

# Fumée de cigarette: une source potentielle de production d'espèces oxygénées activées

Dans un précédent numéro de *Medi-Sphere* (1997; 55: 8-12), nous avons expliqué que l'organisme humain produisait de manière continue des espèces oxygénées activées (EOA) qui font partie des radicaux libres. De par leur grande réactivité, ces EOA peuvent induire des dégâts cellulaires importants en détruisant l'ADN, en inactivant des protéines ou encore en oxydant les acides gras polyinsaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire. Les cellules disposent toutefois de systèmes antioxydants de défense composés d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et de composés comme le glutathion, l'acide urique ou les trois vitamines A, C et E qui peuvent contrecarrer efficacement l'action délétère des EOA. Certains oligo-éléments sont toutefois essentiels pour assurer l'activité maximale des enzymes de détoxification. Le cuivre et le zinc font partie intégrante du site actif de la superoxyde dismutase tandis que le sélénium est un cofacteur obligé de la glutathion peroxydase. Une balance délicate existe donc entre la toxicité des oxydants et les systèmes de protection intra- et extracellulaire, ce qui est notamment d'une importance capitale pour le maintien d'une fonction pulmonaire normale.

Notre monde industrialisé nous impose toutefois un système de vie (exposition prolongée au soleil, pollution atmosphérique, ozone, radiations, pesticides, tabac, alcool, absorption de nombreux types de médicaments) qui provoque dans notre organisme des réactions chimiques de type radicalaire dans des proportions non prévues par la Nature. Cette surproduction d'EOA pourrait expliquer les lésions tissulaires observées dans plus d'une centaine de pathophysiologies. De nombreuses études tendent à démontrer que la fumée de cigarette très riche en EOA contribue largement au développement de l'athérosclérose via l'oxydation des lipoprotéines, du cancer du poumon et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). De plus, il est bien admis que l'élimination de ce facteur de risque qu'est le tabac est étroitement associée à une réduction de 25% de la mortalité due à des ischémies cardiaques.

<sup>1</sup> Service de Chirurgie Cardiovasculaire, <sup>2</sup> CREDEC, <sup>3</sup> Service de Transplantation, CHU de Liège, ULg

## Agents oxydants et fumée de cigarette

La fumée de cigarette est un mélange complexe de plus de 4.700 produits chimiques. Elle se compose de deux phases, l'une gazeuse, l'autre solide et constituée de goudrons, qui se caractérisent toutes deux par une concentration très élevée en EOA toxiques.

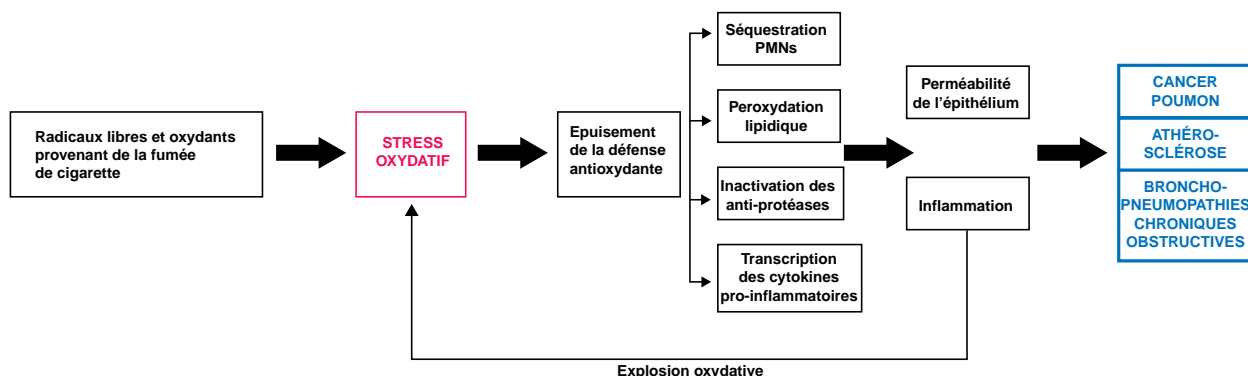
A chaque bouffée de cigarette, la phase gazeuse contient de l'ordre de 1.015 radicaux libres principalement dérivés de l'azote (radicaux du monoxyde d'azote  $\text{NO}^\bullet$  et du dioxyde d'azote  $\text{NO}_2^\bullet$ ) ou de type organique ayant une durée de vie inférieure à la demi-seconde une fois inhalés. Le radical  $\text{NO}_2^\bullet$  se dissout dans l'eau pour générer les acides nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) et nitreux ( $\text{HNO}_2$ ) extrêmement irritants pour le poumon. Le radical  $\text{NO}^\bullet$  semble être moins toxique puisque, produit naturellement par notre organisme, il est impliqué dans la régulation de la pression sanguine. Généré en quantité excessive (500-1.000ppm) comme c'est le cas dans la fumée de cigarette, il réagit toutefois rapidement avec l'oxygène pour former le radical  $\text{NO}_2^\bullet$  beaucoup plus nocif.

La phase solide de la fumée de cigarette est très riche en hydrocarbure de benzopyrène, agent très carcinogène, et d'un polymère de type quinone-semiquinone-hydroquinone, système générateur de  $10^{19}$  radicaux libres d'une durée de vie de l'ordre de plusieurs secondes. Ce polymère quinone réduit l'oxygène moléculaire pour former de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène.

Ainsi que le montre la figure 1, le stress oxydatif s'accroît chez le fumeur suite à l'augmentation de la présence de cellules inflammatoires (polymorphonucléaires (PMNs), macrophages) dans la circulation sanguine mais aussi, et surtout, dans la microcirculation pulmonaire. La fumée de cigarette active ces cellules séquestrées dans l'espace alvéolaire qui, sous l'action de ce stimulus indésirable, libèrent dans le milieu extracellulaire de grandes quantités d'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène. L'anion superoxyde peut interagir avec le  $\text{NO}^\bullet$  pour générer des peroxynitrites (ONOOH) de toxicité élevée. Les PMNs activés libèrent également de la myéloperoxydase qui augmente considérablement le pouvoir destructeur du peroxyde



**Figure 1: Mécanismes biochimiques impliqués dans le développement de certaines maladies liées à la fumée de cigarette (adapté de Rahman et MacNee, Free Rad Biol Med 1996; 21: 669-81)**



**Tableau 1: Comparaison des taux sanguins en antioxydants entre fumeur et non-fumeur**

	Non-fumeur	Fumeur	Valeur de p	Référence
Vitamine C ( $\mu\text{M}$ )	33,35	25,62	$p < 0,005$	Ross et al
$\alpha$ -carotène ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,061	0,042	$p < 0,001$	Ross et al
$\beta$ -carotène ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,320	0,260	$p < 0,05$	Ross et al
vitamine E ( $\mu\text{mol/l}$ )	16,32	16,64	ns	Van Gossum
Se-GSHPx (EU)	5,07	4,17	$p < 0,01$	Van Gossum

d'hydrogène en le transformant en espèces chlorées toxiques comme l'acide hypochloreux (HOCl). La production en excès de ces EOA stimulera la synthèse de cytokines inflammatoires (interleukines,  $\text{TNF}\alpha$ ) mais sera également responsable de l'induction d'une peroxydation lipidique pouvant conduire à la destruction de l'épithélium pulmonaire. De plus, les agents chlorés contribueront à oxyder très rapidement les groupements thiols (SH) de certaines protéines et plus particulièrement des antiprotéases. Il en résulte que les nombreuses protéases (élastase, collagénase, trypsine, ...) sécrétées lors de l'activation des PMNs ne seront plus normalement neutralisées, ce qui amplifiera le phénomène inflammatoire.

### Mise en évidence d'un stress oxydatif chez le fumeur

In vitro, les défenses antioxydantes d'un plasma humain sont fortement diminuées suite à l'exposition à la fumée de cigarette (1). L'acide ascorbique, la bilirubine et les protéines à groupement thiols (SH) sont les plus touchés tandis que les taux en vitamine E et en acide urique sont diminués dans une moindre mesure. En accord avec ces expérimentations, plusieurs études (2, 3, 4) indiquent que le fumeur a des taux sanguins diminués en vitamine C et caroténoïdes en comparaison avec un non fumeur (Tableau 1). La concentration en vitamine E reste inchangée tandis que l'activité en glutathion peroxydase séléno-dépendante (Se-GSHPx) est également significativement diminuée chez le fumeur.

Les lipides mais aussi l'ADN sont deux des cibles privilégiées des EOA. Plusieurs études (5, 6) ont montré que les sous-produits de la peroxydation lipidique (F2-isoprastanes, éthane) sont significativement augmentés dans le plasma ou les gaz expirés du fumeur par comparaison au non-fumeur. De l'ADN oxydé a pu être mis en évidence dans les cellules sanguines du fumeur tandis que, dans l'urine de celui-ci, des taux anormaux de 8-hydroxy-2-déoxyguanosine, produit de l'attaque des bases guanine de l'ADN par les EOA (7) ont été trouvés.

Peu d'informations existent sur l'état des défenses antioxydantes au niveau de l'épithélium respiratoire. Dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LLBA), la concentration en vitamine E est diminuée chez le fumeur tandis que celle du glutathion (GSH) est plus élevée chez le fumeur que chez le non-fumeur (8). Par contre, des cellules épithéliales humaines exposées in vitro à de la fumée de cigarette voient leur concentration en GSH diminuer (9). Bien que non expliquée, l'augmentation de GSH observée dans le LLBA du fumeur pourrait être due à une libération passive due à la lyse des cellules ou à des activateurs spécifiques des pneumocytes de type II qui augmenteraient la synthèse du GSH.

### Protection antioxydante

Plusieurs grandes études épidémiologiques suggèrent sans toutefois le démontrer de manière irréfutable qu'une réduction du développement de l'athérosclérose ou de la mortalité associée au cancer du poumon est associée à des



taux sanguins élevés en vitamine C, E ou  $\beta$ -carotène aussi bien chez le fumeur que chez le non-fumeur.

Vu la carence marquée en antioxydants observée chez le fumeur, il semble donc logique de penser qu'une supplémentation en ces divers vitamines ou oligoéléments puisse avoir des effets bénéfiques pour la santé du fumeur. Paradoxalement, seules quelques études aboutissant par ailleurs à des résultats contradictoires ont été réalisées dans ce domaine. La production d'anion superoxyde par les globules sanguins obtenus chez des fumeurs peut être réduite par l'administration d'un mélange de vitamines C et E, de  $\beta$ -carotène et de sélénium. Un apport de vitamine E (800mg/jour) diminue les taux sanguins de peroxydes lipidiques chez le fumeur (10). Toutefois, une autre étude (11) a montré qu'un apport quotidien de 2.400UI de vitamine E pendant trois semaines ne permettait pas d'augmenter de façon significative les taux sanguins et alvéolaires en vitamine E. Une prise de 1.000mg de vitamine C pendant 4 semaines réduit la susceptibilité des lipoprotéines à l'oxydation chez le fumeur (12). Une autre étude (13) mentionne toutefois qu'un apport de 500mg de vitamine C pendant 8 semaines est sans effet sur ce paramètre. Une étude finlandaise (*Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) portant sur 29.133 fumeurs a montré une incidence du cancer du poumon plus élevée chez les sujets prenant quotidiennement de fortes doses de vitamine E et  $\beta$ -carotène pendant plusieurs années. Dans la *Physicians' Health Study*, 22.071 médecins dont 11% étaient des fumeurs ont pris pendant 12 ans des doses élevées de  $\beta$ -carotène (30mg/jour) (14). Les résultats furent également décevants: aucune réduction du cancer du poumon mais, contrairement à l'étude finlandaise, aucune incidence plus élevée de la maladie n'a pu être mise en évidence.

Les informations les plus nombreuses concernant l'intérêt d'une thérapie antioxydante chez le fumeur ont trait aux effets de la N-acétylcystéine (NAC) qui agit en renforçant la concentration intracellulaire en glutathion. Plusieurs études indiquent qu'un traitement en continu de NAC à raison de 600mg/jour dans le traitement des BPCO diminue l'incidence de la maladie ainsi qu'une amélioration des symptômes (Vaisseaux, Cœur, Poumon, 1996; 1(5), 167-8). Toutefois, d'autres études cliniques ont montré qu'une supplémentation orale de 1800mg/jour pendant 5 jours ne permettait pas d'augmenter les taux de GSH dans le liquide de lavage alvéolaire du tissu pulmonaire (15). Chez les patients sévèrement atteints de BCPO, une étude anglaise réalisée par la *British Thoracic Society* n'a pu mettre en évidence une réduction du nombre d'exacerbations avec la NAC (16). Peu d'indications existent sur le renforcement des enzymes antioxydantes de défense chez le fumeur. La diminution nette de l'activité de la glutathion peroxydase observée chez le fumeur (Tableau 1) laisse indiquer qu'un apport en sélénium, préconisé dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (17), puisse être recommandé chez le consommateur de cigarettes. Actuellement, il n'existe toutefois aucune étude dans ce domaine.

## Conclusions

La fumée de cigarette est associée à une production excessive d'EOA qui, par leur extrême réactivité, sont susceptibles d'induire des lésions pulmonaires importantes. La présence d'un stress oxydatif principalement marqué par une diminution des défenses antioxydantes a été clairement mis en évidence chez le fumeur. Cette observation autorise à penser qu'un apport journalier augmenté en vitamines antioxydantes ou en oligoéléments (d'autant que le fumeur a une alimentation moins saine et plus irrégulière que le non-fumeur) puisse engendrer des effets bénéfiques dans les maladies associées à la fumée de cigarette (athérosclérose, cancer du poumon, bronchopneumopathies chroniques obstructives). Des études cliniques sont toutefois impérativement nécessaires pour confirmer cette théorie. □

## Références

1. Cross et al. Cigarette smoke oxidation of human plasma constituents. *Ann NY Acad Scie USA* 1993; 686: 72-90.
2. Van Gossum. Evaluation de la peroxydation lipidique chez l'homme par la mesure du N-pentane expiré. Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur, ULB, 1991.
3. Ross et al. Cigarette smoking, free radicals and antioxidant nutrients. *Antioxidant Vitamins Newletters* 1995; (11).
4. Abou-Seif. Blood antioxidant status and urine sulfate and thiocyanate levels in smokers. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 133-8.
5. Morrow et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation in smokers. *N Engl J Med* 1995; 332: 1198-203.
6. Miller et al. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation* 1997; 96: 1097-101.
7. Loft et al. Oxidative DNA-damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in man; influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992; 13: 2241-7.
8. Linden et al. Glutathione in bronchoalveolar lavage fluid from smokers is related to humoral markers of inflammation cell activity. *Inflammation* 1989; 13: 651-8.
9. Rahman et al. Glutathione homeostasis in alveolar epithelial cells in vitro and lung in vivo under oxidative stress. *Am J Physiol: Lung Cell Mol Biol* 1995; 269: L285-L292.
10. Hoshino et al. Vitamin E suppresses increased lipid peroxidation in cigarette smokers. *JPEN* 1990; 14:300-5.
11. Pacht et al. Deficiency of vitamin E in the alveolar fluid of cigarette smokers. Influence on alveolar macrophage cytotoxicity. *J Clin Invest* 1988; 77: 789-96.
12. Fuller et al. Effect of ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 1996; 119: 139-50.
13. Nyyssonen et al. Effect of supplementation of smoking men with plain or slow release ascorbic acid on lipoprotein oxidation. *Eur J Clin Nut* 1997; 51: 154-63.
14. Peterson. "Natural" cancer prevention trial halted. *Science* 1996; 271: 441.
15. Bridgeman et al. Effect of N-acetylcysteine on the concentration of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid and lining tissue. *Respiration* 1986; 150: 31-42.
16. British Thoracic Society research Committee Oral N-acetylcysteine and exacerbation rats in patients with chronic bronchitis. *Eur J Resp Dis* 1988; 1: 351-5.
17. J Neve. Selenium as a risk factor for cardio-vascular diseases. *J of Cardiovascular Risk* 1996; 3: 42-7.