capacité diminue avec l'âge maternel,
il doit donc avoir une capacité de réparation autonome
avec des « agents extérieurs »

Plusieurs centaines de milliers d'opérations sur le DNA
s'effectuent pendant les 1^{ères} 24 heures Post fécondation

Notre réponse

La Quercetine

Les Bétalaines

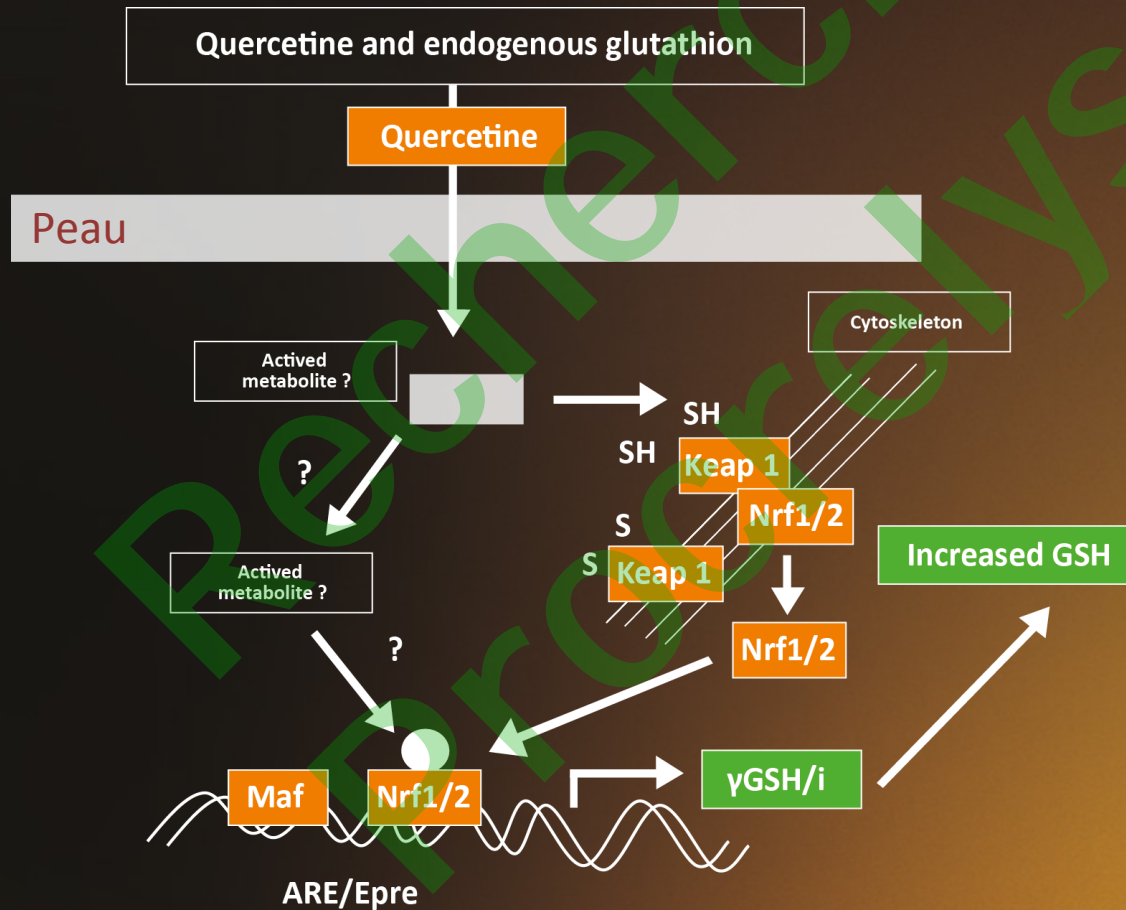
Le Groupe B

Le Zinc

Recherche
Procrellys

Notre réponse

La Quercétine naturelle de OFI intervient dès les premières réactions de la formation de l'embryon

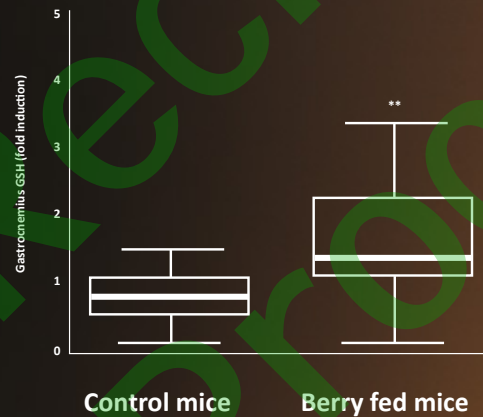


Notre réponse

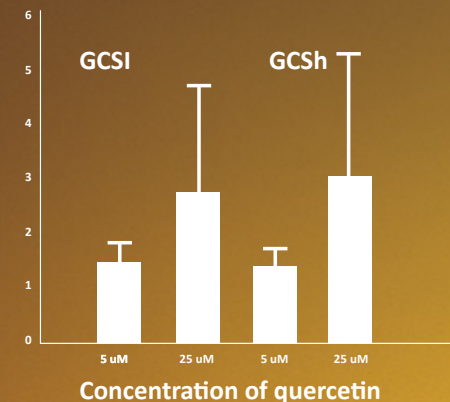
Absorption de la Quercetine (Polyphenols)

- Elle stimule la qualité spermatique en **protégeant les spermatozoïdes des dommages oxydatifs** renforcé par les Bétalaines avec un rôle fondamental dans la protection contre la lipoperoxydation
- Elle stimule la synthèse endogène de glutathion et protège le DNA et induit la production endogène des anti-oxydants majeurs renforcés

Measurement of GSH in mouse gastrocnemius (muscle) 3-4wks intake P<0.01



Quercetine (polyphenol) and glutathion synthesis
ΓGlutamyl-cysteine synthase



Stimulating effects of quercetin on sperm quality and reproductive organs in adult male rats. Taepongsorat L, AsianJ Androl. 2008 • Quercetin protects spermatogonial cells from 2,4-d-induced oxidative damage in embryonic chickens. Mi Y.J Reprod Dev. 2007 • Associations of MTHFR DNMT3b 4977 bp deletion in mtDNA and GSTM1 deletion, and aberrant CpG island hypermethylation of GSTM1 in non-obstructive infertility in Indian men. Dhillon VS, Mol Hum Reprod. 2007 • Low seminal plasma folate concentrations are associated with low sperm density and count in male smokers and nonsmokers. Wallock LM et al • Depression of human sperm motility by inhibition of enzymatic methylation. Sastry BV, Janson VE.2007

Notre réponse

Le Groupe B et son action

B6 rôle de la transulfuration

B9 à la dose de 400mg réduit le risque d'ATN et FCS

Zinc réduit le risque de malformations

Toutes les vitamines B => un recyclage de l'homocystéine en méthionine

Notre réponse

Alors que les folates seuls
n'améliorent la numération que de 40%

L'association de folates et de zinc permet d'obtenir
une amélioration significative de 79%