

# Coup d'oeil sur la recherche

## Le glutathion, la santé et la maladie

PAR PATRICIA KONGSHAVN, M.SC. PH.D.

Le glutathion (g-glutamylcysteinylglycine, GSH) est un tripeptide hydrosoluble composé d'acides aminés de glutamate, de cystéine et de glycine. Présent dans toutes les cellules des mammifères, il est largement répandu dans les royaumes des animaux et des plantes, soulignant son importance fondamentalement biologique.

Le GSH est un antioxydant endogène de grande importance, ainsi qu'un détoxiquant des composés exogènes et endogènes toxiques. De plus, il joue un rôle vital au sein de plusieurs activités du cycle cellulaire, y compris la synthèse des protéines et l'expression génétique. Il n'est pas surprenant qu'au cours des cinq dernières années, plus de 25 000 articles médicaux sur le GSH ont fait leur apparition. Quelques rapports de synthèse ont permis de produire les bases du document présenté ici.

### **LES AVANTAGES DU GSH**

Le GSH est le principal antioxydant responsable de protéger les cellules des dommages causés par les espèces oxygénées radicalaires (ROS) tels que le peroxyde, le super oxyde anion et le radical hydroxyle.

Le GSH est responsable de la détoxification des xénobiotiques (ex. les composés de benzène acétaminophène) ainsi que les métabolites potentiellement toxiques produites de manière endogène, telles que les prostaglandines et les leukotriènes. Principalement, la détoxification survient dans le foie et les reins. Le GSH convertit ces substances en conjugués hydrosolubles inactifs qui peuvent facilement être excrétés.

L'état du GSH joue un rôle important auprès d'innombrables fonctions cellulaires, y compris l'expression génétique, la synthèse et la réparation de l'ADN, la synthèse des protéines, la production de cytokine, l'activation d'enzymes et la transduction du signal. Ceci a un immense effet, une des conséquences étant que le GSH affecte la capacité des cellules à proliférer dans le corps. C'est peut-être pour cette raison que le système immunitaire est particulièrement vulnérable à la carence en GSH, puisque les lymphocytes ont besoin de proliférer pour constituer une réaction immunitaire efficace.

### **LE GSH ET LA MALADIE**

Le GSH joue un rôle important dans la défense de antioxydants, la détoxification et le maintien des voies indispensables des homéostases du système corporel. Une carence en GSH contribue au stress oxydatif et en conséquence, semble jouer un rôle important dans la pathologie de nombreuses maladies.

Les patients souffrant d'une maladie hépatique manquent de GSH, « Altamore et Al. » par exemple, ont étudié 35 patients alcooliques chroniques et 20 patients non alcooliques avec une maladie hépatique (hépatite aigue et chronique, stéatose hépatique et cirrhose). Ils ont pu observer une diminution de GSH auprès des deux groupes en comparaison au groupe sain. Ces chercheurs estiment que la diminution de GSH a contribué à la susceptibilité de l'insuffisance hépatique. Ainsi, chez les patients souffrant de maladie hépatique, la carence de GSH qui existe peut prédisposer à une toxicité supérieure du foie causée par des mécanismes de défense inappropriés.

De nombreuses maladies pulmonaires présentent des déficiences en GSH, y compris dans le syndrome respiratoire aigu sévère, l'asthme, la maladie obstructive respiratoire, la fibrose respiratoire idiopathique, la fibrose kystique et le défaut pulmonaire néonatal, les concentrations de GSH dans le liquide du revêtement épithélial ont seulement 25% des valeurs normales dans le IPE : par exemple « le liquide du revêtement contient normalement 150 fois plus de GSH que les autres tissus », où il sert à protéger les poumons contre les dommages oxydants, les toxines environnementales et les polluants atmosphériques. L'inflammation et le stress oxydant entraînant des dommages aux membranes des cellules, aux protéines cellulaires et à l'ADN résultent d'un taux de GSH inférieur.

Le cerveau est fortement susceptible aux dommages oxydatifs et à la déplétion des antioxydants, dont le GSH, qui a été signalé dans les maladies dégénératives du cerveau, y compris la maladie de Parkinson et d'Alzheimer. Les taux de GSH, chez les malades souffrant de Parkinson, sont réduits dans la substance noire (la zone cervicale associée à la maladie). Chez les malades souffrant de la maladie d'Alzheimer, le GSH est réduit dans les zones corticales et dans l'hippocampe. La relation cause effet entre un taux inférieur de GSH, le stress oxydatif et la mort des cellules neurales est fortement suggestive; toutefois, elle n'a pas encore été clairement établie dans le cas de ces états pathologiques.

Les valeurs inférieures de GSH se trouvent chez les patients souffrant de cancer, particulièrement chez ceux subissant une perte de poids en phase finale de la maladie. La preuve suggère que le GSH est important pour protéger l'organisme contre le développement de la malignité et améliorer les effets secondaires de la thérapie. La déplétion intracellulaire du GSH a été impliquée, par exemple, dans le développement du cancer de la peau et du cancer rénal, ainsi que dans les tumeurs hépatiques. De plus, Ripple et al. ont fourni une preuve in vitro que les valeurs inférieures de GSH peuvent précéder le développement du cancer de la prostate. Les propriétés antioxydantes et détoxifiantes du GSH sont importantes pour protéger les cellules contre les taux intracellulaires anormaux des ROS et des carcinogènes chimiques qui entraînent le développement du cancer.

Il a été clairement établi que la réserve de GSH est particulièrement faible chez les personnes atteintes du VIH/SIDA. Ceci peut être partiellement attribué au stress oxydatif chronique. La carence de GSH chez les personnes atteintes du VIH/SIDA est une question importante, qui contribue aux nombreuses complications de cette maladie, particulièrement dans l'immunodéficience. De nombreuses fonctions lymphocytes sont ainsi compromises par un taux de GSH bas, tel que la prolifération de lymphocyte ou la destruction de cellules infectées par les lymphocytes K. D'autre part, un déséquilibre du taux de GSH résulte indirectement dans la régulation de cytokines inflammatoires (dont certaines favorisent la cachexie), augmente la réplication virale et augmente l'apoptose (mort cellulaire) des lymphocytes-T. En 1997, Herzenberg et Al. ont directement prouvé l'importance vitale du GSH en démontrant que les personnes testées VIH-positif avec des taux élevés de GSH ont mieux survécu que celles dont le taux étaient inférieures.

Souvent les plaies de pression ne guérissent pas, une des raisons étant le manque d'acides aminés nécessaires à la croissance de nouveau tissu. « La déficience en GSH est un autre facteur important, puisque la plupart des patients avec des plaies de pression sont plus âgés et en même temps souffrent de plusieurs autres conditions médicales. » Le système du GSH joue un rôle important dans de nombreux processus impliqués dans la guérison des plaies, tel que de contrer le stress oxydatif associé aux inflammations et à l'infection. Il participe aussi aux nombreux processus associés à la prolifération des cellules pour former de nouveaux tissus. Des preuves directes du rôle que joue le GSH dans la guérison des plaies ont été observées sur des maquettes expérimentales de souris et de rats.

Lorsque la disponibilité de l'acide aminé (la cystéine en particulier) n'est pas rendue possible par le GSH, elle s'extrait de la masse musculaire, ce qui peut entraîner la malnutrition protéique et éventuellement à la cachexie. Cet état se constate, par exemple, chez les patients ayant un cancer avancé, chez les adultes plus âgés et chez les patients avec des plaies de pression.

## **VIEILLISSEMENT**

La théorie populaire veut que le processus du vieillissement soit une fonction de « dommage des radicaux libres ». Les espèces oxygénées radicalaires (ROS) s'accumulent dans les tissus plus rapidement qu'elles ne peuvent être neutralisées par la capacité antioxydante des cellules, impliquant ainsi le système GSH. Pour soutenir cette idée, une perte progressive du GSH intracellulaire des tissus plus vieux a été observée. Ainsi, Lang et Al. ont découvert que 40 jeunes sujets (âgés entre 20 et 39 ans) avaient, en moyenne, des taux de GSH supérieurs de 17% par rapport aux sujets plus âgés (entre 60 et 79 ans) et ont découvert qu'une relation directe entre des valeurs de GSH plus élevées et l'augmentation de l'âge déterminait l'état de santé.

## **RÉTABLIR L'ÉQUILIBRE GSH**

Une certaine quantité de GSH provient directement de l'alimentation (en moyenne 150 milligrammes par jour), particulièrement des fruits et des légumes, mais la majeure partie du GSH de l'organisme doit être synthétisée au niveau intracellulaire. Cela survient principalement dans le foie. Environ 80% du GSH contenu par le foie est exporté au plasma et est largement employé pour la détoxification des reins. Plusieurs stratégies existent pour aider à la réplétion de l'organisme en GSH.

L'administration orale du GSH n'est pas efficace, bien que, en cas de maladie respiratoire, le GSH sous forme d'aérosol peut être livré intact directement aux poumons pour augmenter le taux de GSH dans le liquide du revêtement épithélial.

L'administration par voie intraveineuse est efficace mais peu pratique.

La synthèse du GSH est limitée par la disponibilité de la cystéine, car la réserve de cet aminoacide offre le moyen d'augmenter la synthèse du GSH. Toutefois, une administration orale routinière de la cystéine libre n'est pas inoffensive, étant auto-oxydable dans la circulation pour former des déchets potentiellement toxiques. La cystéine peut être produite de la méthionine (via le S-adenosylmethionine à l'homocystéine), disponible comme complément alimentaire, mais cette voie peut demeurer inactive chez les nouveaux-nés et chez les adultes souffrant d'une maladie hépatique. De plus, le corps utilise aussi la méthionine pour deux autres voies métaboliques.

La meilleure source et la plus naturelle de cystéine pour la synthèse du GSH provient de la protéine alimentaire. Récemment, il a été découvert que les protéines de lactosérum fournissent la source la plus riche d'acides aminés. Présente en cystine (deux molécules de cystéine liées par une liaison dissulfure), plus stable que la cystéine. La liaison dissulfure est résistante au pepsine et trypsine, mais peut être rompue par la chaleur ou un stress mécanique. Ainsi, seules les protéines de lactosérum, issues d'un processus très délicat, retiennent la cystine. Suite à l'ingestion, la cystine est absorbée par l'intestin et se sépare en cystéine lorsqu'elle est en sécurité à l'intérieur de la cellule.

Chez les patients souffrant de plusieurs conditions médicales, les stratégies nutritionnelles pour augmenter le GSH s'avèrent hautement bénéfiques.

Patricia Kongshavn, M.Sc., Ph.D., ancienne professeure, faculté de médecine, Université McGill à Montréal, agit actuellement comme conseillère auprès de Recherche Immunotec Ltée, à Montréal.

Pour obtenir les références, envoyer un courriel à [tdeditor@gvpub.com](mailto:tdeditor@gvpub.com)