

La N-acétylcystéine dans le choc septique

Omar Ellouze, Nabil Frikha, Sonia Ouerghi, Taher Mestiri, Mohamed Salah Ben Ammar.

*Service d'anesthésie-réanimation, CHU Mongi-Slim, La Marsa, Tunisie.
Université Tunis El Manar*

O. Ellouze, N. Frikha, S. Ouerghi, T. Mestiri, M. S. Ben Ammar.

O. Ellouze, N. Frikha, S. Ouerghi, T. Mestiri, M. S. Ben Ammar.

La N-acétylcystéine dans le choc septique

N-acetylcysteine in septic shock

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 738 - 744

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 738 - 744

R É S U M É

But : Mise au point sur les différentes études évaluant les effets de la N-acétylcystéine dans le choc septique.

Méthodes : Recherche effectuée dans la base de données Medline utilisant les mots clés: N-acétylcystéine, septic shock et free radicals; avec une analyse des principaux articles indexés.

Résultats : Le choc septique demeure la principale cause de mortalité en milieu de soins intensifs. La connaissance progressive de la physiopathologie du choc septique, a permis de mettre en évidence la production de radicaux libres ainsi que leurs effets tant au niveau cellulaire que microcirculatoire. La N-acétylcystéine utilisée principalement dans les intoxications au paracétamol, possède des propriétés de lutte contre les agents oxydants. L'explosion de radicaux libres au cours du choc septique a donné lieu à de multiples études évaluant le rôle de la N-acétylcystéine tant pour son rôle anti radicalaire, que pour son action anti-inflammatoire.

Conclusion : La NAC semble jouer un rôle important au cours du choc septique dans le contrôle des radicaux libres ainsi que dans le syndrome inflammatoire. Mais ces résultats demeurent contradictoires. Des études plus vastes et plus standardisées devraient permettre de trancher et d'évaluer les effets réels de la NAC au cours du choc septique.

S U M M A R Y

Aim: To focus on the various studies evaluating the effects of N-acetylcysteine in septic shock

Methods: Main references obtained from the medical database Medline using the keywords: N-acetylcysteine; septic shock, free radicals.

Results: Septic shock remains the leading cause of mortality in intensive care units. The progressive knowledge of the pathophysiology of septic shock, underline the production of free radicals and their cellular and microcirculatory effects. The N-acetylcysteine used mainly in paracetamol poisoning, has properties to control free radicals. The explosion of free radicals in septic shock has led to multiple studies assessing the role of N-acetylcysteine as an anti radical, and for its anti inflammatory action.

Conclusion: NAC seems to play an important role in septic shock to control free radicals and the inflammatory response. But these results remain contradictory. Some larger and more standardized studies should allow to evaluate the actual effects of NAC in septic shock.

M o t s - c l é s

N-acétylcystéine – choc septique – radicaux libres – ischémie reperfusion.

Key - words

N-acetylcysteine – septic shock – free radicals – ischaemia reperfusion injury

Le choc septique demeure la principale cause de mortalité en milieu de soins intensifs [1]. Les dernières recommandations proposant une prise en charge multimodale optimisant la perfusion d'organe et l'antibiothérapie n'ont pas réduit la mortalité qui reste tout de même de 50% [2, 3]. L'utilisation d'antioxydants dans le choc septique présente un regain d'intérêt suite à la compréhension progressive de la physiopathologie du choc septique. Les propriétés antioxydantes de la N-acétyl-cystéine (NAC) répondent au besoin de contrôler l'explosion de radicaux libres et la synthèse de facteurs promoteurs des cytokines produits au cours de la phase précoce du choc septique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Origine des radicaux libres

Le métabolisme cellulaire normal de l'oxygène produit de manière continue et ubiquitaire de faibles quantités de dérivés réactifs de l'oxygène. En effet 1 à 2% de l'oxygène présent est dévié vers la formation de radicaux libres [4]. Les radicaux libres de l'oxygène ou espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) sont essentiellement formés au niveau mitochondrial, lors de la transformation de l'oxygène en eau, produisant le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Ce radical superoxyde peut également être produit au niveau microsomial et plasmatique par les NADPH oxydases [5]. Le radical superoxyde est transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) plus stable grâce à une superoxyde dismutase. Celui-ci est finalement transformé en un produit non toxique : l'eau, soit par une catalase, soit par une glutathion peroxydase [6]. (figure 1).

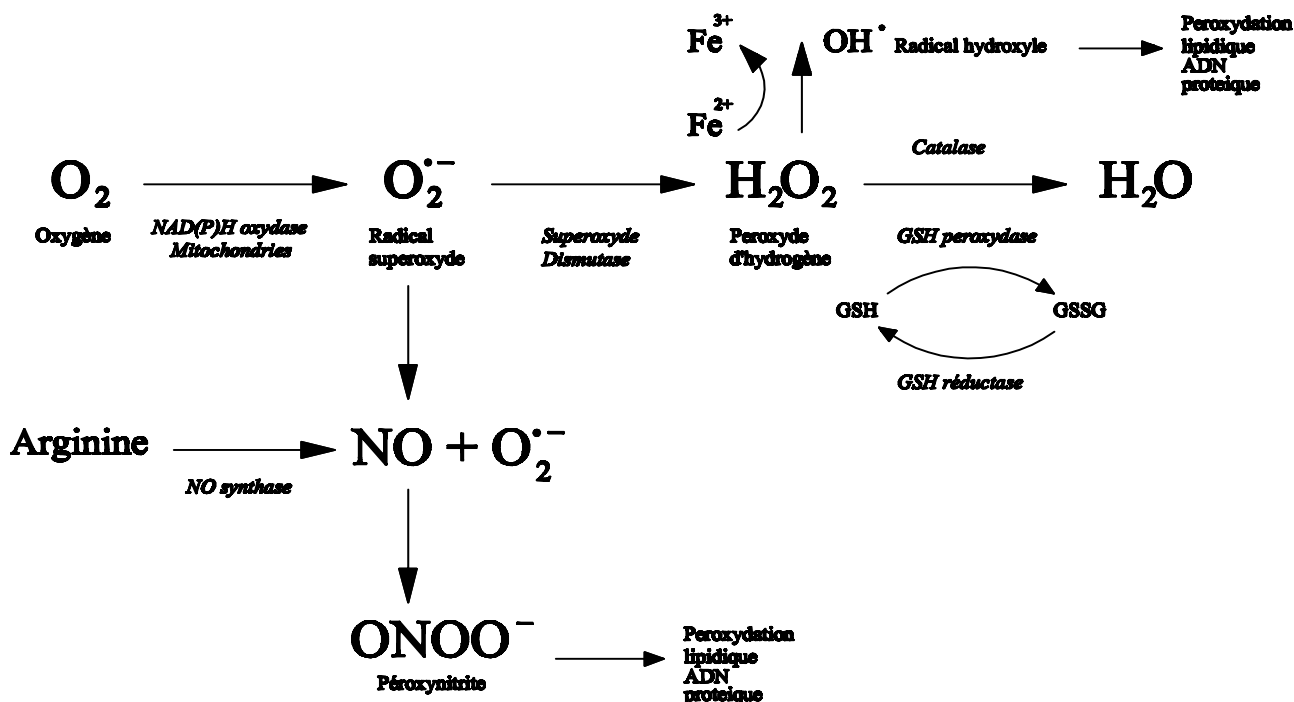
La glutathion peroxydase est une métallo enzyme contenant du sélénium opérant en présence de glutathion en tant que coenzyme. Le glutathion ou L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine est un composé thiol non protéique impliqué dans la lutte cellulaire contre les dérivés radicalaires. Le glutathion est composé de glycine, d'acide glutamique et de cystéine. Cette dernière lui apporte son groupement actif dans sa lutte antioxydante : le groupement thiol [5-7]. Le glutathion est un composé présent dans tous les organes des mammifères et particulièrement au niveau du foie. Il se présente sous deux formes, une liée aux protéines et une libre : la forme libre, biologiquement active est soit réduite (glutathion réduit : GSH) soit oxydée (glutathion oxydé : GSSG) [7, 8].

Le GSH participe de deux manières à la lutte contre les radicaux libres : premièrement en tant que coenzyme de la glutathion peroxydase et de la glutathion réductase. La glutathion peroxydase transfère un oxygène sur la forme réduite et le transforme en sa forme oxydée. La glutathion réductase régénère le glutathion oxydé en sa forme réduite après son action antioxydante. Le GSH possède également un effet direct anti radicaux libres grâce à son groupement thiol, et réduit de ce fait le peroxyde d'hydrogène [7] (figure 1).

Les radicaux libres de l'azote, ou espèce radicalaire de l'azote (ERN) sont représentés par le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique. La NO synthétase constitutive ou inductible qui est formée lors des états septiques, transforme l'arginine en oxyde nitrique au niveau de l'endothélium vasculaire.

L'oxyde nitrique peut se combiner au radical superoxyde pour former le peroxynitrite ($ONOO^-$), composé radicalaire hautement réactif [5, 9] (figure 1).

Figure 1 : Formation des radicaux libres [4-9]



Finalement, le peroxyde d'hydrogène néoformé peut se transformer en radical hydroxyle (OH⁻) par la réaction de Fenton :



Le radical hydroxyle formé est très oxydant surtout vis-à-vis des lipides membranaires en provoquant une peroxydation lipidique [5, 8].

Effets des radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules instables et incomplètes qui peuvent s'additionner à des éléments cellulaires afin de se compléter, détruisant dans l'opération des cellules saines. Les lésions cellulaires induites par les radicaux libres apparaissent dès que la balance entre la production et la destruction des radicaux libres est déséquilibrée, épuisant de ce fait nos réserves en antioxydants.

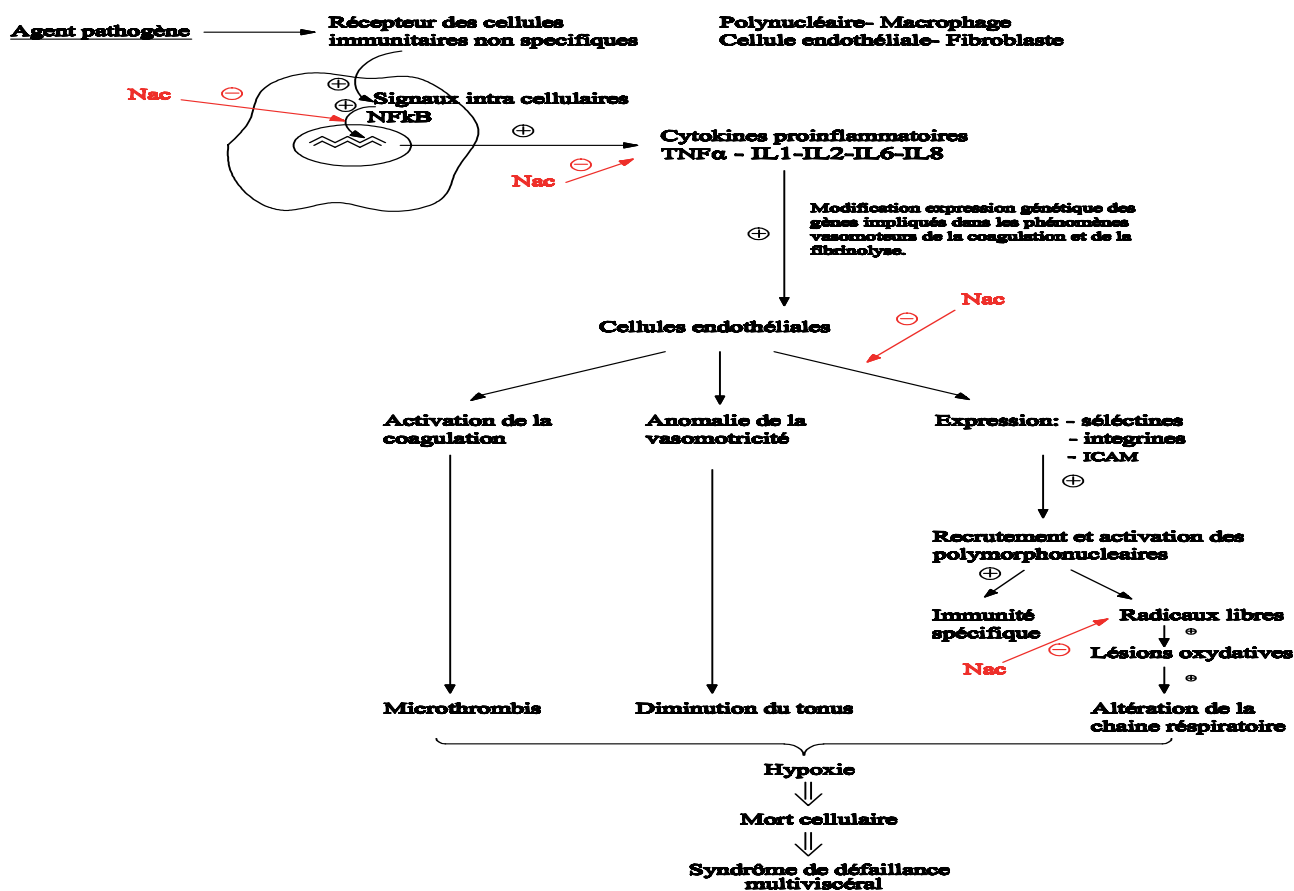
Le radical hydroxyle et le peroxy-nitrite sont extrêmement agressifs et sont responsables de lésions à type de peroxydations lipidiques, de fragmentation de l'ADN et de protéolyses cellulaires générant l'apoptose [10-13].

Formation et effets des radicaux libres dans le choc septique

La reconnaissance par une multitude de récepteurs (TLR, NOD,

CD14) des cellules innées de l'immunité, d'un pathogène introduit dans l'organisme, aboutit à l'activation en intra cellulaire du NFκB. Celui-ci pénètre en intra nucléaire et stimule la synthèse de cytokines essentiellement pro inflammatoire : IL1-2-6-8 et le TNF α. Ces cytokines génèrent une véritable cascade inflammatoire. Ce phénomène censé initialement lutter contre l'agent pathogène va aboutir par son caractère disproportionné, aux multiples lésions observées dans le choc septique. La cible principale de ces cytokines reste la cellule endothéliale. Une modification de l'expression génétique de la cellule endothéliale par ces cytokines aboutit à des anomalies structurelles et fonctionnelles. En premier lieu on observera une expression accrue de NO synthétase inducible responsables de vasoplégie ainsi que de troubles de la perméabilité par anomalies des jonctions intercellulaires endothéliales. L'œdème interstitiel qui se produit va altérer la diffusion des molécules d'oxygène. L'activation de la coagulation sera à l'origine de microthromboses vasculaires. Finalement le recrutement de polymorphonucléaires par l'expression de sélectines (E), d'intégrines (ICAM1), au niveau de la cellule endothéliale et censé lutter contre l'agent pathogène, participera à l'obstruction vasculaire et aux phénomènes oxydatifs (figure 2).

Figure 2 : Physiopathologie du choc septique et rôle de la N-acétylcysteine [14-19-32-37]



Ces cellules non spécifiques de l'immunité vont à leur tour recruter par l'intermédiaire des cytokines les cellules spécifiques de l'immunité, notamment les lymphocytes B et les Lymphocytes T helper, eux mêmes subdivisés en Th1 sécrétant des cytokines pro inflammatoires (IL1, 6, 8) et Th2 sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (IL4,10). Après cette première phase d'immunoprolifération, suit probablement une phase d'immunodépression. Une activation plus importante des lymphocytes Th2 avec sécrétion de facteurs anti-inflammatoires pourrait en être la cause principale. L'anergie observée avec une absence de réponse aux antigènes ainsi que l'apoptose et la nécrose des lymphocytes B et T4 observées au cours du sepsis pourraient également expliquer cet état favorisant la susceptibilité secondaire notamment aux infections nosocomiales et la réactivation de virus endogène (CMV, HSV) [14-17].

Formation par les polymorphonucléaires :

L'afflux des polymorphonucléaires lors des états septiques et plus généralement lors des états inflammatoires provoque la sécrétion de cytokines pro inflammatoires induisant la production de radicaux libres de l'oxygène [18]. Ceci est le fruit de l'activité des NADPH oxydase, enzyme membranaire des neutrophiles et macrophages, normalement quiescentes. Elle est activée lorsque la cellule phagocytaire est stimulée et vise à éliminer les agents pathogènes. Elle produit le radical superoxyde et s'accompagne d'une augmentation de la consommation d'oxygène (c'est le respiratory ou oxygen burst). Cette production de superoxyde est à l'origine de la synthèse de molécules comme le peroxyde d'hydrogène transformé en acide hypochloridrique (HOCl) par la myéloperoxydase, indispensables à la destruction du matériel phagocyté [19]. Cette voie de production de dérivés réactifs de l'oxygène est particulièrement stimulée au cours des processus infectieux et participe certainement au stress oxydatif pouvant compliquer ces états.

Au niveau endothélial :

La cellule endothéliale produit également des radicaux libres de l'oxygène et de l'azote sous l'effet des stimulations des cytokines pro inflammatoires [20].

Ischémie reperfusion

Lors de l'ischémie il va y avoir une diminution de la concentration cellulaire en ATP avec hydrolyse de l'ATP en ADP, ensuite en adénosine mono phosphate puis en adénosine. L'adénosine diffuse hors de la cellule où elle est métabolisée en inosine et hypoxanthine qui s'accumulent. En condition aérobie celle-ci est transformée en xanthine par la xanthine déshydrogénase, mais en condition anaérobie, la xanthine déshydrogénase est convertie en xanthine oxydase qui ne catalyse cette réaction (la transformation en xanthine) qu'en présence d'oxygène. Au cours de l'ischémie la xanthine oxydase inactive génère une accumulation d'hypoxanthine mais au cours de la reperfusion la xanthine oxydase dégrade l'hypoxanthine en xanthine en utilisant l'oxygène à nouveau disponible et en produisant des radicaux libres de l'oxygène. De

plus lors de l'ischémie l'absence d'oxygène inhibe la formation de radicaux libres de l'oxygène par les mitochondries. Lors de la re-perfusion, la mitochondrie atteinte par l'ischémie ne peut utiliser correctement l'oxygène afin de synthétiser l'ATP et dévie son utilisation vers la formation de radicaux libres [21-23].

Effets des RLO ET RLA lors du choc septique

Les effets sur les peroxydations lipidiques, protéiques et sur l'ADN des différentes cellules et en particulier sur les cellules endothéliales, conduisent à de véritables nécrose endothéliales aggravant les anomalies vasculaires observées au cours du sepsis. Les radicaux libres de l'oxygène et en particulier le radical superoxyde ont des propriétés proinflammatoires notamment par le recrutement de polynucléaires neutrophiles et la libération de cytokines : le TNF α et l'interleukine 1b via la stimulation du NFkB. Par ailleurs le radical superoxyde aurait la capacité de neutraliser la noradrénaline exogène administrée afin de maintenir une pression de perfusion adéquate [24]. La présence de radicaux libres de l'oxygène va modifier l'activité de la NO synthétase constitutive ou inductible vers la production de radical superoxyde. Ceci a 2 conséquences majeures. D'une part la diminution des propriétés vasorelaxantes des vaisseaux par diminution du NO. D'autre part la surproduction de superoxyde réagit avec le NO encore présent pour produire le peroxyde nitrique hautement réactif et contribue de ce fait à diminuer encore plus le taux de NO. De plus les RLO vont promouvoir l'expression par les cellules endothéliales de facteurs d'adhésion leucocytaire tel le VCAM1 sous l'effet du TNF α ainsi que la production de P sélécine également sous l'action du TNF α recrutant encore plus de polynucléaires et aggravant les lésions endothéliales déjà présentes. Par ailleurs, les radicaux libres en diminuant le taux de glutathion cellulaire vont agir sur le NFkB. En effet le glutathion aurait une action inhibitrice sur l'activation du NFkB par le TNF α permettant de diminuer le taux de cytokine pro inflammatoires [5].

Ces radicaux libres qu'ils soient dérivés de l'oxygène ou de l'azote seraient également capables d'inhiber le cytochrome C oxydase : complexe IV ainsi que le complexe I de la chaîne respiratoire, diminuant de ce fait la production d'ATP mitochondrial et aboutissant à une véritable hypoxie cytopathique. Par ailleurs, les RLO ont la capacité d'induire la production par les mitochondries de facteurs proapoptotiques tel le cytochrome C pouvant induire la mort programmée de la cellule [25, 26]. Toutes ces anomalies associées aboutissent à une hypoxie cellulaire irréversible à l'origine d'un phénomène apoptotique conduisant au syndrome de défaillance multiviscérale.

BIOCHIMIE DE LA NAC

La N-acétylcystéine ou N-acétyl-L-Cystéine est composée de l'acide aminé cystéine auquel s'ajoute le groupement acétyl (-CO-CH₃) attaché au groupement amine (NH₂) de la cystéine. La NAC est un thiol contenant comme nous l'avons

Tableau 1 : Principales études évaluant les effets de la N-acétylcystéine au cours du choc septique

Etude	Type d'étude	Dose	Paramètres étudiés	Résultats
R.Corinne Sprong 1998 [45] (n=180)	Etude animale	Comparaison de trois doses différentes débutées 24h avant l'endotoxémie : 1) 75mg/kg en 1h suivie par 100mg/kg/24h durant 48h 2) 150mg/kg en 1h puis 200mg/kg/24h durant 48h 3) 150mg/kg en 1h puis 400mg/kg/24h durant 48h.	Stress oxydatif : concentration de peroxyde d'hydrogène taux de glutathion réduit, TNF α et de NF κ B, lésions pulmonaires et survie.	Amélioration de la survie, diminution du taux de peroxyde d'hydrogène.
Vassilev D 2004 [29] (n=18)	Etude animale	150mg/kg en 1h puis 20mg/kg/h pendant 11h.	Paramètres hémodynamiques perfusion hépato splanchnique échanges gazeux taux de glutathion.	Absence de modifications significatives.
Peake SL 1996 [46] (n=20)	Etude humaine	150mg/kg durant 15min puis 50mg/kg pendant 4h puis 100mg/kg/Jour pendant 44h.	Monitoring hémodynamique et paramètre de l'oxygénation.	Réduction du débit cardiaque ainsi que du travail du ventricule gauche Augmentation de la mortalité.
Molnar Z 1999 [44] (n=86)	Etude humaine	150mg/kg puis 12mg/kg/h durant 3 à 5 jours.	MODS (multi organ dysfunction score).	Pas de différence significative sur la mortalité, la durée de séjour, la durée de ventilation mécanique et la durée du support inotrope.
Spapen H 1998 [38] (n=22)	Etude humaine	150mg/kg en bolus puis relais par 50mg/kg en 4h.	Paramètres hémodynamiques et de l'oxygénation. Compliance pulmonaire. Taux de cytokines : IL6-8-10 TNF α	Amélioration des paramètres de l'oxygénation systémique. Diminution isolée de l'IL8. Pas de modification des paramètres hémodynamiques.
Rank N 2000 [40] (n=60)	Etude humaine	150mg/kg en 15 min puis relais par 12,5mg/kg/h pendant 90 min.	Evaluation de la perfusion et de la fonction hépatique.	Amélioration de la perfusion hépatique par augmentation du débit cardiaque. Amélioration de la fonction hépatique.
Patterson RL 2003 [35] (n=20)	Etude humaine	150mg/kg en 15 min puis 50mg/kg durant 4h puis 50mg/kg/24h durant 72h.	Evaluation de l'activité du NF κ B, IL6 IL8 ICAM1.	Diminution de l'activité du NF κ B du taux d'IL8 mais pas de L'IL6 et de l'ICAM1.
Emet S 2004 [39] (n=53)	Etude humaine	150mg/kg en 30 min puis relais par 12,5mg/kg/h durant 6h.	Mesure du pH intragastrique. Taux de cytokines TNF α , IL2, IL6 IL8 IL1, Paramètres hémodynamiques Paramètres de l'oxygénation Mortalité.	Pas de modification du taux de cytokines, ni des paramètres hémodynamiques et de l'oxygénation. Absence de changement du pH intragastrique entre les 2 groupes. Pas de différence significative dans la mortalité.
Ortrud VH 2004 [41] (n=5)	Etude humaine	150mg/kg en 15 min.	Evaluation de la fonction et de la perfusion hépatique.	Amélioration de la perfusion et de la fonction hépatique.

précédemment vu un groupement S-H responsable de son action antioxydante. C'est son atome d'hydrogène contenu dans le groupement SH qui sert de donneur d'électron afin de neutraliser les radicaux libres. La NAC est un précurseur de la cystéine et de ce fait du glutathion. Son principal intérêt est de recharger les cellules en glutathion. Comparée à la cystéine, la

NAC est moins toxique, moins sensible à l'oxydation est plus soluble dans l'eau, faisant d'elle une meilleure source de cystéine que son administration parentérale [27].

L'administration de la NAC peut se faire de deux manières différentes : par voie orale : la NAC administrée est absorbée au niveau de l'estomac du fait de son pH basique, puis

transportée au foie via la circulation portale pour y être entièrement transformée en cystéine. Le foie va incorporer la majorité de cette cystéine dans le glutathion. La voie intraveineuse a l'avantage d'obtenir rapidement des concentrations élevées causant parfois des réactions anaphylactiques, des hypotensions isolées, une urticaire, voire des vomissements [28]

UTILISATION DE LA NAC DANS LE CHOC SEPTIQUE (tableau 1)

La NAC est une molécule utilisée en pratique courante dans plusieurs situations pathologiques notamment dans les intoxications au paracétamol.

Sa fonction première est d'apporter la cystéine nécessaire à la synthèse du glutathion, dont le taux est diminué au cours du choc septique afin d'éliminer les radicaux libres. Sur un modèle porcin d'endotoxémie, la NAC a permis d'augmenter le taux de glutathion [29].

La NAC possède la capacité de neutraliser directement le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et l'acide hypochlorhydrique (HOCl) [30, 31]. En diminuant le taux de radicaux libres, la NAC empêche leur combinaison avec le NO et la formation de peroxy-nitrite, afin de permettre au NO d'assurer une bonne vasorelaxation (figure 2).

La NAC inhiberait la formation des sélectines : E-sélectines et des intégrines VCAM-1 diminuant de ce fait l'adhésion leucocytaire endothéliale. Par ailleurs la NAC serait capable d'inhiber l'activation des polynucléaires neutrophiles, des macrophages ainsi que l'agrégation plaquettaire, réduisant de ce fait la formation de microthrombi et l'altération de la perfusion cellulaire.

Enfin la NAC réduirait l'apoptose des cellules endothéliales induites par le lipopolysaccharide [32-34] (figure 2).

L'utilisation de la NAC au cours de la phase initiale d'immunoprolifération diminuerait la formation du NFkB et limiterait la libération de cytokines, particulièrement l'IL8 mais serait sans effet sur l'IL6 et l'ICAM1 molécule d'adhésion leucocytaire [35]. Par ailleurs, deux études ont permis de mettre en évidence une diminution du taux de TNF a au cours du choc septique grâce à l'administration de NAC [36,37] (figure 2). L'action de la NAC sur la libération de cytokines pro inflammatoires demeure controversée, dans l'étude de Spapen et al, on ne retrouve aucun effet de la NAC sur le TNF α , l'IL6 ou IL10 mais une diminution de l'IL8 avec une durée de séjour raccourcie chez les survivants traités par la NAC, sans aucun effet sur la mortalité [38].

Une autre étude a montré quant à elle que la perfusion précoce

de NAC chez les patients en sepsis sévère ne modifie pas le taux de cytokines, le pH intra gastrique, les paramètres hémodynamiques et finalement le pronostic [39].

L'efficacité de la NAC dans la diminution de la synthèse de cytokines pro inflammatoires et l'effet de cette diminution dans l'amélioration du pronostic des patients au cours de la phase initiale du choc septique reste à déterminer.

En effet, les différentes études ayant évalué les effets d'un traitement réduisant la réponse inflammatoire ou neutralisant les cytokines pro inflammatoires n'ont pas montré de bénéfices. Il semblerait donc que la réponse initiale à l'agression extérieure soit finalement adaptée à la lutte contre l'agent pathogène, mais le caractère disproportionné et la transformation vers une phase d'immunosuppression secondaire sont les principaux facteurs à l'origine des défaillances observées au cours du sepsis. La neutralisation des radicaux libres et le contrôle adapté de la libération de cytokines pro inflammatoires par la NAC au cours de la phase initiale semble donc être le meilleur compromis dans la gestion précoce du choc septique [14].

Le délai d'administration de la NAC au cours du choc septique semble conditionner son efficacité, en effet il semblerait que l'administration précoce avant les premières 24h diminue le stress oxydatif, améliore le débit cardiaque et l'oxygénation tissulaire, alors qu'une administration retardée n'améliore pas le pronostic chez les patients en syndrome de défaillance multiviscérale [42-44]. Un autre paramètre semble jouer un rôle important : la dose administrée. Les quantités administrées au cours du choc septique se basent sur les protocoles utilisés lors des intoxications au paracétamol et de faibles doses de NAC semblent avoir un effet protecteur contre les lipopolysaccharides bactériens chez le rat, alors que de fortes doses semblent avoir l'effet inverse [43]. De même de fortes doses de NAC utilisées lors du choc septique semblent avoir un effet dépresseur myocardique [45].

CONCLUSIONS

La NAC semble jouer un rôle important au cours du choc septique dans le contrôle des radicaux libres ainsi que dans le syndrome inflammatoire avec un retentissement sur le syndrome de défaillance multiviscérale.

Mais ces résultats demeurent contradictoires, du fait du délai de mise en route du traitement et des doses administrées. Des études plus vastes et plus standardisées devraient permettre de trancher et d'évaluer les effets réels de la NAC au cours du choc septique.

Références

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-310.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
3. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock : the CUB-Rea network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 16: 165-172.
4. Turrens J.F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain *Bioscience Reports* 1997 ; 17: 3-8.

5. Huet O, Duranteau J. Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation* 2008; 17: 387-392
6. Goudable J, Favier A. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Métabol* 1997; 11: 115-120.
7. Pastorea A, Federicia G, Bertinib E, Piemonteb F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta* 2003; 333: 19-39
8. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*, 1999; 27: 916-921.
9. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme* 2007; 74: 636-43.
10. Bruckdorfer KR. Lipid oxidation products and vascular function. *Free Radic Res* 1998; 28: 573-81.
11. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313: 17-29.
12. Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J Biol Chem* 1987; 262: 9895-901.
13. Slater T.F. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 1984; 222: 1-15.
14. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
15. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
16. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 345-52.
17. Lee W.L, Arthur S, Slutsky A.S. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010; 363: 689-91.
18. Victora V.M, Rochab M, De la Fuenteb M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *International Immunopharmacology* 2004; 4: 327-47.
19. Tauber AI, Babior BM. Evidence for hydroxyl radical production by human neutrophils. *J Clin Invest* 1977; 60: 374-9.
20. Matsubara T, Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol* 1986; 137: 3295-98.
21. Therade-Matharan S. Reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to reoxygenation after hypoxia and glucose depletion is mediated by ceramide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1756-1762.
22. Therade-Matharan S, et al. Reoxygenation after hypoxia and glucose depletion causes reactive oxygen species production by mitochondria in HUVEC. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1037-43.
23. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263: 1353-57.
24. Salvemini D, Cuzzocrea S. Free Radical Biology and Medicine Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med*, 2002; 33: 1173-85.
25. Brealey D, Brand M, Hargreaves L, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219-23.
26. R. Nevière. Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique *Réanimation* 2008; 17: 185-91
27. Atkuri K.R, Mantovani J.J, Herzenberg L.A Herzenberg L.A. N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7: 355-59.
28. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005; 45: 409-13.
29. Vassilev D, Hauser B, Bracht H, et al. Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of N-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32: 525-32.
30. Keller GA, Barke R, Harty JT. Decreased hepatic glutathione levels in septic shock. *Arch Surg* 1985; 120: 941-45.
31. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-97.
32. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.
33. Kharazmi A, Nielsen H, Schiotz PO. N-acetylcysteine inhibits human neutrophil and monocyte chemotaxis and oxidative metabolism. *Int J Immunopharmacol* 1988; 10: 39-46.
34. Stamler J, Mendelsohn ME, Amarante P. N-Acetylcysteine potentiates platelet inhibition by endothelium-derived relaxing factor. *Circ Res* 1989; 65: 789-95.
35. Patterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor- κ B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2574-78.
36. Peristeris p, Clark BD, Gatti S. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140:390-99.
37. Bakker J, Zhang H, Depierreux M. Effects of N-acetylcysteine in endotoxic shock. *J Crit Care* 1994; 9: 236-43.
38. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vleminckx W, Vincent J-L, Huyghens L. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998; 113: 1616-624.
39. Emet S, Memis D, Pamukçu Z. The influence of N-acetylcysteine infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis. *Crit Care* 2004; 8: R172-R179.
40. Rank N, Michel C, Haertel C, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double blind study. *Crit Care Med* 2000; 28: 3799-807.
41. Ortrud VH, Öhring R et al. N-acetylcysteine decreases lactate signal intensities in liver tissue and improves liver function in septic shock patients, as shown by magnetic resonance spectroscopy: extended case report. *Critical Care* 2004; 8: R66-R71.
42. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1907-11.
43. Spies CD, Reinhart K, Witt I, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomised, double blind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-46.
44. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1999; 27:1100-110.
45. R. Corinne Sprong, A. Miranda. Low-dose N-Acetylcysteine Protects Rats against Endotoxin-mediated Oxidative Stress, But High-dose Increases Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1283-93.
46. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996; 24:1302-10.