

## CHAPITRE IV : ACIDE ALPHA LIPOÏQUE

### 1. Définition

L'acide alpha lipoïque (AAL) est un disulfure cyclique présent dans toutes les cellules du corps. Il joue un rôle clé dans la production de l'énergie en agissant comme un cofacteur de différents complexes multienzymatiques notamment les acides  $\alpha$ -cétoniques (alpha cétooglutarate et la pyruvate déshydrogénase) catalysant les réactions oxydatives au cours du métabolisme énergétique des protéines, des glucides et des lipides. Il assure le transfert des groupes acyles au sein de ces complexes enzymatiques (**Horn *et al.*, 2005; Caylak *et al.*, 2008; Winiarska *et al.*, 2008; Yi *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2013**).

L'AAL est lié par une liaison covalente de type amide à un résidu lysine de l'enzyme correspondant formant ainsi une lipoamide (Figure 8) (**Horn *et al.*, 2005; Voet et Voet, 2005**).

Au cours de ces dernières années de nombreuses études expérimentales et cliniques ont mis en évidence des propriétés hypoglycémiantes, ant-inflammatoires et antioxydantes de L'AAL (**Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Winiarska *et al.*, 2008**).

### 2. Structure et propriétés physicochimiques

L'acide alpha lipoïque encore dénommé acide thioctique, correspondant chimiquement à l'acide 1,2-dithiolane-3-pentanoïque ou acide 6,8-dithiooctanoïque. Sa formule brute est  $C_3H_{14}O_2S_2$  et sa masse moléculaire est égale à 206g/mol (**Ghibu *et al.*, 2008; Winiarska *et al.*, 2008**). Il a une structure hétérocyclique, comprenant deux atomes de soufre lié entre eux par un pont disulfure qui peut s'ouvrir réversiblement (Figure 9), et un carbone asymétrique qui donne lieu à deux isomères R-AAL et S-AAL (**Navari-Izzo *et al.*, 2002; Abdel-Zaher *et al.*, 2008**). En effet, la forme naturelle est la forme R et est également la forme la plus active biologiquement tandis que la forme S est synthétique et n'a que peu d'effets biologiques. L'AAL à l'avantage d'être à la fois hydrosoluble et liposoluble (**Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Caylak *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2013**).

### 3. Biosynthèse et apport alimentaire

L'AAL provient de l'apport alimentaire ou de la biosynthèse hépatique (particulièrement au niveau des mitochondries) à partir de l'acide gras octanoïque et de la cystéine sous l'action de l'acide lipoïque synthétase (**Navari-Izzo *et al.*, 2002; Ghibu *et al.*, 2008**).

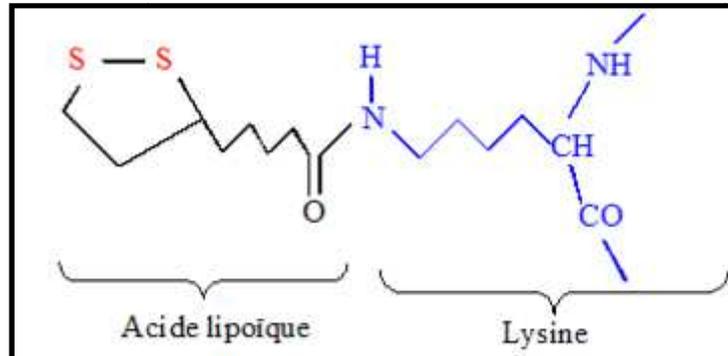


Figure 8: Structure chimique d'un lipoamide (Voet et Voet, 2005).

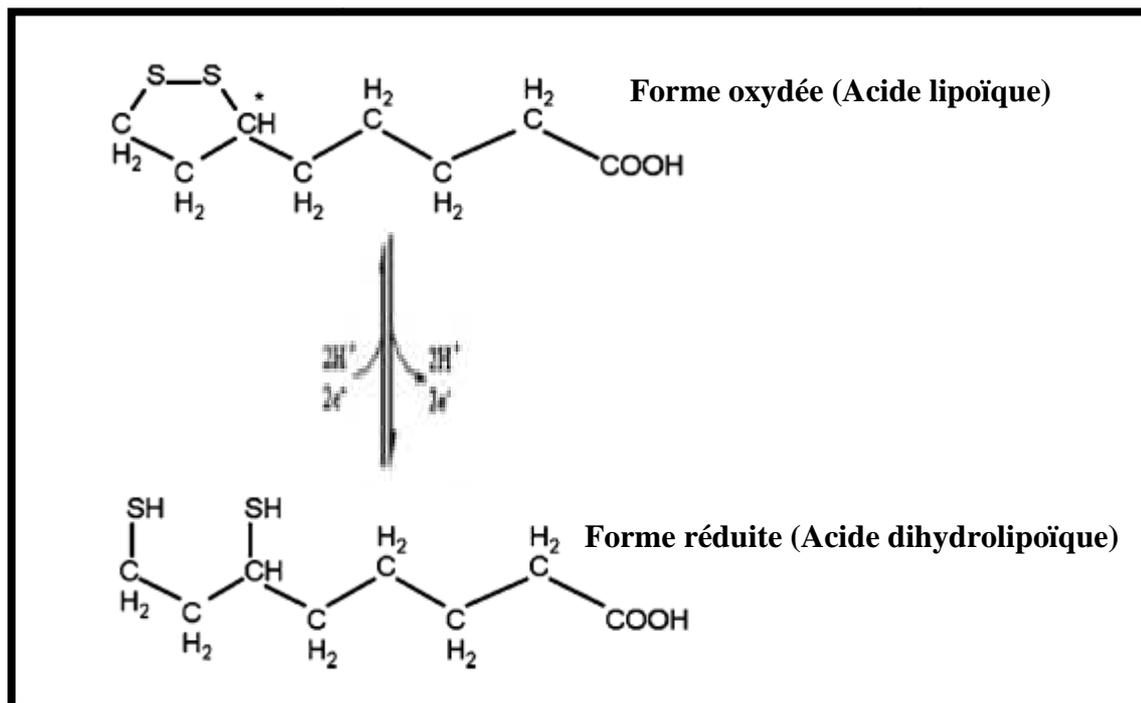


Figure 9: Structure chimique de l'acide lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, \*carbone asymétrique (Voet et Voet, 2005).

#### 4. Absorption et distribution

Après digestion l'AAL est rapidement absorbé au niveau intestinale sous forme de lipoillysine, par un transport  $\text{Na}^+$  dépendant (Shay *et al.*, 2009).

Immédiatement après son absorption (30 min environ) et grâce à son caractère amphiphile, l'AAL se répartie dans tous les tissus de l'organisme préférentiellement dans le foie et les reins. Du même, il franchit la barrière hémato encéphalique (Bustamante *et al.*, 1997; Ghibu *et al.*, 2008).

#### 5. Métabolisme

Au niveau intracellulaire, l'AAL de provenance exogène ou endogène est principalement métabolisé soit par:

- **Réduction d'acide lipoïque:** en acide dihydrolipoïque (ADHL ou l'acide 6,8-dithio-octanoïque), cette réduction s'effectue sous l'action:
  - Du glutathion réduit intra moléculaire: cette réaction est très lente.
  - De certains enzymes spécifiques: la lipoamide déshydrogénase mitochondriale avec oxydation de NADH et des réductases (glutathion réductase ou thiorédoxine réductase) cytosolique avec oxydation de NADPH (Figure 10) (Bustamante *et al.*, 1997; Navari-Izzo *et al.*, 2002; Ghibu *et al.*, 2008).
- **La  $\beta$ -oxydation:** processus qui se déroule au niveau hépatique et qui induit la libération de plusieurs métabolites au niveau du plasma notamment l'acide bisnorlipoïque,  $\beta$ -hydroxibisnorlipoïque et tétranorlipoïque (Figure 10) (Bustamante *et al.*, 1997; Shay *et al.*, 2009).

En effet, ces métabolites ont les mêmes propriétés thérapeutiques de l'AAL. Le métabolite qui serait le plus actif est l'acide dihydrolipoïque.

#### 6. Elimination

Une fois métabolisé, les métabolites d'AAL sont rapidement éliminés (3 à 6h après leurs métabolisations), l'excrétion s'effectue essentiellement par voie urinaire, seul 4% étant éliminé dans les fèces témoignent l'existence d'un cycle entérohépatique (Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Moraes *et al.*, 2010).

## 7. Mode d'action et effets thérapeutiques

### 7.1. Effet antioxydant

Le groupement thiol confère à l'AAL ainsi que ses métabolites notamment l'acide dihydrolipoïque un pouvoir antioxydant puissant. De plus, son caractère amphiphile lui permet d'agir tant au niveau des membranes cellulaires lipidiques qu'au niveau des parties intra et extracellulaires aqueuses (Navari-Izzo *et al.*, 2002; Moraes *et al.*, 2010). Plusieurs mécanismes sont évoqués:

- Ils peuvent piéger plusieurs types des radicaux libres en les neutralisant. Ils réagissent essentiellement avec le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ), les radicaux peroxy ( $\text{RO}_2\cdot$ ), l'acide hypochlorique ( $\text{HOCl}$ ) et l'oxygène singulet ( $\text{O}^{\cdot}$ ) (Bustamante *et al.*, 1997; Navari-Izzo *et al.*, 2002; Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Winiarska *et al.*, 2008).
- Ils sont capables d'inhiber la formation des radicaux libres puis qu'ils piègent les métaux de transition impliqués dans la synthèse du radical hydroxyle. Du même ils peuvent chélater les métaux lourds. En se liant à ces derniers ils facilitent leur excrétion, réduisent leur absorption et empêchant ainsi l'intoxication de l'organisme (Moini *et al.*, 2002; Moraes *et al.*, 2010).
- Ils sont capables de régénérer les formes réduites de certains antioxydants à partir de leurs formes oxydées (recycler partiellement d'autres antioxydants notamment le glutathion, la vitamine C, la vitamine E et l'ubiquinol) augmentant ainsi leurs durées de vie et leurs efficacités (Figure 11) (Bustamante *et al.*, 1997; Navari-Izzo *et al.*, 2002; Caylak *et al.*, 2008).
- Réparation des dommages oxydatifs par des mécanismes mal illustrés à l'heure actuelle, ce qui le rend particulièrement efficace dans la prévention de la dégradation des constituants cellulaires (Moini *et al.*, 2002; Yi *et al.*, 2011).

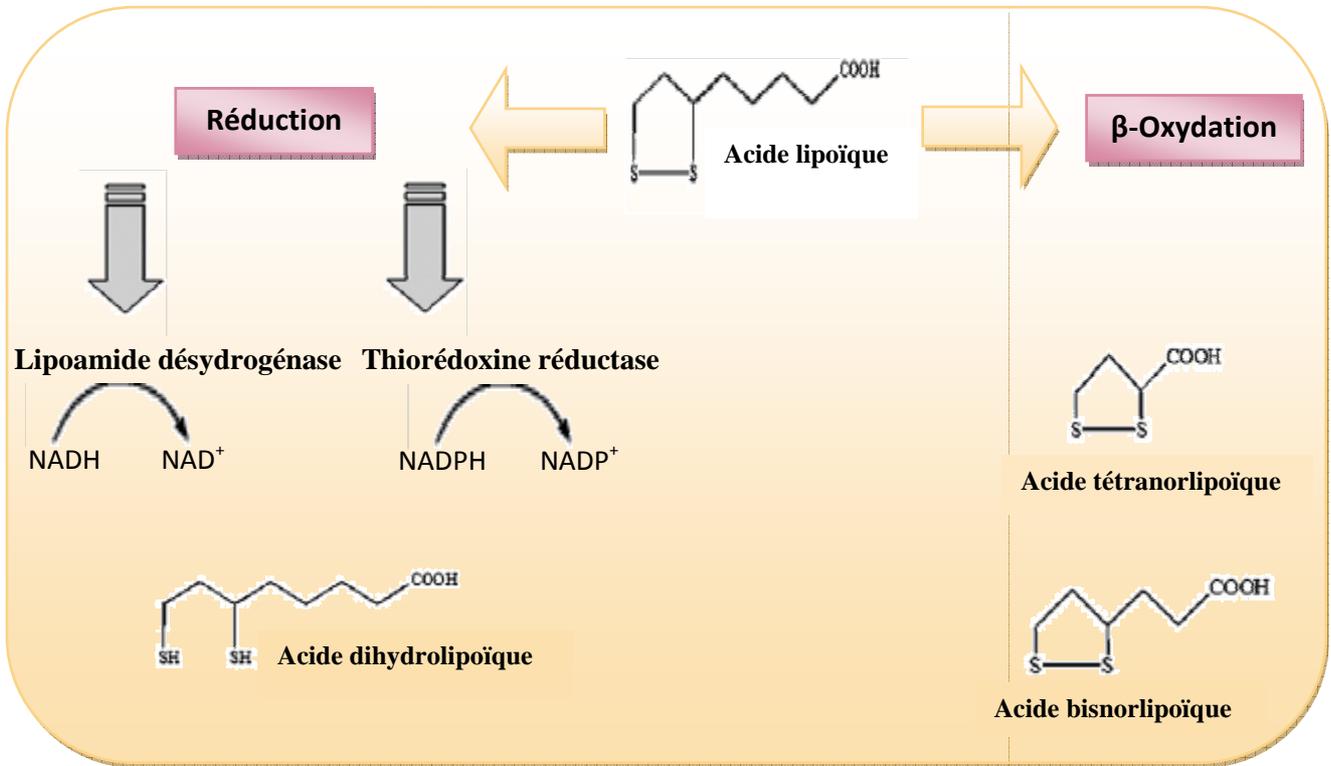


Figure 10: Voies métaboliques de l'acide lipoïque (Shay *et al.* , 2009 ).

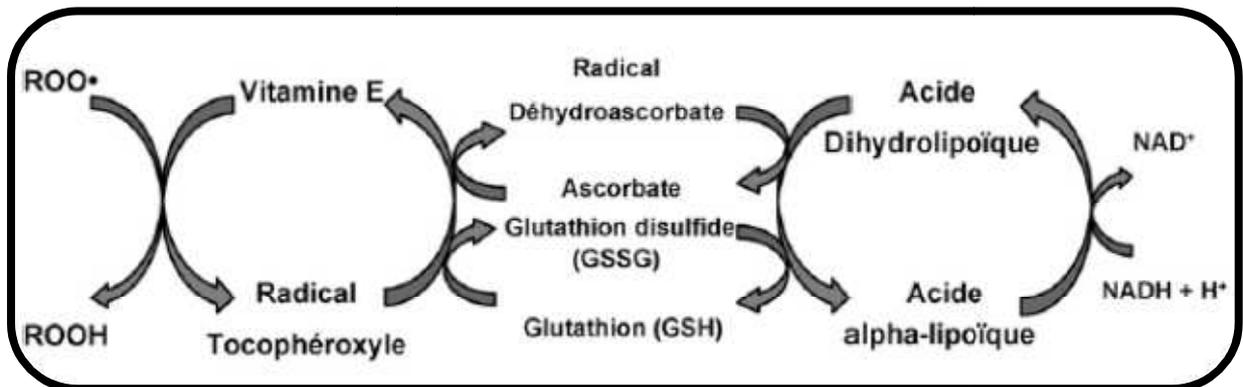


Figure 11: Mécanismes de régénération des antioxydants endogènes par l'acide lipoïque et l'acide dihydrolipoïque (Ghibu *et al.*, 2008 ).

## 7.2. Effet hypoglycémiant

En cas du diabète l'AAL agit afin de réguler la glycémie par deux mécanismes:

- Stimule la fonction de l'insuline: l'AAL augmente le transport du glucose au sein des cellules spécialisées en stimulant ses transporteurs (Glut1 et Glut4). Du même il réduit la libération du glucose hépatique (**Moini et al., 2002; Cakatay, 2006**).
- Réduit la résistance à l'insuline: En augmentant la sensibilisation des récepteurs membranaires, ce qui provoque l'ouverture de leurs canaux, favorisant ainsi la pénétration de l'insuline dans les cellules (**Cho et al., 2003; Ghibu et al., 2008**).

L'AAL peut aussi prévenir les complications diabétiques (la neuropathie, la cardiomyopathie, la rétinopathie et la cataracte), en réduisant les taux anormalement élevée du céruloplasmine chez le patient diabétique. Cet effet est lié aux propriétés antioxydantes de l'AAL particulièrement à l'augmentation du niveau des enzymes antioxydantes endogènes (**Kuntet et al., 1999; Sung et al., 2005; Ghibu et al., 2008; Shay et al., 2009**).

## 7.3. Effet anti-inflammatoire

Des études récentes, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* ont démontré l'effet anti-inflammatoire de l'AAL. En effet, L'AAL agit par réduction de l'expression des molécules d'adhésion [telles que la E-sélectine, la vascular cell adhésion molécule-1 (VCAM-1) et l'intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], en inhibant l'activation d'IKB Kinase enzyme impliquée dans la libération du facteur nucléaire NF-KB (régulateur de l'expression de gènes responsables de la synthèse des molécules d'adhésion et d'autres médiateurs de l'inflammation après chélation passant également par la chélation des métaux de transition notamment le cuivre, la diminution d'expression des molécules d'adhésion entraîne une moindre adhésion des cellules de défense au niveau vasculaire conduisant alors à une protection vis-à-vis le développement des pathologies initiées par un processus inflammatoire (atherosclerosis, asthm, rheumatoïd arthrit) (**Kunt et al., 1999; Sung et al., 2005; Ghibu et al., 2008; Shay et al., 2009**).

De plus l'AAL est capable de diminuer l'expression endothéliale de fractalkine (cx<sub>3</sub>e1<sub>1</sub>), cette nouvelle chimiokine est capable d'agir de manière directe sur les phénomènes d'adhésion des monocytes et des lymphocytes T aux cellules endothéliales (**Berg et al., 2008; Moraes et al., 2010; Yi et al., 2011**).

#### 7.4. Autres effets

En complément de tous les effets évoqués précédemment l'AAL:

- A une action protectrice du foie contre les cirrhoses et les diverses formes d'hépatite.
- Améliore la conduction nerveuse et pourrait favoriser la régénération des cellules nerveuses (en prise prolongé).
- Protège contre les maladies cardiaques en empêchant l'oxydation du LDL cholestérol.
- Améliore l'oxydation des cellules, notamment suite à des chocs tels que ischémie réperfusion, crises cardiaques, opération chirurgicales et traumatismes divers.
- Inhibe l'activation de la xanthine oxydase qui joue un rôle très important dans les cas d'ischémie-reperfusion.
- Prévient les symptômes de vieillissement grâce aux effets antiglycations et antioxydants.
- Stimule la production d'énergie puisqu'il facilite la transformation de la nourriture ingérer en énergie (élément clé du métabolisme) (**Bustamante *et al.*, 1997; Voet et Voet, 2005; Campbell et smith, 2006; Berg *et al.*, 2008** ).