

---

## **Vers de nouvelles molécules hépatoprotectrices**

**Modulation endogène des formes réactives de l'oxygène par des mimétiques chimiques de la superoxyde dismutase**

---

**ALEXIS LAURENT**

*Hôpital Henri Mondor - Créteil*

Les formes réactives de l'oxygène (**FRO**) sont des radicaux libres issus du métabolisme de l'oxygène. Chez l'homme, les principales FRO sont, l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ). Dans les milieux biologiques, les FRO oxydent les molécules environnantes (lipides, glucides, protéines et acides nucléiques). Produits en quantité excessive (**stress oxydant**), les FRO induisent des lésions cellulaires telles qu'elles peuvent aboutir à la mort de la cellule. Afin de détoxifier les FRO formées, il existe des systèmes antioxydants endogènes, dont les principaux sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et le système glutathion (Gpx, GR) (1).

Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les maladies hépatiques sont extrêmement variés et encore en grande partie inconnus. Des travaux récents montrent que les mitochondries jouent un rôle primordial dans le fonctionnement des hépatocytes et que des altérations mitochondrielles sont impliquées dans diverses maladies hépatiques acquises ou constitutionnelles (2 , 3, 4 , 5)]. En effet le foie, et en particulier les hépatocytes, est très riche en mitochondries lieu principal de la production de l'anion superoxyde. De nombreux arguments montrent qu'au cours des hépatites il existe un stress oxydant résultant d'une perturbation du rapport prooxydants/antioxydants. Les sources de dysfonctionnement sont multiples, et impliquent particulièrement une l'inhibition soit de la bêta-oxydation à ces différents niveaux soit de la chaîne respiratoire. Il en résulte une suppression des sources d'ATP nécessaires à la vie cellulaire. Il existe peu d'études ayant évaluées quelles étaient les voies de production des FRO et si une modulation pouvait empêcher la survenue des lésions hépatiques. Nous avons appréhender cette théorie oxydative au cours des hépatites, premièrement dans un model murin d'hépatite fulminante à l'acétaminophène (paracétamol ou **APAP**) et deuxièmement dans un model murin d'hépatite chronique au cours de la stéatohépatite non alcoolique.

(6, 7)

Ainsi, dans le premier modèle, la nécrose hépatocytaire est consécutive à l'épuisement des réserves en glutathion par un métabolite de l'APAP : le **NAPQI** (N-acétyl-p-benzoquinone imine) et à des lésions mitochondrielles provoquées par une surproduction de FRO. Nous avons mis en évidence que le **mangafodipir**, un agent de contraste utilisé en imagerie médicale, possédait une activité antioxydante intrinsèque mimant la SOD, la catalase, et la glutathion réductase. Cette activité antioxydante multiple lui confère la possibilité de détoxifier les FRO produits par les hépatocytes intoxiqués par l'APAP aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. L'administration préventive ou curative du mangafodipir au cours d'une hépatite fulminante induite par l'APAP diminue la cytolysse biologique et les lésions histologiques dues

à la peroxydation lipidique et à l'apoptose hépatocytaire et augmente de manière significative les taux de survie des animaux (6)

Dans le second, nous avons pu mettre en évidence que les mitochondries des foies de souris ob/ob (obèses) produisaient plus d'anion superoxyde et plus d' $H_2O_2$  que celles des souris contrôles. Afin de déterminer le rôle pathogène des différentes espèces radicalaires *in vivo*, nous avons modulé leur production avec de la N-acétyl-cystéine (**NAC**) et des mimétiques chimiques de SOD (**ambroxol**, **MnTBAP**, **CuDIPS**). Nous avons ainsi pu établir que l'anion superoxyde jouait un rôle clé dans la toxicité hépatique au cours de la NASH. La toxicité de l'anion superoxyde s'exerce soit directement soit indirectement après association avec le monoxyde d'azote (**NO**) pour former du peroxynitrite (**ONOO<sup>-</sup>**). La toxicité principale se situe aux niveaux des membranaires, conséquence de la peroxydation lipidique. *In vivo*, les deux mimétiques chimiques de SOD (MnTBAP et CuDIPS) induisaient chez les souris obèses une diminution du poids, du cholestérol, des transaminases et des phosphatases alcalines. Histologiquement il existait et une réduction significative de la stéatose hépatique passant de 52% à 30 % (7).

Ces travaux offrent des perspectives à la fois dans le domaine de la recherche fondamentale et dans le domaine des applications cliniques. En recherche fondamentale la modulation endogène des FRO intéresse toutes les pathologies où la mort cellulaire, que ce soit par nécrose ou par apoptose, est impliquée. En clinique l'utilisation du Mangafodipir est une perspective d'actualité. En effet nous avons débuté son évaluation au cours des hépatites alcooliques aiguës graves. La première étape est une étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sans bénéfice individuel direct. Dès que la preuve de sa non toxicité, chez des patients ayant une insuffisance hépatocellulaire grave, sera obtenue, nous pourrons le comparer au traitement de référence, que sont les corticoïdes.

## Références

1. Halliwell B, Gutteridge J. In: Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999.
2. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005;42(6):928-40.
3. Malassagne B, Ferret PJ, Hammoud R, Tulliez M, Bedda S, Trebeden H, et al. The superoxide dismutase mimetic MnTBAP prevents Fas-induced acute liver failure in the mouse. *Gastroenterology* 2001;121(6):1451-9.
4. Ferret PJ, Hammoud R, Tulliez M, Tran A, Trebeden H, Jaffray P, et al. Detoxification of reactive oxygen species by a nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase cures acetaminophen-induced acute liver failure in the mouse. *Hepatology* 2001;33(5):1173-80.
5. Laurent A, Nicco C, Chereau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res* 2005;65(3):948-56.
6. Bedda S, Laurent A, Conti F, Chereau C, Tran A, Tran-Van Nhieu J, et al. Mangafodipir prevents liver injury induced by acetaminophen in the mouse. *J Hepatol* 2003;39(5):765-72.
7. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, Borderie D, Chereau C, Conti F, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1277-85.