

# Conséquences cliniques du stress oxydant

D'après la communication de J. Duranteau

CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France

## Stress oxydant et endothélium

Lors du sepsis et du choc septique, le stress oxydant contribue à la dysfonction endothéliale observée en participant aux modifications fonctionnelles de l'endothélium avec une altération du tonus vasculaire, une augmentation de l'adhésion cellulaire (adhésion leucocytaire et plaquettaire), une augmentation de la perméabilité capillaire, et un état procoagulant de l'endothélium. Ces modifications aboutissent à un œdème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel.

Toutefois, le stress oxydant n'est pas uniquement générateur de dysfonctions et de lésions : il a aussi un rôle physiologique qui a été bien mis en évidence au niveau de l'endothélium, avec notamment un rôle essentiel dans l'adaptation à l'hypoxie mais aussi dans les processus de réparation endothéliale. La dysfonction endothéliale est, quant à elle, avec l'activation inflammatoire, la clé de voûte des dysfonctions d'organes qui sont les effets pathologiques les plus marquants du stress oxydant [1].

Un stress oxydant important et prolongé peut ainsi mener à un déséquilibre de la balance entre la production d'ERO (espèces radicalaires de l'oxygène) ou d'ERN (espèces radicalaires de l'azote) et les défenses anti-oxydantes de l'organisme. L'évaluation du stress oxydant peut se faire directement par la méthode de Résonance Paramagnétique Électronique (RPE) ou indirectement par la mesure des métabolites issus des réactions radicalaires (peroxydation lipidique, oxydation des protéines, oxydation de l'ADN), ou encore par l'évaluation des défenses anti-oxydantes (défenses anti-oxydantes érythrocytaires ou capacité totale plasmatique anti-oxydante).

Laplace et al. [2] ont comparé in vitro, sur des cellules endothéliales « naïves », les effets de plasma de sujets sains et de plasma de patients en état de choc hémorragique ou de choc septique. Ils ont observé que l'exposition des cellules endothéliales aux plasmas de patients en état de choc induisait une production d'ERO (mesuré par DCFH fluorescence). On remarque en outre que la production d'ERO, générée par le plasma de patients en choc septique est significativement plus importante avec le sérum des non survivants qu'avec celui des survivants [3]. Cette production radicalaire s'accompagne d'une mortalité cellulaire de l'ordre de 20 % qui peut être prévenue par un apport préalable de N acétylcystéine (NAC). Le contenu cellulaire en glutathion (GSH) apparaît être un élément déterminant dans la protection cellulaire face à un stress oxydant (Fig. 1).

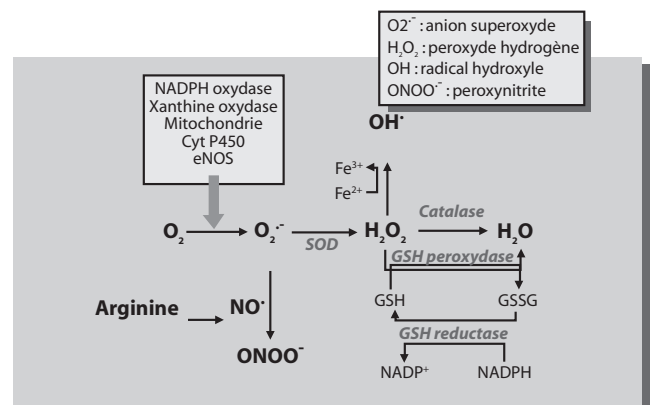


Fig. 1

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jacques.duranteau@bct.aphp.fr](mailto:jacques.duranteau@bct.aphp.fr)

Les défenses antioxydantes sont diminuées chez les patients en état de choc septique. En effet, nous avons observé dès le premier jour de l'admission (J1) de ces patients, une diminution significative de la GSH peroxydase et de la catalase qui perduraient à J3 et J5, ainsi qu'une diminution significative du rapport GSSG/GSH à J3 et à J5. Ces altérations persistantes des défenses anti-oxydantes au cours du choc septique empêchent le contrôle du stress oxydant généré et peuvent favoriser la formation de radicaux hydroxyle à partir de  $H_2O_2$  en présence de  $Fe^{++}$  (Fig. 2).

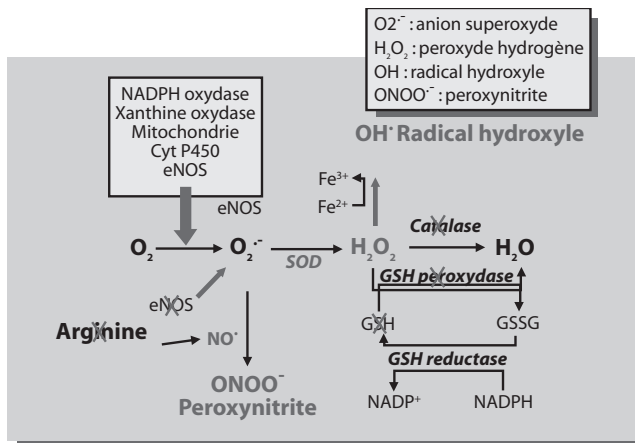


Fig. 2

C'est en agissant sur la formation du NO que les ERO vont intervenir dans la genèse des troubles de la vasomotricité constatés lors du sepsis. Les radicaux libres de l'oxygène et notamment l'anion superoxyde vont modifier l'activité de la eNOS qu'elle soit constitutive ou inducible. L'augmentation intracytoplasmique de la production des radicaux libres peut entraîner un découplage de la NO synthase endothéliale (eNOS) aboutissant à la formation d' $O_2^{\cdot -}$ . L'action des radicaux libres sur la NO va non seulement entraîner une perte de la production de NO mais entretenir un cercle vicieux en favorisant la formation d'anion superoxyde.

D'autre part l'anion superoxyde peut se conjuguer au NO produit par les cellules pour former du peroxyde nitrique ( $ONOO^-$ ) qui va avoir une toxicité directe sur la cellule formant ainsi des dérivés nitrosylés.

Les radicaux libres de l'oxygène jouent donc un rôle central dans l'apparition des troubles vasomoteurs constatés au court du choc septique

## Stress oxydant et dysfonction d'organes

Des liens entre stress oxydant et dysfonctions d'organes ont été établis [4]. Motoyama et al. ont montré que des concentrations plasmatiques de TBARS (espèces réactives de l'acide thiobarbiturique), prises comme index du stress oxydatif, étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de SIRS (Syndrome de Réaction Inflammatoire Systémique) avec défaillances d'organes que chez ceux n'ayant pas de défaillances d'organes, avec une corrélation significative entre les concentrations plasmatiques de TBARS et le score SOFA (score de défaillance d'organes).

La persistance du SIRS était de même corrélée à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de TBARS et la durée du SIRS significativement corrélée au développement de défaillances multiviscérales. Les auteurs concluent donc de cette étude que des processus de stress oxydatif après un SIRS prolongé peuvent contribuer à la survenue de multiples défaillances d'organes. Dans l'étude de Huet et al. [3], il a été aussi établi que le niveau de stress induit sur des cellules endothéliales par des plasmas de patients atteints de choc septique, prélevés à J1, J3 et J5, était significativement corrélé à la sévérité du choc (scores SOFA et SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II).

Ceci suggère que les cellules endothéliales, premières « victimes » du stress oxydant, peuvent devenir à leur tour source de stress oxydant, avec la capacité de perpétuer la réponse inflammatoire systémique et de générer des dysfonctions d'organes.

Par ailleurs, une étude récente [5], s'intéressant à la défaillance rénale aiguë, chez des patients de réanimation en état de sepsis ou non, a montré que le stress oxydant, exprimé par la mesure de l'oxydation des protéines (carbonyls) et celle des défenses anti-oxydantes (thiols), était significativement plus élevé chez les patients atteints de défaillance rénale aiguë comparés à des patients de réanimation sans insuffisance rénale et à des patients au stade d'insuffisance rénale terminale.

## Conclusion

Le stress oxydant, au cours du sepsis et choc septique, apparaît jouer un rôle dans la genèse des dysfonctions d'organes par l'intermédiaire de la dysfonction endothéliale et microcirculatoire. Cependant même si certaines études antagonisant les radicaux libres semblent montrer des résultats encourageant il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve formelle d'un bénéfice à employer des antioxydants chez les patients septiques. Il s'agit là d'un nouveau challenge thérapeutique à explorer dans les années à venir.

## Références

- [1] Li JM, Shah AM Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology *Am Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(5):R1014-30.
- [2] Laplace C, Huet O, Vicaut E, et al. Endothelial oxidative stress induced by serum from patients with severe trauma hemorrhage *Intensive Care Med* 2005;31(9):1174-80.
- [3] Huet O, Obata R, Aubron C, et al. Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock *Crit Care Med* 2007;35(3):821-6.
- [4] Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome *Crit Care Med* 2003;31(4):1048-52.
- [5] Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, et al. the PICARD Group Oxidative stress increased in critically ill patients with acute renal failure *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2449-56.