

le stress oxydatif cellulaire

conséquences pathologiques chez le chien

Dominique Grandjean

Unité de Médecine de l'Élevage et du Sport
E.N.V.A.
7, avenue du Général De Gaulle
94704 Maisons-Alfort cedex

Objectif pédagogique

Connaître les rôles du stress oxydatif dans le développement de certaines affections chez le chien.

Définition

Le vieillissement est un phénomène universel ; son corollaire final est une mort inéluctable au terme d'une vie limitée par une longévité maximale.

Essentiel

Chez le chien, le stress oxydatif est la principale cause initiale de plusieurs types d'affections : cancers, cataractes, vieillissement accéléré, œdèmes pulmonaires.

Une restriction énergétique alimentaire :
- diminue les lésions oxydatives ;
- améliore les défenses antioxydantes ;
- ralentit le processus du vieillissement cellulaire ;
- améliore l'espérance de vie.

La plupart des maladies induites par le stress oxydatif, ou à composante radicalaire, apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres.

La multiplicité des conséquences médicales du stress oxydatif cellulaire n'a rien de surprenant dès lors que celui-ci, localisé à un tissu et à des types de cellules particuliers, peut mettre en jeu des espèces radicalaires variées et être associé chez l'individu à des environnements différents, à des facteurs de variation, voire à des anomalies génétiques spécifiques (figure 1).

Les théories relatives au vieillissement (cf. définition) et à la longévité maximale de l'individu ont nettement évolué depuis quelques années (encadré).

LES MALADIES LIÉES À UN STRESS OXYDATIF

Chez le chien, comme dans toutes les espèces animales étudiées scientifique-

ment, le vieillissement est associé à l'émergence d'affections dominantes.

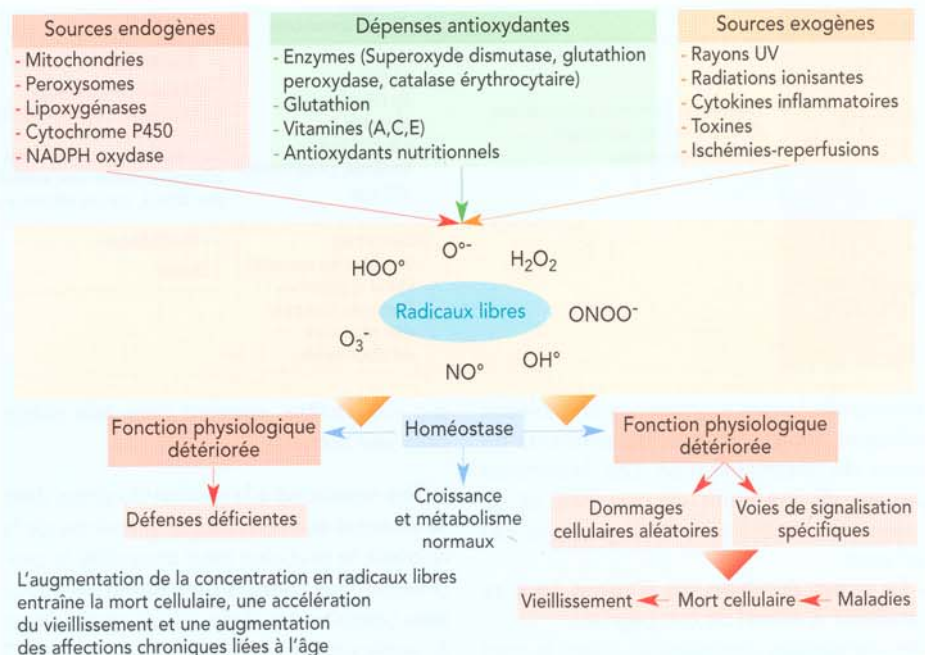
Certaines d'entre elles sont maintenant assez clairement reconnues comme liées à une composante radicalaire prééminente.

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydatif se révèle être la principale cause initiale de plusieurs types d'affections : cancers, cataractes, vieillissement accéléré, œdèmes pulmonaires, pour ne citer que celles qui concernent l'espèce canine.

Oxydation cellulaire et cancérogénèse

En induisant des altérations structurelles permanentes de l'ADN, certaines formes réactives de l'oxygène contribuent fortement au processus de cancérogénèse. Cumulées, les lésions du matériel nucléaire liées aux radicaux libres apparaissent suffisamment importantes pour échapper aux systèmes d'autoréparation, tout en n'atteignant pas le stade qui conduirait à la mort cellulaire [14]. Dès lors, outre son pouvoir initiateur de la prolifération tumorale, le stress oxydatif joue également un rôle dans sa phase de promotion (certains promoteurs tumoraux, comme

Figure 1 - Stress oxydatif cellulaire et vieillissement (d'après [11])



CANINE

Encadré - Le mécanisme du vieillissement

Les théories du vieillissement et de la longévité maximale du chien

● La théorie génétique veut que le vieillissement et la longévité soient des phénomènes génétiquement programmés.

Cela demeure indéniable lorsque l'on compare les espérances de vie entre espèces animales, ou entre individus de différents formats d'une même espèce animale, comme chez le chien par exemple (de 14 à 15 ans en moyenne pour les petites races à 8 à 9 ans pour les grandes).

● La théorie stochastique (dite "des erreurs cumulées"), montre qu'à partir d'un potentiel génétique de longévité maximale, le vieillissement est le résultat d'une succession d'événements aléatoires affectant tous les niveaux d'organisation cellulaire.

Les événements en cause en viennent à s'auto-entretenir, puis à s'auto-amplifier, et il en résulte une accumulation de modifications cellulaires qui conduisent à la mort de la cellule, puis du tissu en cause et de l'organisme.

● D'une longévité maximale du chien, fixée génétiquement, on passe donc à une longévité moyenne qui intègre les facteurs (environnement, nutrition, maladies) réduisant l'exploitation du potentiel génétique initial.

● À l'inverse, l'amélioration des condi-

tions de vie, de prévention nutritionnelle ou prophylactique, permettent à l'animal de se rapprocher progressivement de sa longévité maximale.

Le mécanisme radicalaire du vieillissement

● La théorie radicalaire du vieillissement n'est plus remise en cause au plan fonctionnel cellulaire. Le phénomène global du vieillissement est maintenant considéré comme lié en grande part à l'action cumulative des effets délétères des radicaux libres et du stress oxydatif cellulaire [7].

● L'accumulation avec l'âge des altérations cellulaires oxydatives et le rôle préventif de deux composantes nutritionnelles ont été étayés par de nombreuses publications scientifiques ces dernières années, toutes espèces animales confondues :

1. une supplémentation antioxydante raisonnée qui joue sur l'indispensable complémentarité d'action des molécules nutritionnelles en cause ;

2. un strict contrôle de l'ingéré calorique, car l'émergence d'un surcroît pondéral est associée de manière proportionnelle à une augmentation de la consommation d'oxygène de l'organisme, avec pour corollaire une augmentation de la genèse de radicaux libres.

● Dans une synthèse récente, Carmoli

résume ainsi les effets d'une restriction énergétique alimentaire sur le statut oxydant de l'animal vieillissant :

- diminution des lésions oxydatives cellulaires ;

- amélioration des défenses antioxydantes ;

- ralentissement du processus de vieillissement cellulaire ;

- amélioration de l'espérance de vie.

Le vieillissement du système immunitaire

● Un dernier élément réside dans le déclin avec l'âge du système immunitaire de l'animal*. Ainsi, une récente étude énumère les altérations des paramètres cliniques immunologiques liés au vieillissement chez le chien :

- leucopénie ;

- diminution des proportions de neutrophiles immatures au profit de ceux matures ;

- diminution des concentrations en immunoglobuline G ;

- atteinte des capacités d'activation des cellules immunitaires.

● Dans ce cadre, il semble possible d'influer positivement sur ce déclin progressif par une approche nutritionnelle. Plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques de suppléments antioxydants spécifiques en vitamine E, β -carotène ou lutéine, par exemple.

les hydrocarbures aromatiques, exercent leur effet carcinogène via la création d'un environnement de stress oxydatif. Il influe aussi sur la conversion maligne de la tumeur (altérations cumulatives de l'ADN).

● Ainsi, les relations entre stress oxydatif et cancer se révèlent très étroites : les radicaux libres interviennent dans l'activation des procarcinogènes en carcinogènes, génèrent les lésions de l'ADN, amplifient les signaux de prolifération et inhibent certains gènes réputés suppresseurs de tumeurs.

Les affections plurifactorielles

● Lors de l'apparition de maladies plurifactorielles, le stress oxydatif cellulaire apparaît également comme un facteur potentialisateur.

● Ces affections sont le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les phénomènes arthrosiques, les affections dégénératives neurologiques et, pour l'Homme, les maladies cardiovasculaires.

Les affections neurologiques

● De nombreux auteurs considèrent maintenant que les lésions cellulaires oxydatives

sont l'un des mécanismes fondamentaux sous-jacents à certaines affections neurologiques dégénératives humaines et animales.

Les dommages causés à l'ADN, et par conséquent le rôle préventif mis en évidence des antioxydants nutritionnels, est l'un des principaux éléments explicatifs de ce constat [8].

● Chez l'Homme, plusieurs études cliniques récentes ont démontré les effets bénéfiques de traitements antioxydants sur l'évolution des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, sans doute par l'intermédiaire du N.G.F. ("nerve growth factor"). Associé à un antioxydant, il agirait directement comme un agent neuroprotecteur [2, 10].

Systématiquement induit lors d'un processus d'ischémie-reperfusion, le stress oxydatif contribue à l'émergence des atteintes physiopathologiques qui suivent un traumatisme ou une phase ischémique cérébrale.

LES MALADIES QUI INTÈGRENT UNE COMPOSANTE RADICALAIRE

● Chez le chien, d'importantes affections chroniques apparaissent clairement liées à une composante radicalaire prééminente [4] :

- les tumeurs cancéreuses ;

NOTE

* Cf. article "Le système immunitaire de l'animal âgé", de S. Boullier dans LE NOUVEAU PRATICIEN VÉTÉRIINAIRE n°10, octobre-décembre 2002, pages 587-588.

Essentiel

■ Les radicaux libres interviennent dans l'activation des procarcinogènes en carcinogènes, génèrent les lésions de l'ADN, amplifient les signaux de prolifération et inhibent certains gènes suppresseurs de tumeurs.

CANINE

Références

1. Babizhayev M, Deyev A, Yermakova V, Brikman I, Bows J. Lipid peroxidation and cataracts : N-acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage age-related cataracts in human or canine eyes. *Drugs RD*, 2004;5(3):125-39.
2. Dugan LL, Creedon DJ, Johnson EM, Holtzman DM. Rapid suppression of free radical formations by nerve growth factor involves the mitogen-activated protein kinase pathway. *Prac Natl Acad Sci USA*, 1997;94:4086-91.
3. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature*, 2000;408:239.
4. Grandjean D. Le stress oxydatif cellulaire chez le chien : conséquences et prévention nutritionnelle. *Bull Acad Vet De France*, 2001;154:49-61.
5. Grandjean D, Sergheraert R, Vallette JP, Driss F. Biological and nutritional consequences of work at high altitude in search and rescue dogs: the scientific expedition Chiens des cimes-Licancabur. *J Nut* 1998;128(12S):2694-7.
6. Halliwell B, Arvoma O. Damage by oxygen-derived species : its mechanism and measurement in mammalian systems *FEBS Lett*, 1991;281:9-19.
7. Harman D. free radical theory of aging : history. In : free radicals and aging. Emerit I, Chance B ed, Birkhauser Verlag ; Basel (Suisse), 1992:1-10.
8. Heaton PR, RAnsley R, Charlton CJ, Mann JJ, Stevenson, J, Smith B, Rawlings J, Harper E. application of single-cell Gell electrophoresis assay for assessing levels of DNA damage in canine and feline leukocytes. *J Nut*, 2002;132:1598S-603S.
9. Hinchliff K, Constable P, Disilvestro R. Muscle injury and antioxidant status in sled dogs competing a long distance sled dog race. *Eq Comp exercise Physiol*, 2004;1(1): 81-5.
10. Kaplan DR, Miller FD. Neurophin signaltransduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 2000;10:381-91.



1 Diarrhée de stress chez le chien de traîneau (photo D. Grandjean).

- les déficits immunitaires ;
- les cataractes : lipoperoxydation touchant le cristallin [1] ;
- certaines dégénérescences rétiniennees ;
- les dégénérescences neurologiques ;
- les syndromes d'ischémie-reperfusion ;
- l'insuffisance rénale chronique ;
- le diabète.

● L'impact du stress oxydatif cellulaire chez le chien ne se cantonne pas aux phénomènes de vieillissement et aux maladies radicalaires citées. Toute situation physiopathologique de stress génère une exacerbation de la libération de radicaux libres qui contribue de manière importante à l'expression clinique des affections directement liées à ce stress physiologique et/ou psychologique.

● Ainsi, le stress d'effort est inducteur

formation continue

1. Le stress oxydatif cellulaire est impliqué dans le vieillissement de l'organisme : oui non
2. L'hypoxie cellulaire atténue les conséquences biologiques de la prolifération des radicaux libres : oui non
3. La prolifération tumorale admet une composante radicalaire importante : oui non
4. Les nocivités relatives des différentes formes de radicaux libres sont encore mal connues : oui non



2 La rhabdomyolyse est une conséquence directe du stress oxydatif et compromet l'avenir sportif de l'animal (photo M. Bloomberg).

d'affections pour tout ou partie radicalaires :

- des affections digestives : comme les vomissements et surtout les diarrhées, ces affections peuvent se manifester par un syndrome "stress-diarrhée-déshydratation" ou être à l'origine d'ulcères gastriques bien décrits chez le chien de traîneau (photo 1) ;
- des affections musculaires, avec une augmentation des risques de rhabdomyolyse liés à la fragilisation des membranes (photo 2) [9] ;
- des anémies : c'est l'"anémie du sportif", bien décrite et plurifactorielle ;
- des affections comportementales : ce sont les syndromes addisonoïdes ou basedowides de stress cumulatif de surentraînement.

● Une phase d'hypoxie aiguë (altitude sans acclimatation) concourt à une altération du fonctionnement énergétique de la cellule et à une dégradation intime de celle-ci. Les membranes cellulaires sont rendues plus fragiles et facilement dégradables par les radicaux libres [5].

● Les phases d'hyperoxygénation respiratoire conduisent à un résultat similaire par prolifération plus directe des radicaux libres (oxygénothérapie).

CONCLUSION

● Les mécanismes cellulaires sont affectés avec les dommages oxydatifs de la cellule. Il est maintenant admis que le stress oxydatif est impliqué dans des processus supraphysiologiques (efforts intenses) et dans l'étiologie de nombreuses maladies neurodégénératives, dans des désordres pathologiques, mais aussi dans les phénomènes de vieillissement.

● Une plus grande longévité du chien est dès lors associée à la prise en compte de ce phénomène biologique. Il convient d'assurer à l'animal un meilleur statut antioxydant, via une supplémentation antioxydante nutritionnelle adaptée, même si de nombreuses lacunes persistent encore dans l'arsenal thérapeutique nécessaire.