

# **Le stress oxydatif en pathologie broncho-pulmonaire : apport de la N-acétyl-cystéine (NAC)**

J.-C. GUERIN, P. LEOPHONTE, F.-X. LEBAS, F. LIARD, Ph. TERRIOUX, P. BOULANGER

*Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande-rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon Cedex 04.*

---

## RÉSUMÉ

Le stress oxydatif est un mécanisme fréquemment en cause en pathologie broncho-pulmonaire. Il peut être d'origine exogène, en particulier lié aux polluants atmosphériques et au tabac, ou endogène et provenant de la mobilisation des cellules inflammatoires que sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Dans cette revue générale, sont présentés des travaux mettant en évidence ce stress oxydatif et notamment l'activation des cellules inflammatoires. Sont développées ensuite les conséquences du stress oxydatif sur l'arbre bronchique et la nécessité de maintenir un équilibre adéquat entre anti-oxydants et oxydants.

Cette revue s'attache à montrer les études expérimentales prouvant l'effet anti-oxydant de la NAC sur la synthèse du glutathion et sur différents modèles pharmacologiques.

Sont ensuite abordés les travaux chez l'homme, expérimentaux puis dans les différentes pathologies broncho-pulmonaires en rapport avec un stress oxydatif. L'intoxication au paracétamol et les fibroses pulmonaires constituent des modèles d'utilisation de la NAC. Les travaux concernant la BPCO sont récents, mais semblent montrer une diminution de la fréquence des exacerbations, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, et peut-être une diminution de l'altération de la fonction ventilatoire.

---

*Mots-clés* : N-acétyl-cystéine (NAC). Stress oxydatif. BPCO. Fibrose pulmonaire.

## SUMMARY

### **Oxidative stress in bronchopulmonary disease: contribution of N-acetylcysteine (NAC)**

Oxidative stress is a frequent mechanism involved in the pathogenesis of bronchopulmonary disease. The cause can be exogenous, in particular related to atmospheric pollution and tobacco smoke, or endogenous, related to mobilization of inflammatory cells (macrophages and polymorphonuclear neutrophils).

In this general review, we present work demonstrating this oxidative stress and activation of inflammatory cells. We discuss the effect of oxidative stress on the bronchial tree and the need to maintain an adequate balance between oxidants and anti-oxidants.

This reviews focuses on experimental studies proving the anti-oxidant effect of NAC on glutathione synthesis and on different pharmacological models.

We then discuss human trials, initially experimental then in different bronchopulmonary pathologies related to oxidative stress. Acetaminophen intoxication and pulmonary fibrosis are models for use of NAC. Recent work on COPD appears to show a decrease in exacerbations, improvement in symptoms and quality-of-life, and perhaps a reduction in the alteration of ventilatory function.

---

*Key-words*: N-acetylcysteine (NAC). Oxidative stress. COPD. Pulmonary fibrosis.

---

L'origine des radicaux libres de l'oxygène est, schématiquement, double : exogène via les polluants inhalés,

la fumée de tabac étant de très loin le premier d'entre eux, et endogène.

La production endogène provient principalement de l'activation des macrophages alvéolaires ou circulants sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires et de la

---

*Tirés à part* : J.-C. Guerin, à l'adresse ci-dessus.  
E-mail : jean-claude.guerin@chu-lyon.fr

prolifération bactérienne, en particulier au cours des épisodes de surinfection bronchique.

Si les défenses anti-oxydantes locales permettent habituellement de s'opposer efficacement au stress oxydatif, elles peuvent néanmoins s'avérer insuffisantes dans certaines situations où la production de radicaux libres est particulièrement importante.

Ces radicaux libres ont des conséquences délétères potentielles multiples sur l'ensemble de l'arbre respiratoire et le rôle joué par le stress oxydatif dans la genèse, et l'évolution de la BPCO en particulier est documenté par plusieurs travaux.

## ORIGINE DU STRESS OXYDATIF

### Origine exogène

L'arbre respiratoire est exposé en permanence aux polluants atmosphériques gazeux et particulaires dont les effets toxiques sur les cellules sont en grande partie liés aux oxydants. La source la plus importante en est le tabac, puis l'ozone et le NO<sub>2</sub>.

La fumée de cigarette contient de multiples composants réactifs que ce soit dans la phase gazeuse ou dans la phase particulaire. Dans la phase gazeuse chaque bouffée de cigarette contient 1 017 molécules oxydantes dont 1 014 sont des radicaux libres de l'oxygène [1].

### Origine endogène

Les oxydants peuvent être générés par les cellules épithéliales et endothéliales, mais la plus grande part provient des cellules inflammatoires que sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Augmentation et activation des cellules inflammatoires chez le bronchitique chronique. - L'importance du rôle des processus inflammatoires dans la BPCO est étayée par de nombreux travaux qui se sont appuyés sur l'analyse des expectorations, du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), des données bronchoscopiques et biopsiques [2].

Par exemple, le nombre de neutrophiles, la concentration en TNF-alpha et en IL-8 sont significativement augmentés dans les expectorations des BPCO par rapport à celles de sujets fumeurs ou non-fumeurs, ces concentrations (en particulier pour l'IL-8) étant également plus élevées par comparaison à un groupe de patients asthmatiques [3]. Cette observation est corroborée par l'élévation du taux de NO expiré chez le bronchitique chronique dont la concentration est inversement proportionnelle au VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur théorique [4]. Le taux de NO exhalé pourrait ainsi constituer un marqueur d'activité inflammatoire dans la BPCO,

encore que les données de la littérature soient souvent contradictoires. Le nombre des macrophages est augmenté dans la muqueuse bronchique des bronchitiques chroniques, de même celui des polynucléaires neutrophiles est plus important dans le LBA de ces patients [5]. Par ailleurs, il a été montré que le nombre de neutrophiles dans le LBA est corrélé avec le score inflammatoire à la bronchoscopie et avec le degré d'obstruction [6].

Au cours des exacerbations des BPCO, le nombre de neutrophiles est, en moyenne, 30 fois plus élevé dans les biopsies bronchiques par comparaison aux patients dans un état stable.

Il existe également un temps de transit plus long des neutrophiles marqués chez le patient bronchitique chronique, particulièrement au cours des épisodes d'exacerbations [7].

Par ailleurs, la persistance d'une source externe de pollution accroît cette composante inflammatoire, la fumée de cigarette favorisant l'accumulation des macrophages dans les bronchioles respiratoires et celle des polynucléaires dans les parois des alvéoles, ceci indépendamment de l'existence ou non d'un emphysème [8].

Globalement, cet accroissement du nombre de cellules inflammatoires dans la BPCO est un facteur clef de l'augmentation de la charge loco-régionale en oxydants dans cette pathologie [1, 9].

Ainsi, chez les fumeurs, les polynucléaires sont stimulés et produisent plus d'oxydants que chez les non-fumeurs [10].

## ÉVALUATION DU STRESS OXYDATIF DANS LA BPCO

Plusieurs travaux ont documenté le déséquilibre oxydants/anti-oxydants dans la BPCO.

### Évaluation de la peroxydation lipidique

Une élévation, dans le plasma et le LBA, des produits issus de la peroxydation lipidique a été rapportée dans de nombreuses situations (fumeurs, patients emphysémateux, bronchitiques chroniques, asthmatiques) [11, 12]. Les F2-isoprostanés (dérivés de la peroxydation de l'acide arachidonique), constituent un marqueur spécifique et sensible du stress oxydatif *in vitro* [13]. Leur taux augmente significativement chez le fumeur par comparaison au sujet non-fumeur et diminue également significativement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt du tabac [14].

Chez des patients présentant une BPCO, il a été montré que le taux plasmatique en produits issus de la peroxydation lipidique (mesuré par la concentration en TBA-MDA) était significativement plus élevé par comparaison

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9284592>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9284592>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)