

De l'*in vivo* à l'*in vitro* : exemple de l'étude de la dégradation de fibres minérales artificielles

Hermine Dika^a, Aymon de Reydelle^b, Jean-luc Bernard^c, Delphine Mahon^c,
Alain de Méringo^d, Patrice Lehuédé^d, Bertrand Rihn^a.

^aFaculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré Nancy 1, 54001 Nancy, France.

^bSaint Gobain Isover, Les Miroirs, 92400 Courbevoie, France.

^cSaint Gobain Isover, Centre de Recherche Industrielle de Rantigny, 60290 Rantigny, France.

^dSaint Gobain Recherche, 93303 Aubervilliers, France.

Les altérations des fonctions pulmonaires déclenchées par l'inhalation des substances fibreuses minérales en milieu professionnels sont l'aboutissement d'un processus inflammatoire chronique dans lequel les macrophages alvéolaires jouent un rôle crucial. Du fait de leur caractère fibreux, des protocoles européens ont codifié l'expérimentation animale pour étudier le potentiel toxique et la persistance dans le poumon des différentes fibres minérales artificielles (FMA). C'est ainsi que certaines fibres de laines pour l'isolation récupérées dans les poumons de rongeurs par lavage bronchoalvéolaire, présentaient des érosions de surface. Ces érosions se manifestaient par des cratères, vraisemblablement liés à l'activité des macrophages pulmonaires, seule possibilité de leur épuration dans le poumon profond.

Nous avons reproduit cette dégradation observée *in vivo* par la mise au point d'un test *in vitro* utilisant des monocytes humains (U-937) activés par des extraits bactériens d'*Escherichia coli*. En outre, la phagocytose des FMA et la dégradation observées sont capables de perturber le profil d'expression du macrophage. L'analyse du transcriptome du macrophage, à l'aide de puces à ADN a mis en évidence l'influence du stress oxydant par la surexpression du gène *NCF1* dans le macrophage activé en présence de FMA. La surexpression de ce gène codant la sous-unité p47 du complexe NADPH oxydase, a été confirmée par qRT PCR. Nous avons démontré pour la première fois le rôle des espèces réactives de l'oxygène, générées par la NADPH oxydase, dans la dégradation des FMA. En effet, des FMA incubées dans une solution de peroxyde d'hydrogène, en milieu neutre, présentent des érosions de surface similaires à celles observées *in vivo*.

Des observations *in vivo* ont été reproduites avec un test *in vitro* acellulaire, après avoir été décrites dans un test *in vitro* basé sur des macrophages activés. Ces deux tests s'avèrent être d'excellents paradigmes *in vitro* des mécanismes physiopathologiques médiés par les macrophages alvéolaires du poumon profond.