Inflammation, Stress oxydant et Risque cardiovasculaire

J.P. Cristol , M. Morena, A.M. Dupuy.

Stress Oxydant: Définition

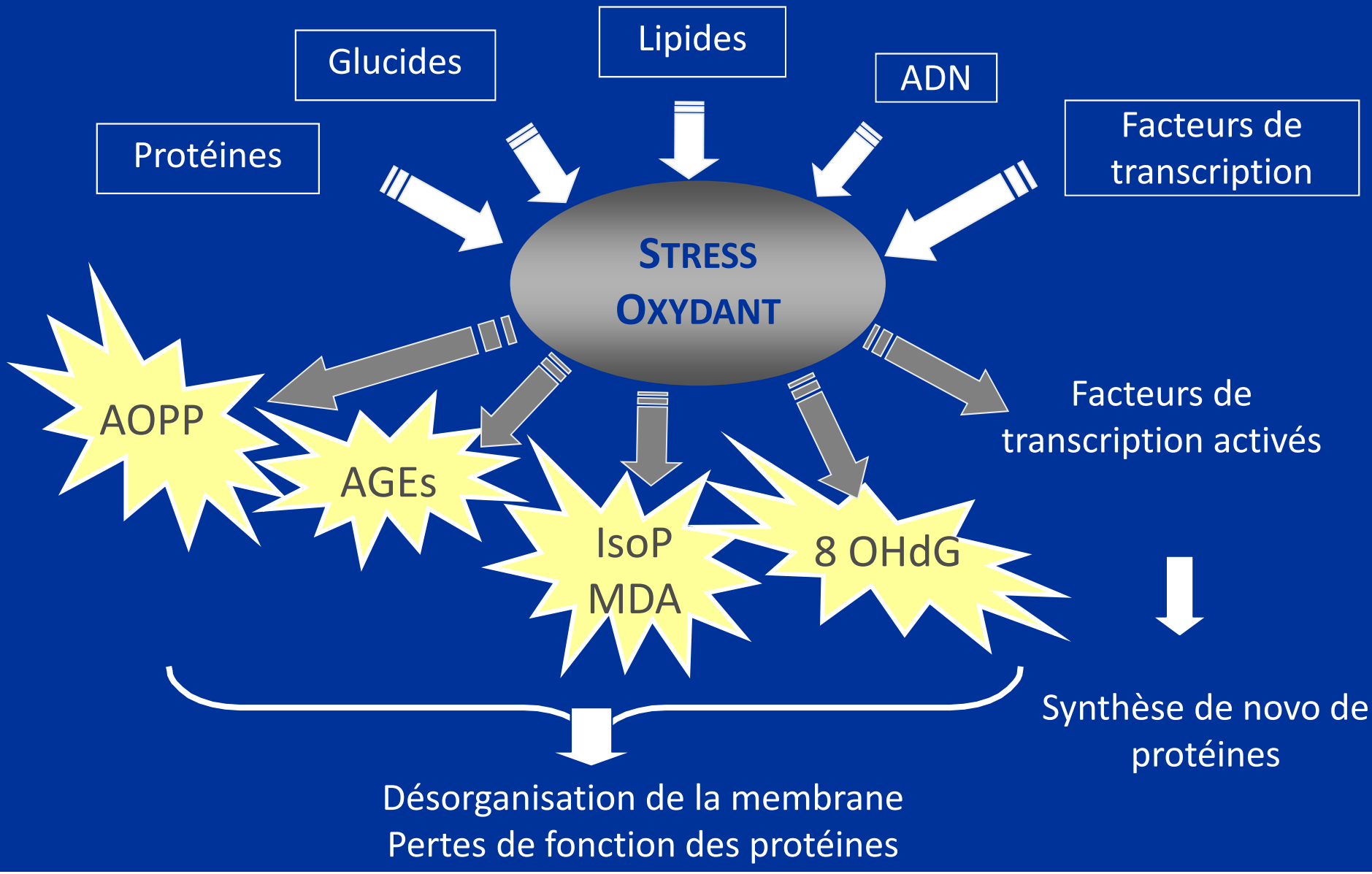
Antioxydants

SOD, GPx, Catalase
GSH, Vit E/C, °NO
Caroténoïdes

Oxydants

$O_2^{\circ -}$, OH°, $^1O_2$, H_2O_2
$^\circ NO$, $ONOO^-$
HOCl,
LOO°, LOOH

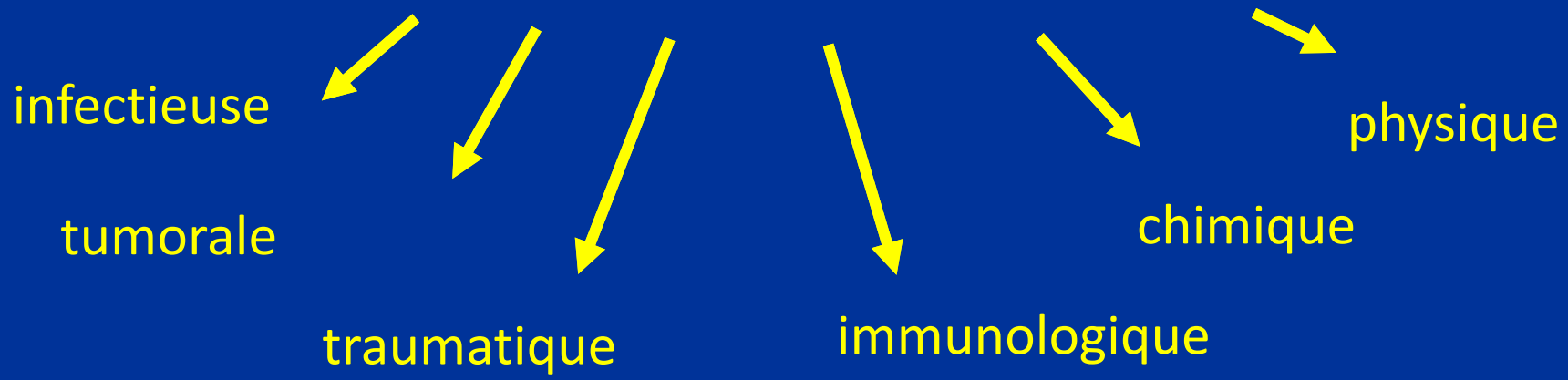
Stress Oxydant: Cibles moléculaires



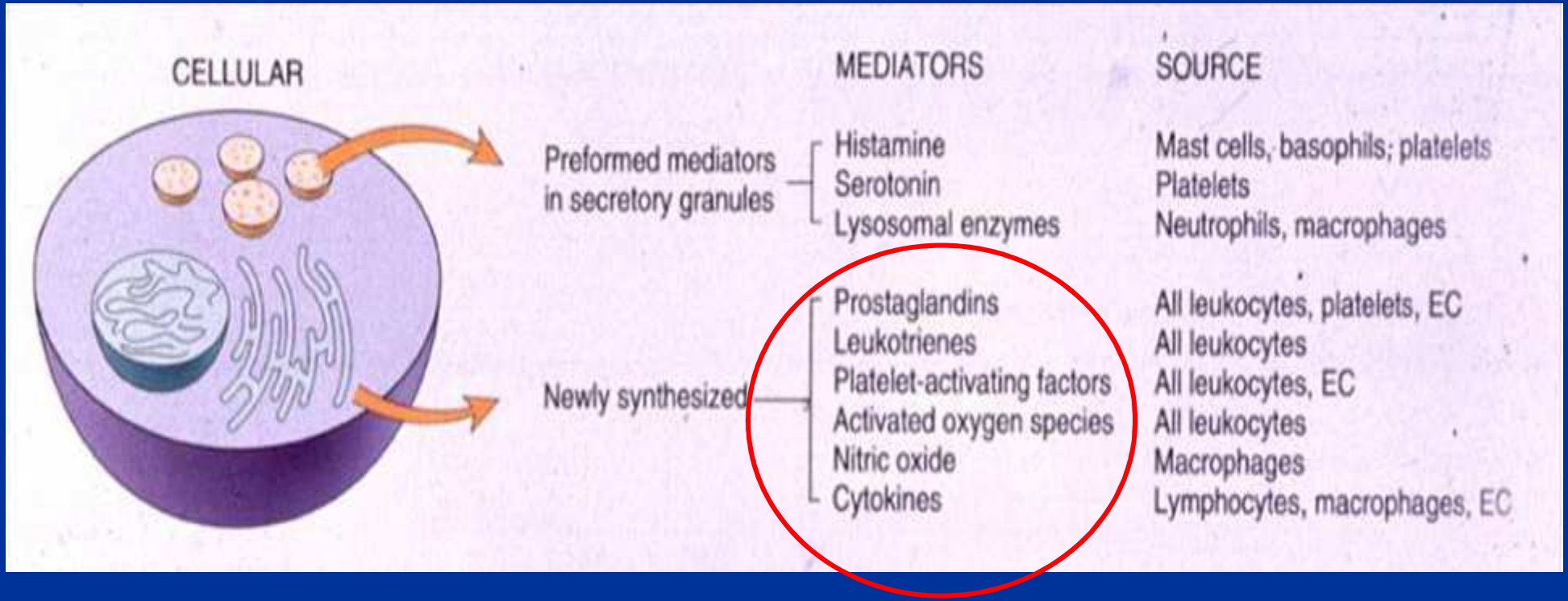
Réaction inflammatoire

- Réponse physiologique de l ’organisme à une *agression* tissulaire visant à cicatriser le tissu blessé

- L ’agression peut être d ’origine diverse:

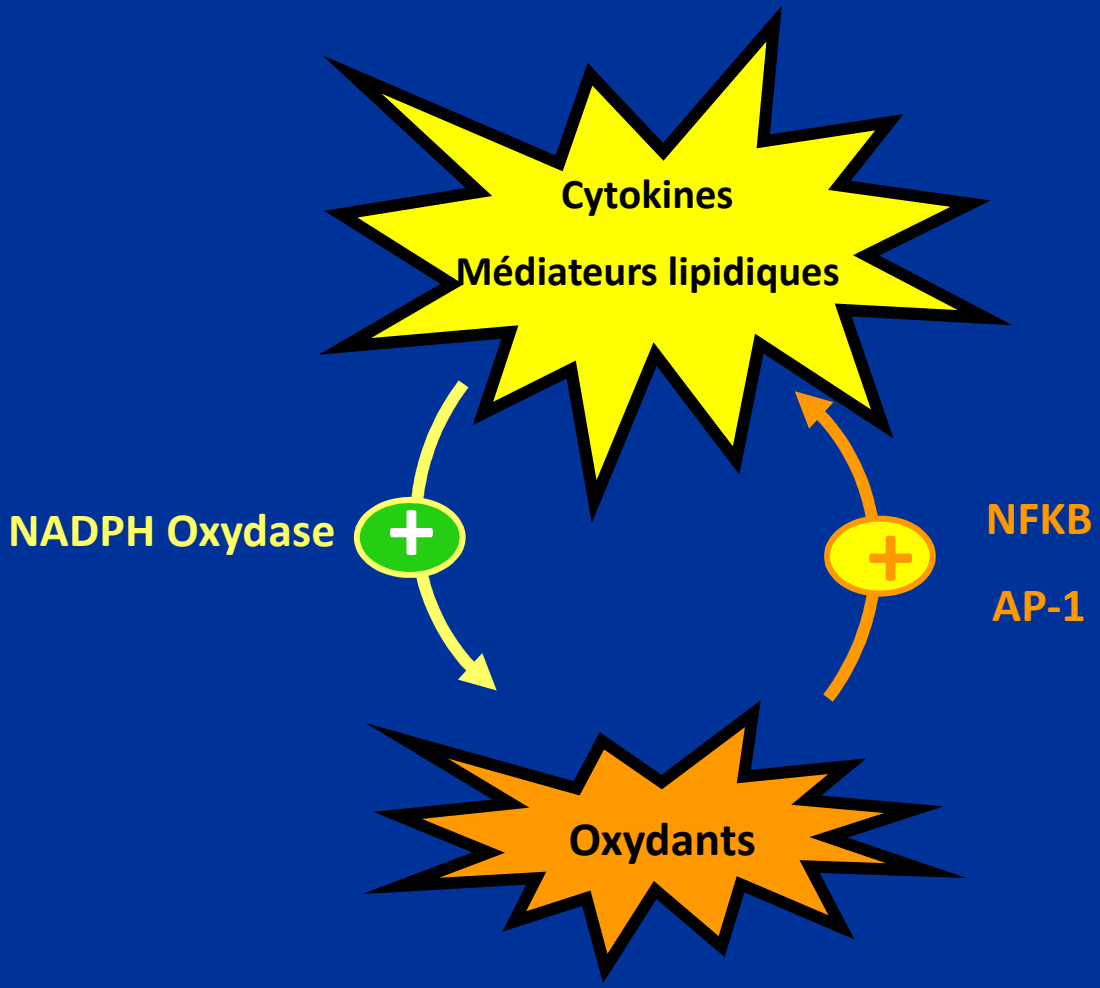


Réaction inflammatoire
Mise en jeu de médiateurs de l'inflammation



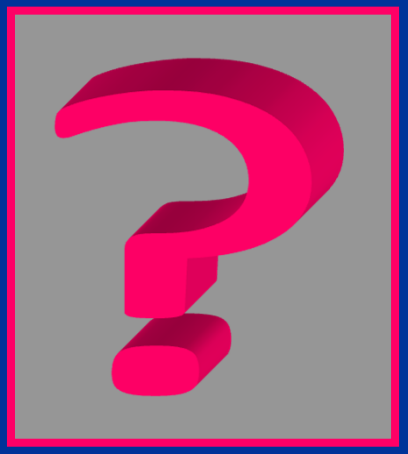
Cotran et al., Pathologic basis of disease, 1997

Boucle d ’amplification et d’auto-régulation de la réponse inflammatoire

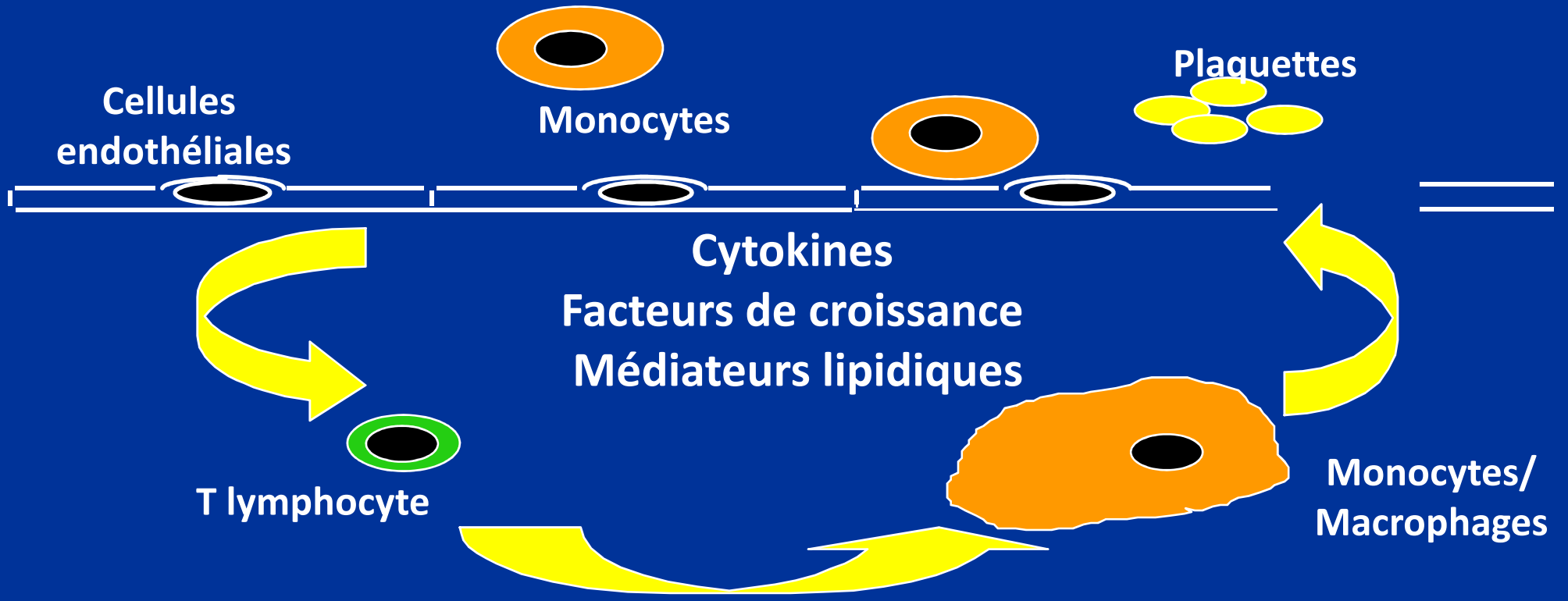


(Lavrosky et al., Exp. Gerontol. 2000)

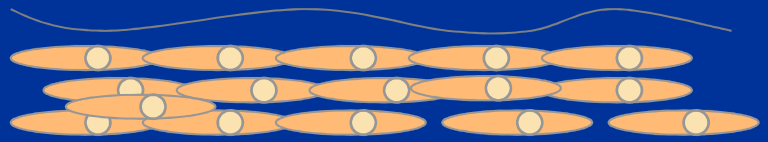
Au niveau vasculaire….



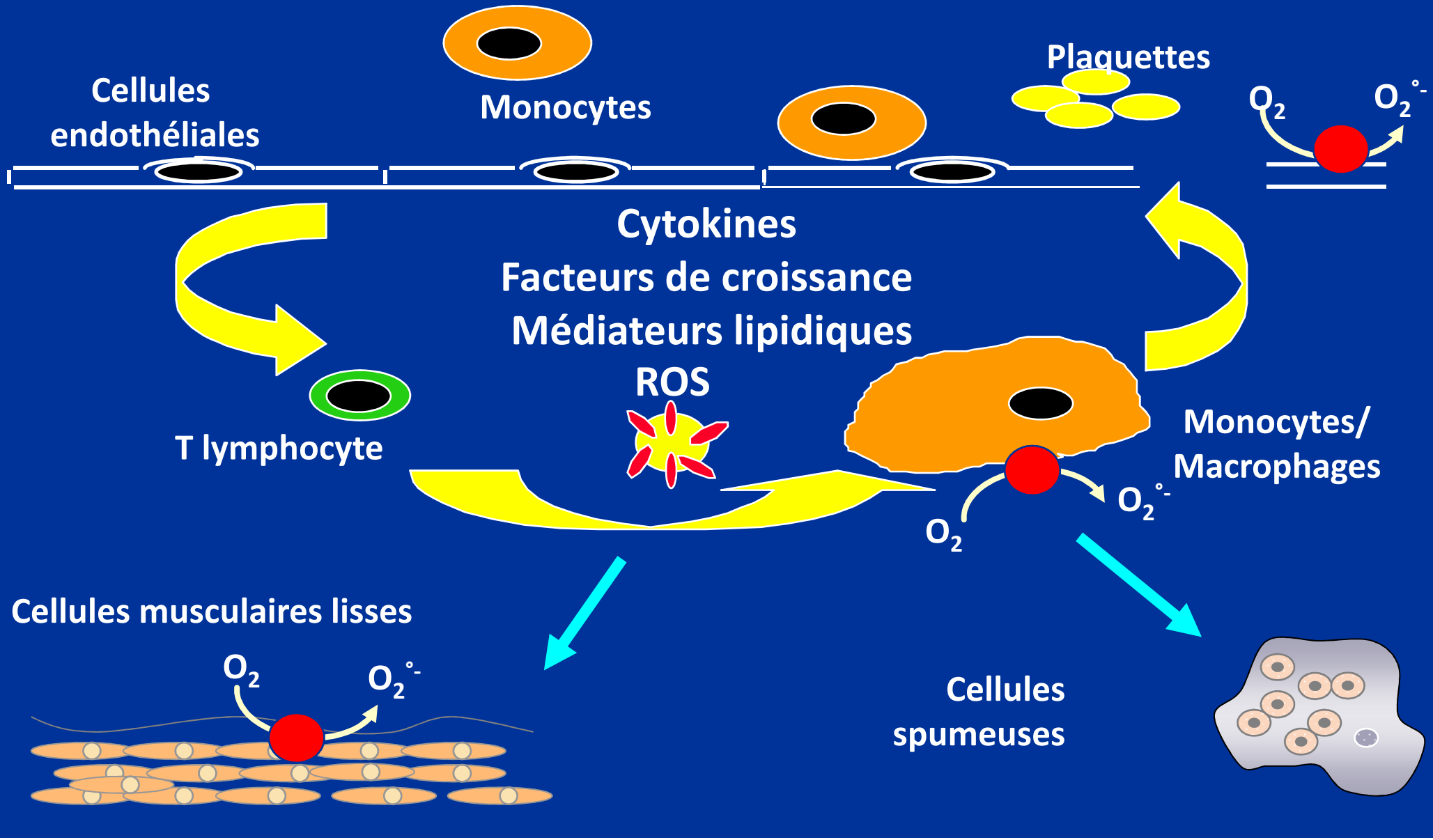
L'inflammation sous-endothéliale :
étape précoce de l'athérogénèse



Cellules musculaires lisses

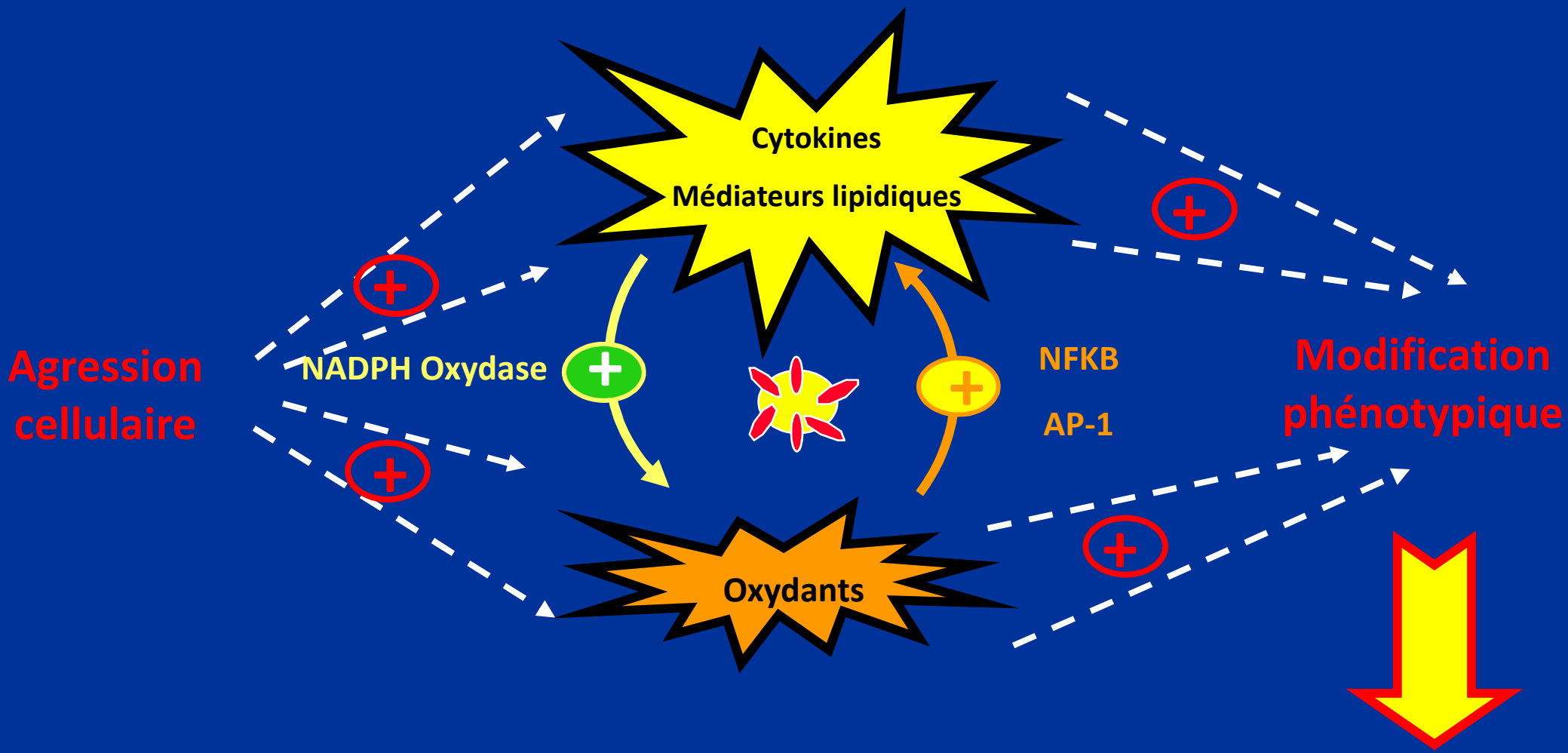


Le stress oxydant :
une composante de l'inflammation sous-endothéliale



Stress oxydant et Inflammation au niveau vasculaire:

Boucles d'amplification

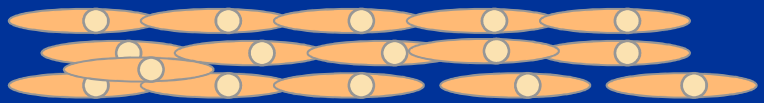


Transdifférenciation cellulaire

Cellules endothéliales

Monocytes/ Macrophages

Cellules musculaires lisses Contractiles

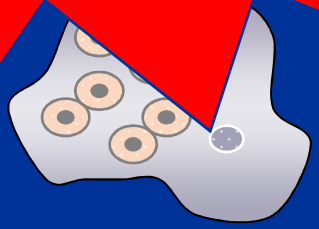


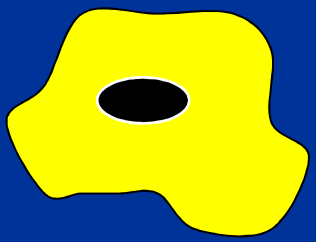
Vasorelaxation
Antiagrégant –biocompatible

Inflammation

Stress Oxydant

Sécrétoires





Dysfonction endothéliale :
Vasoconstriction
Adhérence
Prothrombotique

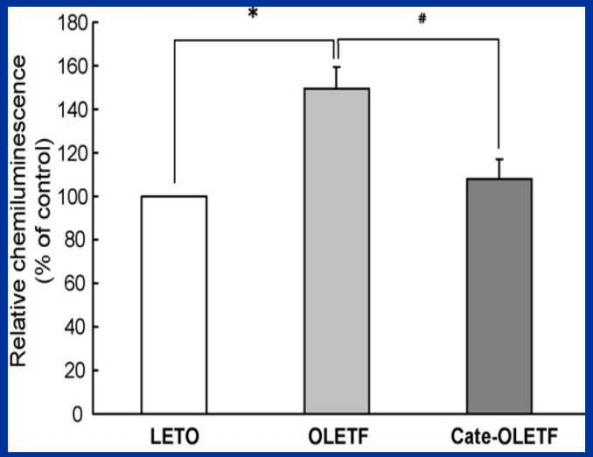
Cellules spumeuses

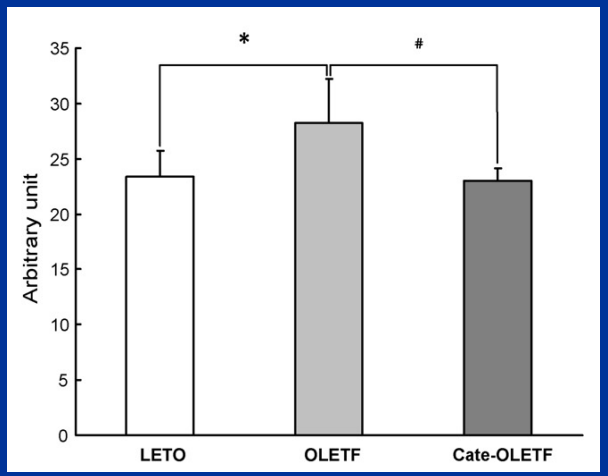
Ostéoblastiques

La catechine prévient la dysfonction endothéliale chez des rats insulino-résistants

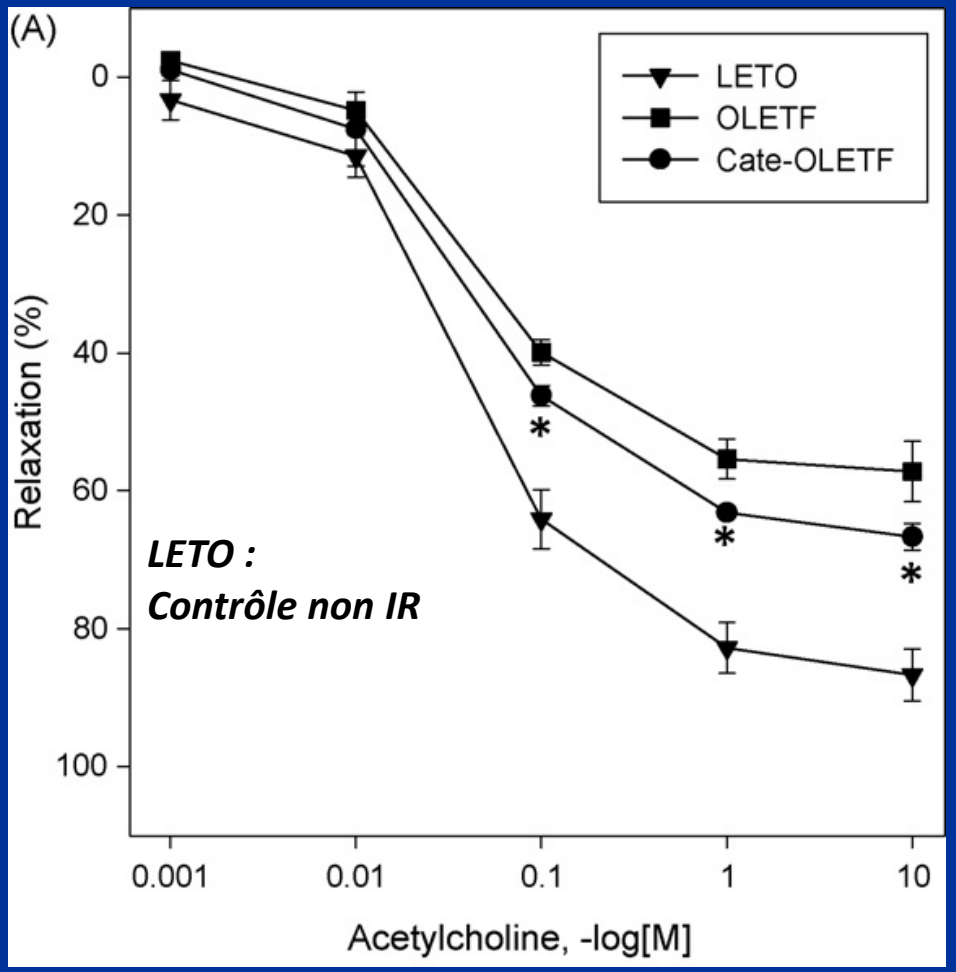
30 mg/kg/j pd 12 semaines

Production d'anion superoxyde



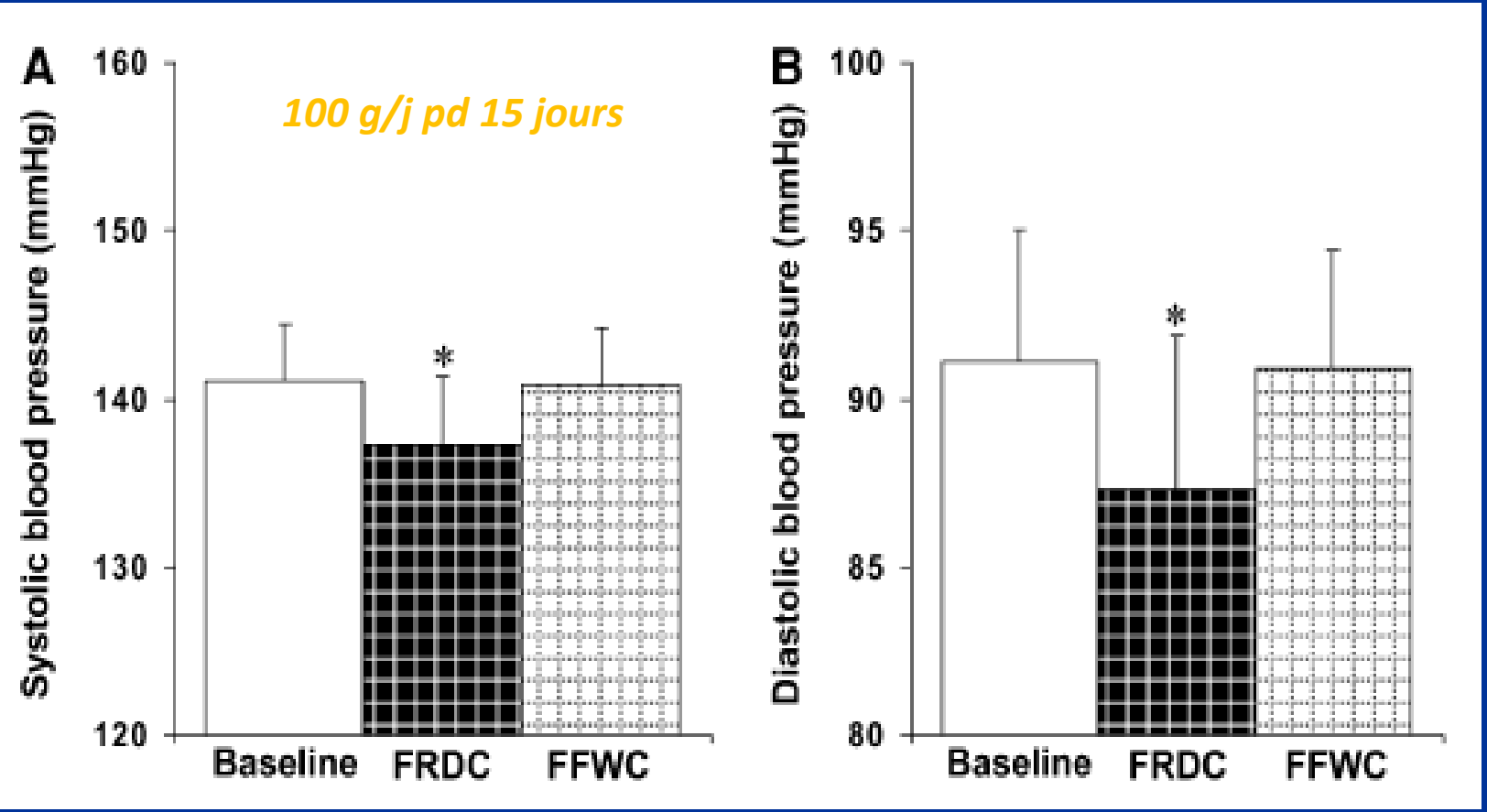


Relaxation à l'acétylcholine



(Ihm SH et al., Atherosclerosis 2009)

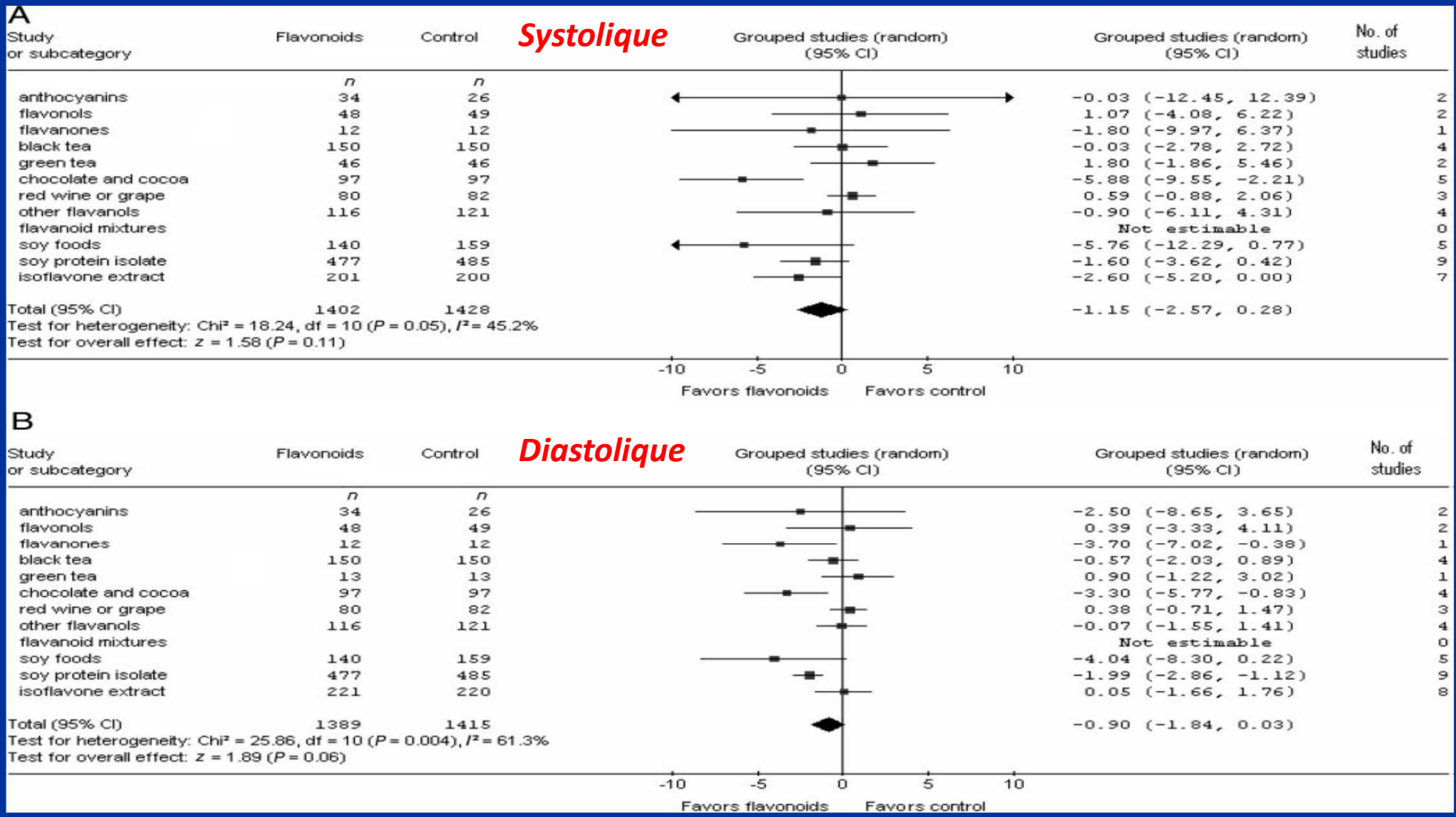
Les polyphénols du chocolat noir (flavanol) ont un effet bénéfique sur la pression artérielle chez des sujets hypertendus insulino-résistants



FRDC= Flavanol-rich dark chocolate
FFWC= Flavanol-free white chocolate

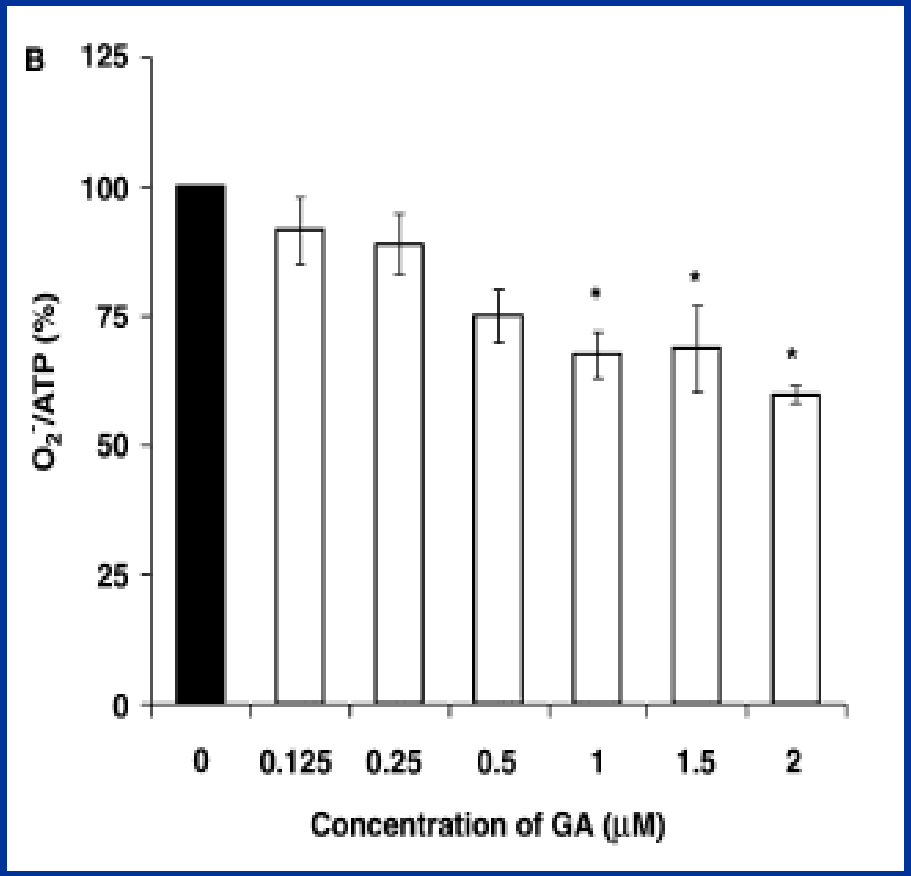
(Grassi D. et al., J. Nutr. 2008)

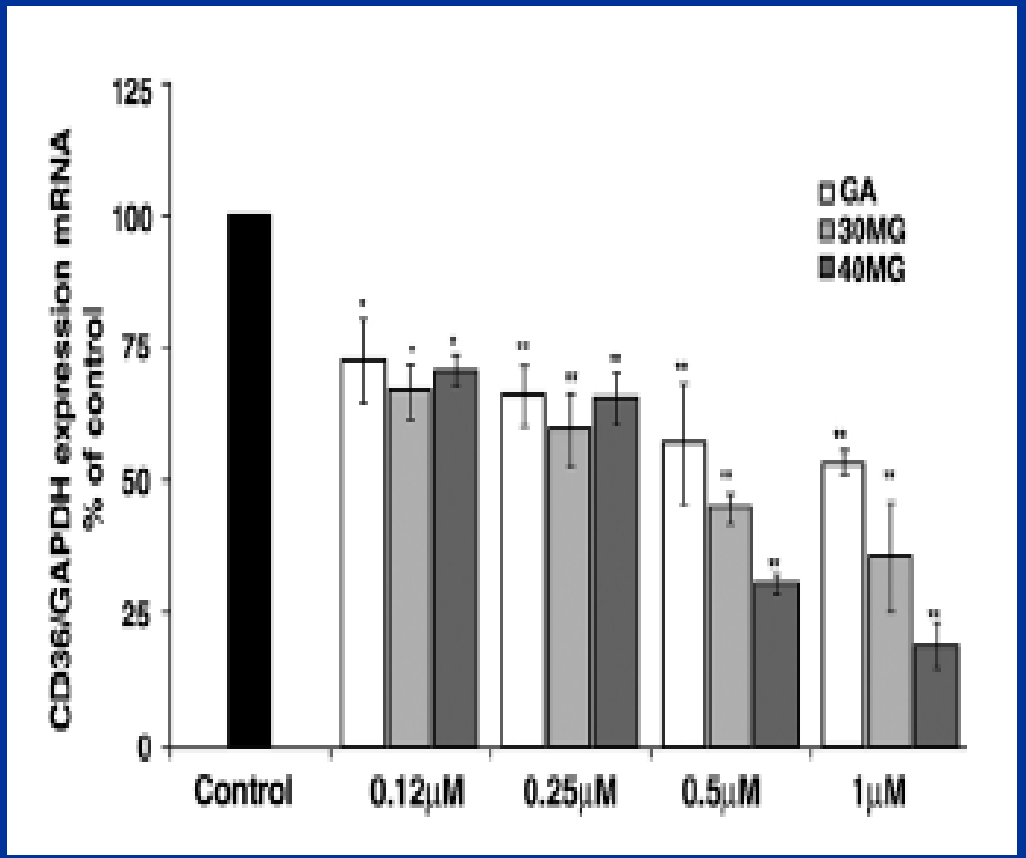
Polyphénols et pression artérielle :
méta-analyse d'essais contrôlés randomisés



(Hooper L. et al., Am J Clin Nutr 2008)

L'acide gallique prévient l'activation de la NADPH oxydase et l'expression du CD 36 (modèle cellulaire monocytaire)

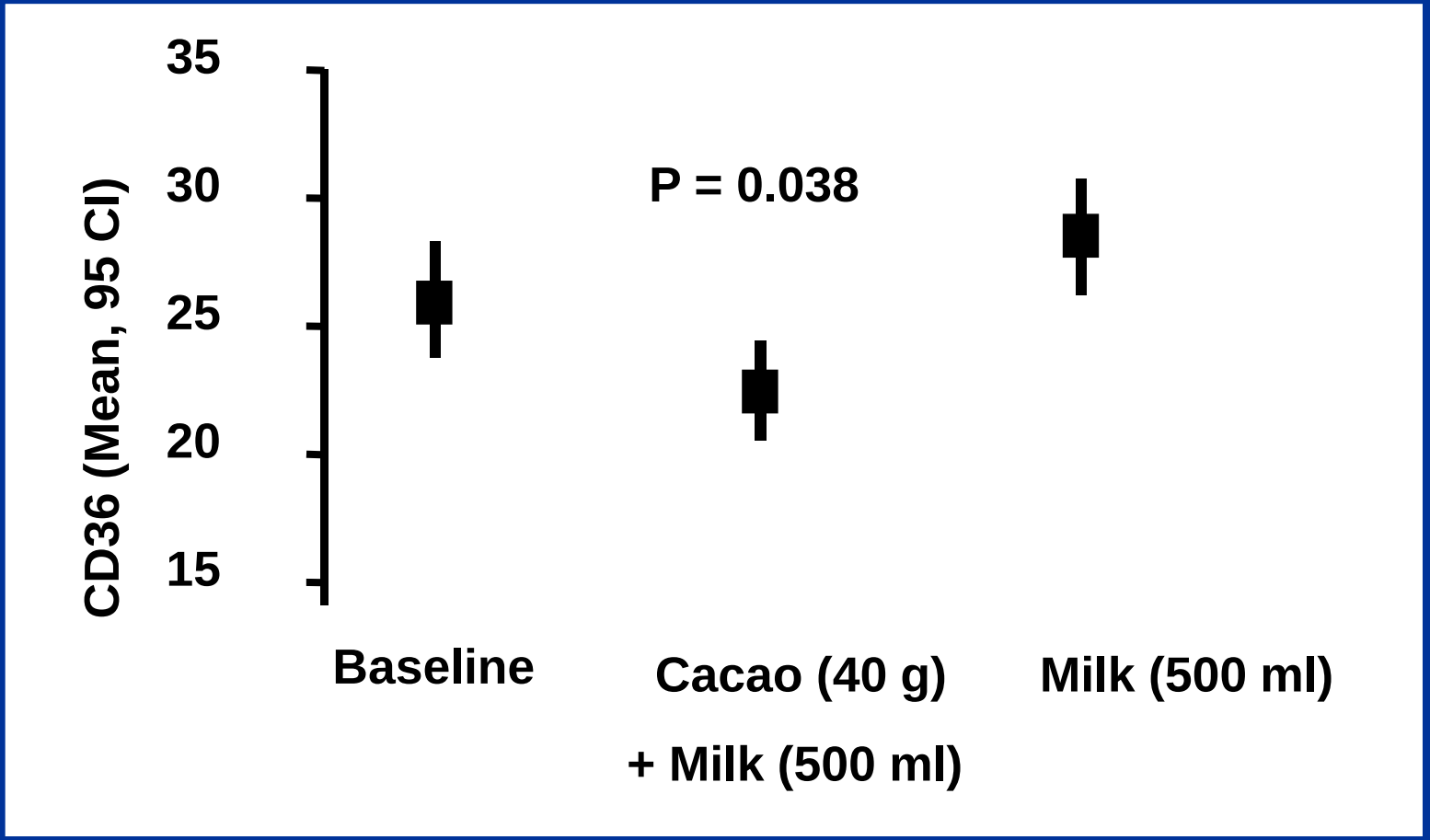




(Oliveira et al., FEBS letters 2004)

Polyphénols et expression du CD 36 : Modulation clinique

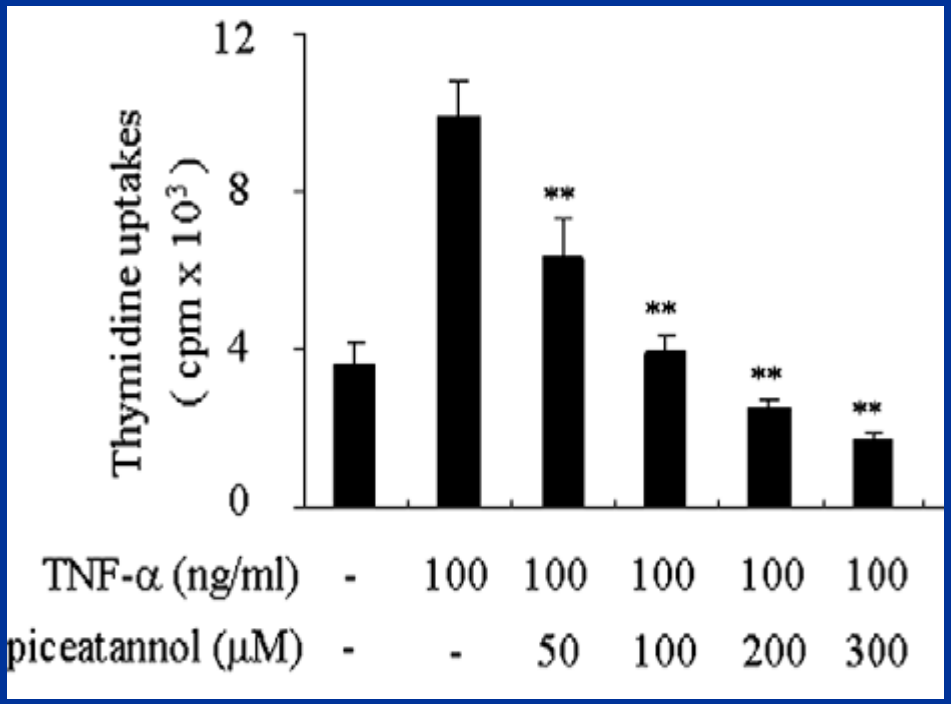
42 sujets présentant un ou +sieurs facteurs de risque CV / 4 semaines



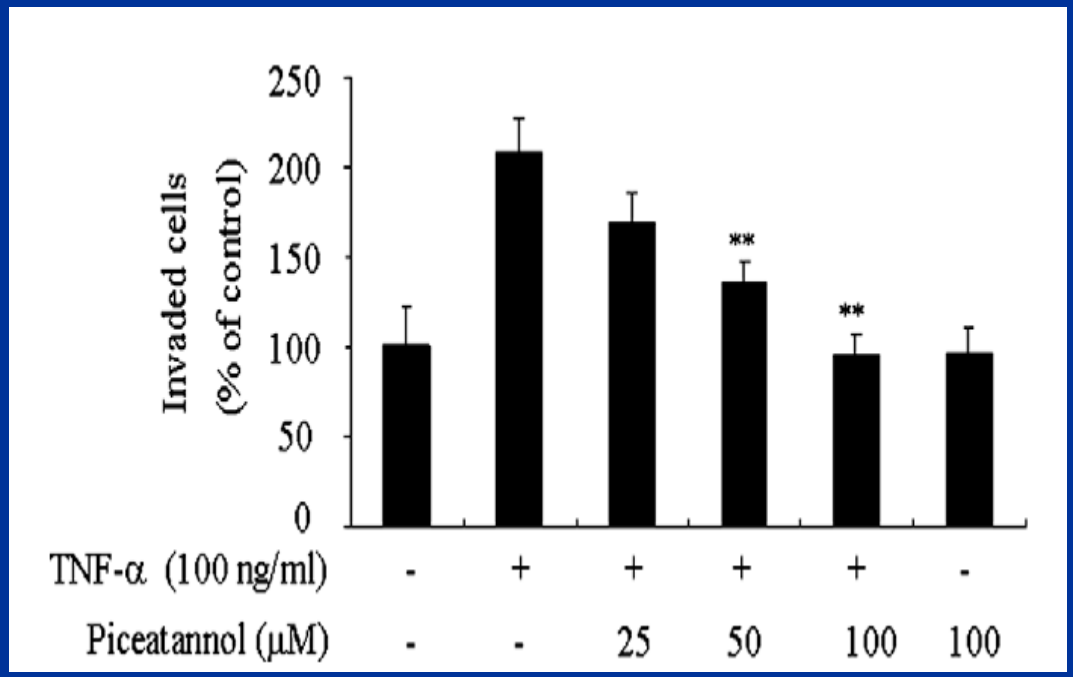
(Monagas M et al., Am J Clin Nutr 2009)

Le piceatannol, analogue du resveratrol, inhibe la prolifération et la migration des CMLV (in vitro)

Prolifération (synthèse d'ADN)



Invasion et migration

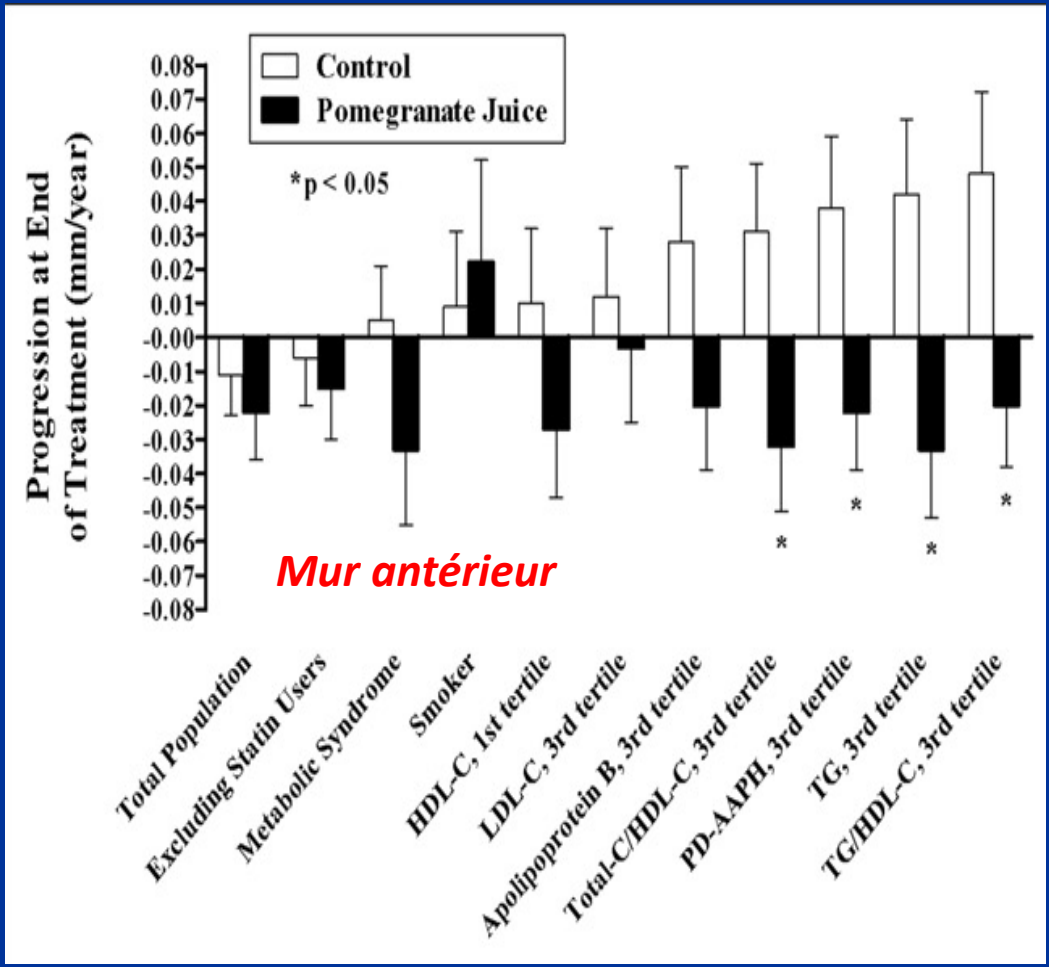


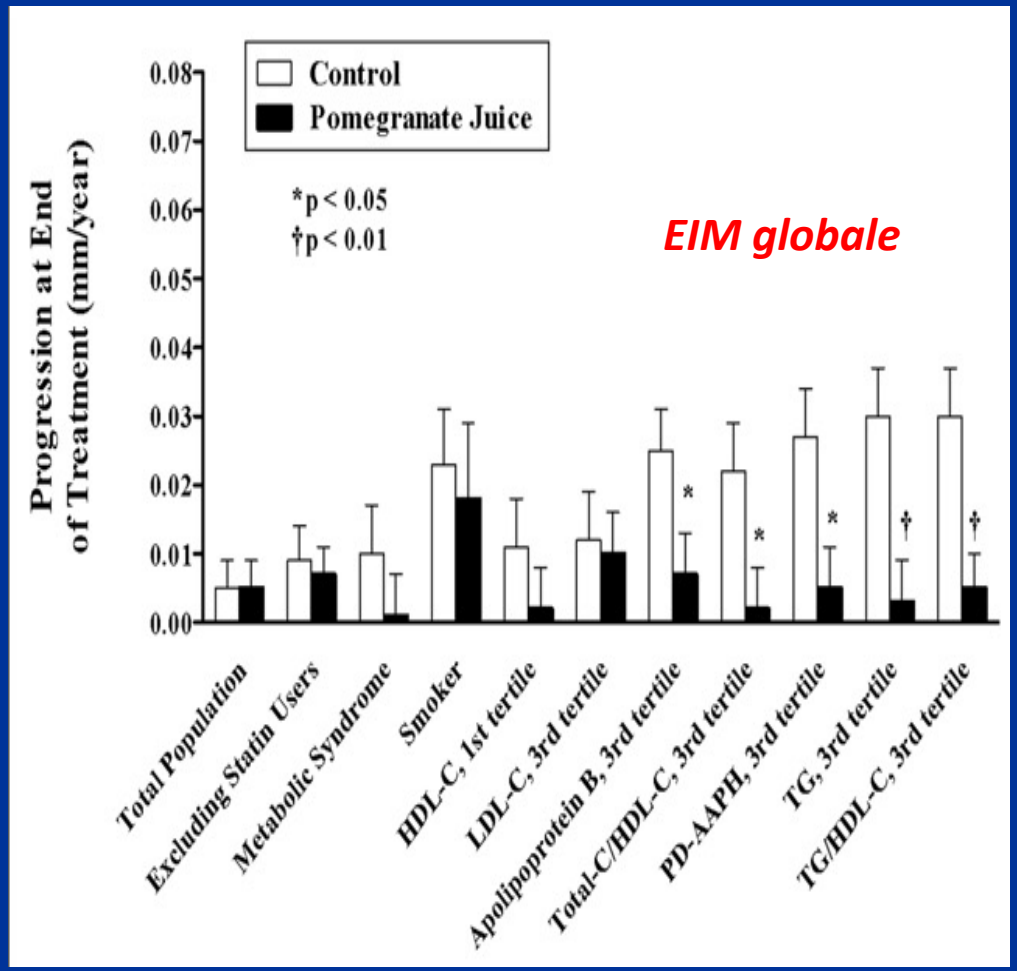
Lee B. et al., Toxicology in Vitro 23 2009

Réduction de l'épaisseur intima média (polyphénols de grenade)

289 patients à risque modéré de maladie coronarienne
18 mois de consommation (240 mL/jour)

Réduction dans sous groupes de patients dont progression EIM est rapide:
HDL bas, lipoprot riches en TG, et SO élevé

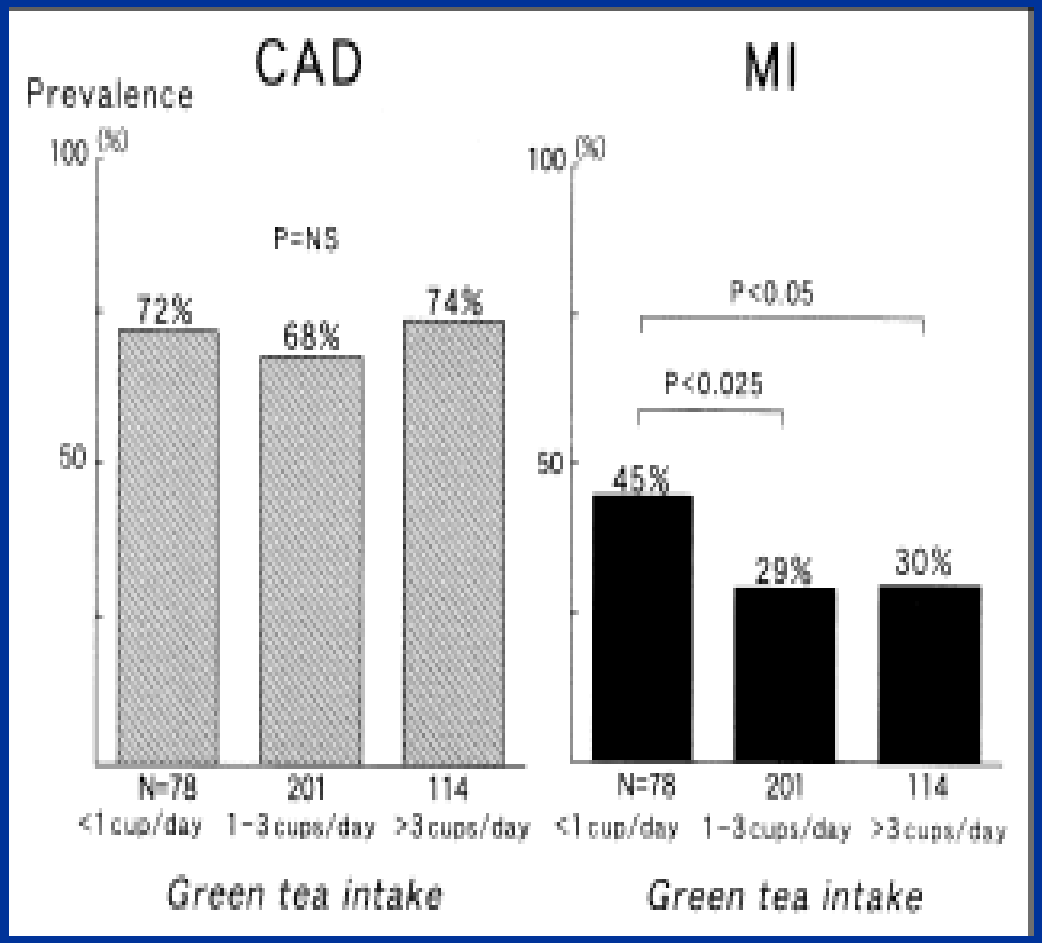




Davidson MH et al.,Am J Cardiol 2009;104:936 –942

Les polyphénols du thé et le pronostic des syndromes coronariens aigus ?

393 patients hospitalisés (suspicion de sténose coronarienne)



Hirano R et al., Am J Cardiol 2002;90:1150–3

1900 patients IDM, 3,8 ans de suivi

⟶ Réduction du risque de mortalité après IDM

	Usual Weekly Tea Consumption (1 yr before MI)			
	None	<14 Cups	≥14 Cups	*P* (trend)
Number	1019	615	266	
Deaths (%)	191 (19)	86 (14)	37 (14)	
Cardiovascular deaths (%)	141 (14)	67 (11)	26 (10)	
Person-years	3747	2278	981	
Age- and sex-adjusted (95% CI)	1.00	0.69 (0.53–0.89)	0.61 (0.42–0.86)	<0.001
Full model* (95% CI)	1.00	0.72 (0.55–0.94)	0.56 (0.37–0.84)	<0.001
CV mortality† (95% CI)	1.00	0.79 (0.58–1.08)	0.54 (0.33–0.87)	0.005

Mukamal KJ et al. Circulation 2002

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Stress oxydant et inflammation sont étroitement liés par des boucles d'amplification et participent à la transdifférenciation cellulaire

II) Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogénèse ?

Méta-analyse de Danesh :

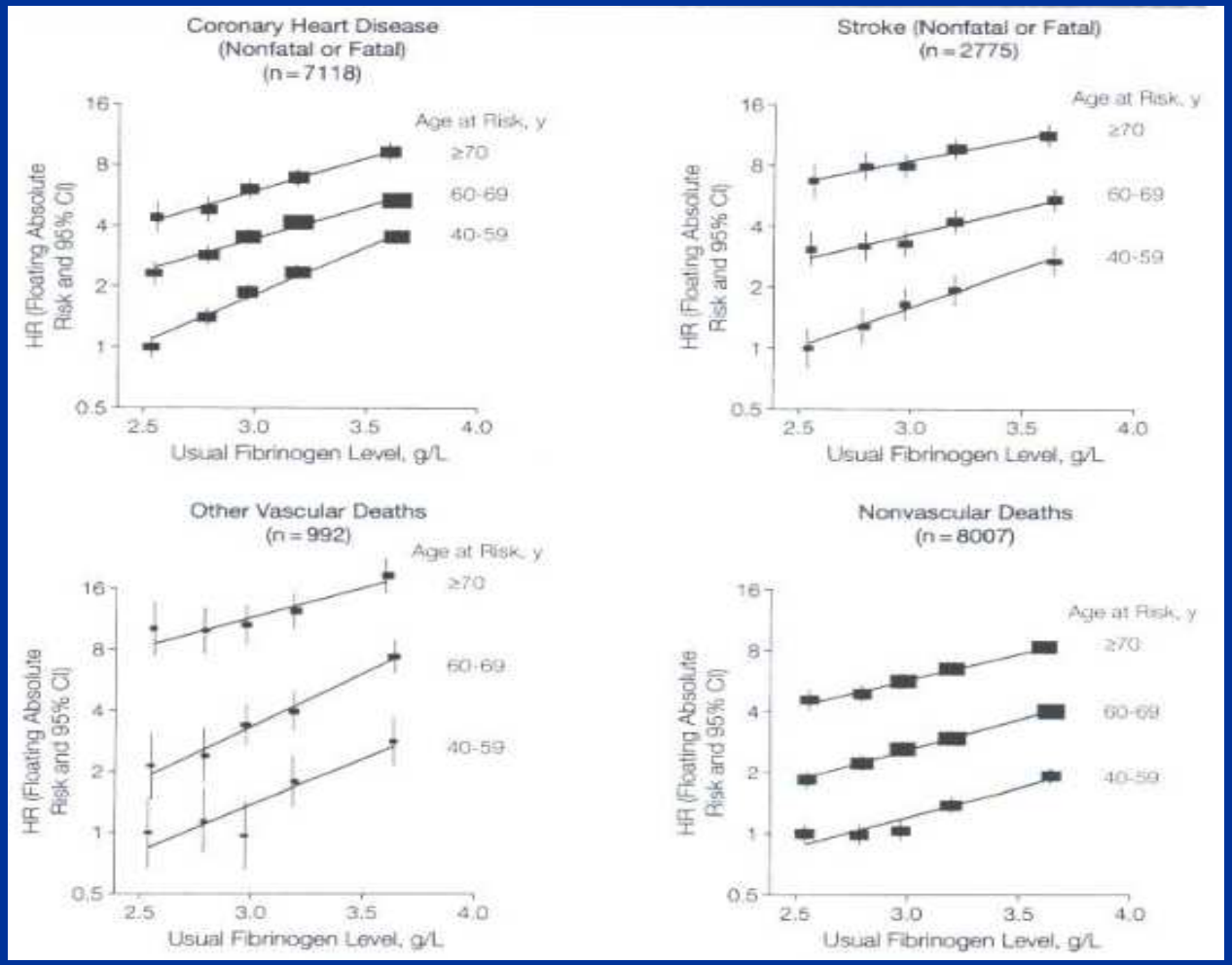
Marqueurs (répartition tertile : haut vs bas)	RR (intervalle de confiance 95%)
Fibrinogène	1,8 (1,6 – 2)
CRP	1,7 (1,4 – 2,1)
Albumine	1,5 (1,3 – 1,7)
Compte Leucocytaire	1,4 (1,3 – 1,5)

Association modérée mais hautement significative entre marqueurs de l'inflammation et athérogénèse

Méta-analyse (Danesh, JAMA 1998, 279(18): 1477-82)

Marqueurs systémiques de l'inflammation :

Fibrinogène



Association modérée mais très significative

Méta-analyse (Fibrinogen Studies Collaboration, JAMA 2005)

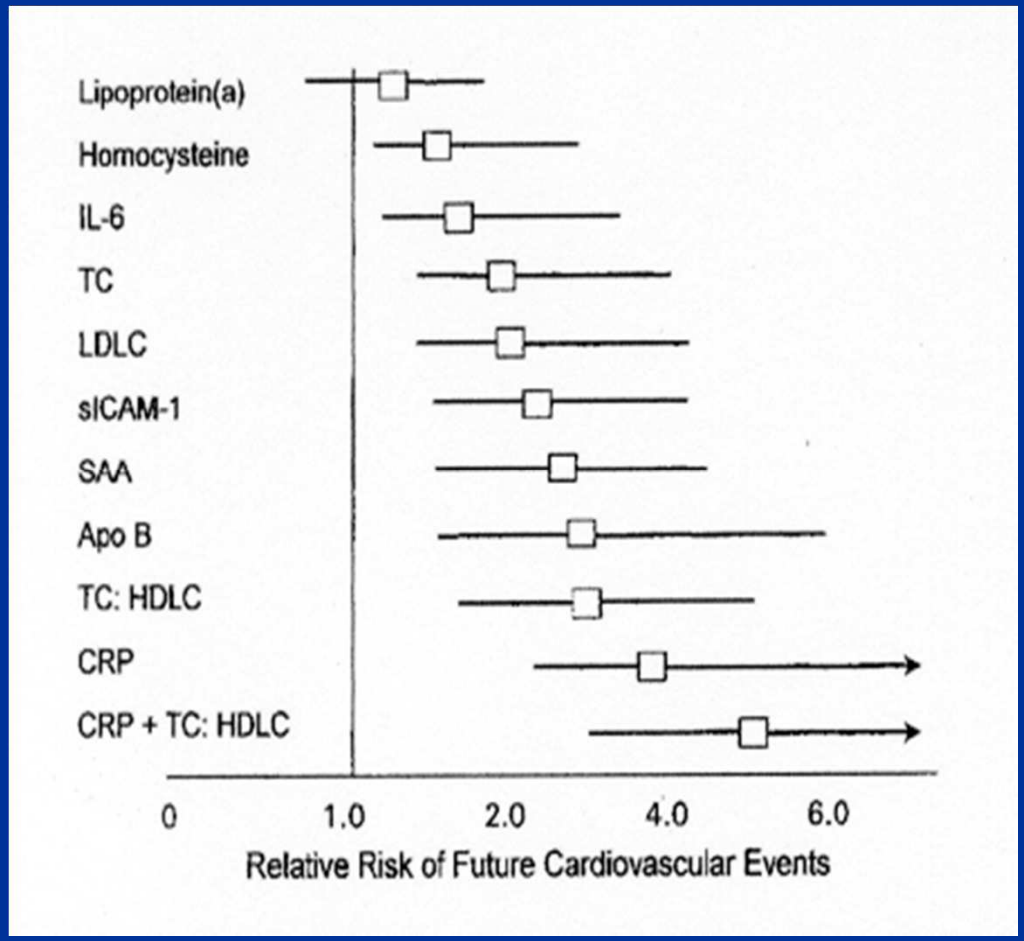
Marqueurs systémiques de l'inflammation et facteurs de risque classiques

Méta-analyse (Danesh, N. Engl. J. Med 2004)

Marqueurs (répartition tertile : haut vs bas)	RR (intervalle de confiance 95%) Ajustement : age, sexe, Facteurs de risque
Inflammation	
CRP	1,45 (1,25 – 1,69)
VS	1,31 (1,13 –1,51)
V willebrand	1,12 (0,98 – 1,28)
Facteurs classiques	
T Chol.	2,33 (2,01 – 2,70)
Tabac	1,87 (1,63 – 2,22)
HTA	1,51 (1,32 – 1,74)

Valeur prédictive de la CRP sur la survenue de maladies coronaires modérée par rapport aux FR classiques

CRP et autres facteurs de risque biologiques



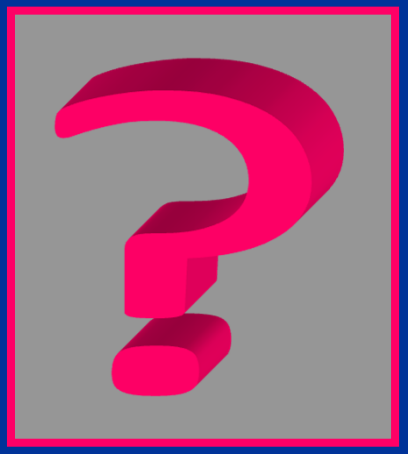
Blake and Ridker, Circ. Res., 2001

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Stress oxydant et inflammation participent au remodelage vasculaire

II) Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogénèse

III) La CRP : un marqueur incontournable malgré ses limites ?



Les limites de la CRP ?

1) Sensibilité analytique :

hs-CRP (ou CRP « full range »):

Limite 0,3 mg/l (vs 3 mg/l si non hs)

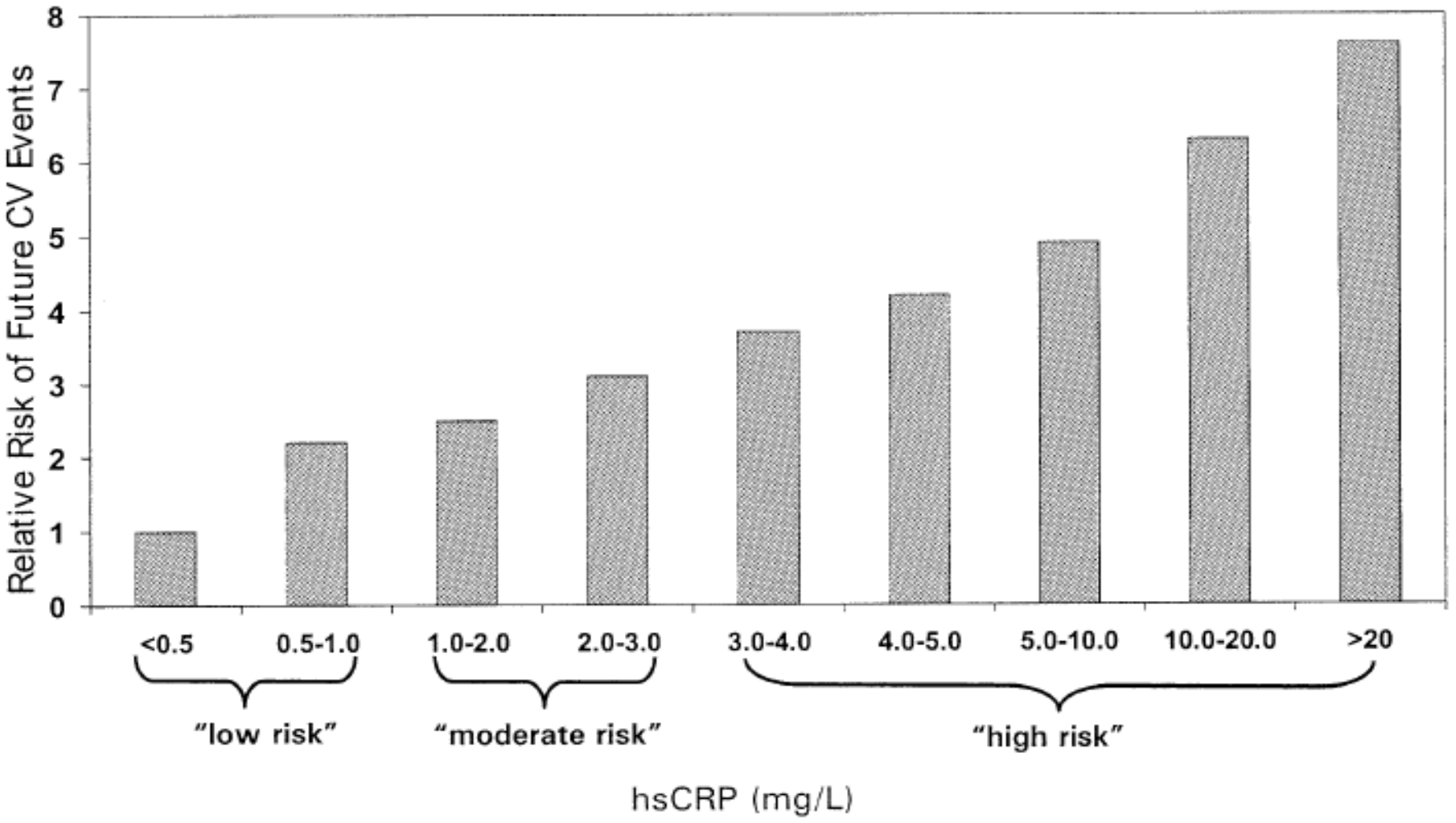
CV < 10% à 1mg/l

2) Variabilité inter-individuelle:

3) Variabilité intra-individuelle :

4) Intérêt en fonction des stades :

Limites analytiques : la hs-CRP



Ridker and Cook ,Circulation, 2004; 109:1955-9

Facteurs de variabilité interindividuelle:

1) Age :

Elévation modérée en fonction de l'âge

médiane entre 1 et 1,50 mg/l (*Ledue et al., Clin Chem 2003)*

Données du POLA médiane (> 60 ans) : 1,9 mg/l

2) Sexe :

TABLE 1. Gender-specific population distributions of high-sensitivity C-reactive protein*

	Percentile						
	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
American women†	0.2	0.3	0.6	1.5	3.5	6.6	9.1
American men	0.3	0.4	0.8	1.5	3.2	6.1	8.6
European women†	0.3	0.4	0.9	1.7	3.4	6.2	8.8
European men	0.3	0.6	0.8	1.6	3.3	6.5	8.6

*Data from Rifai et al[140] and Imhof et al.[149]
†Only women not using hormone replacement therapy.

Bassuk et al., Curr Probl Cardiol 2004

3) Race :

Peu de données

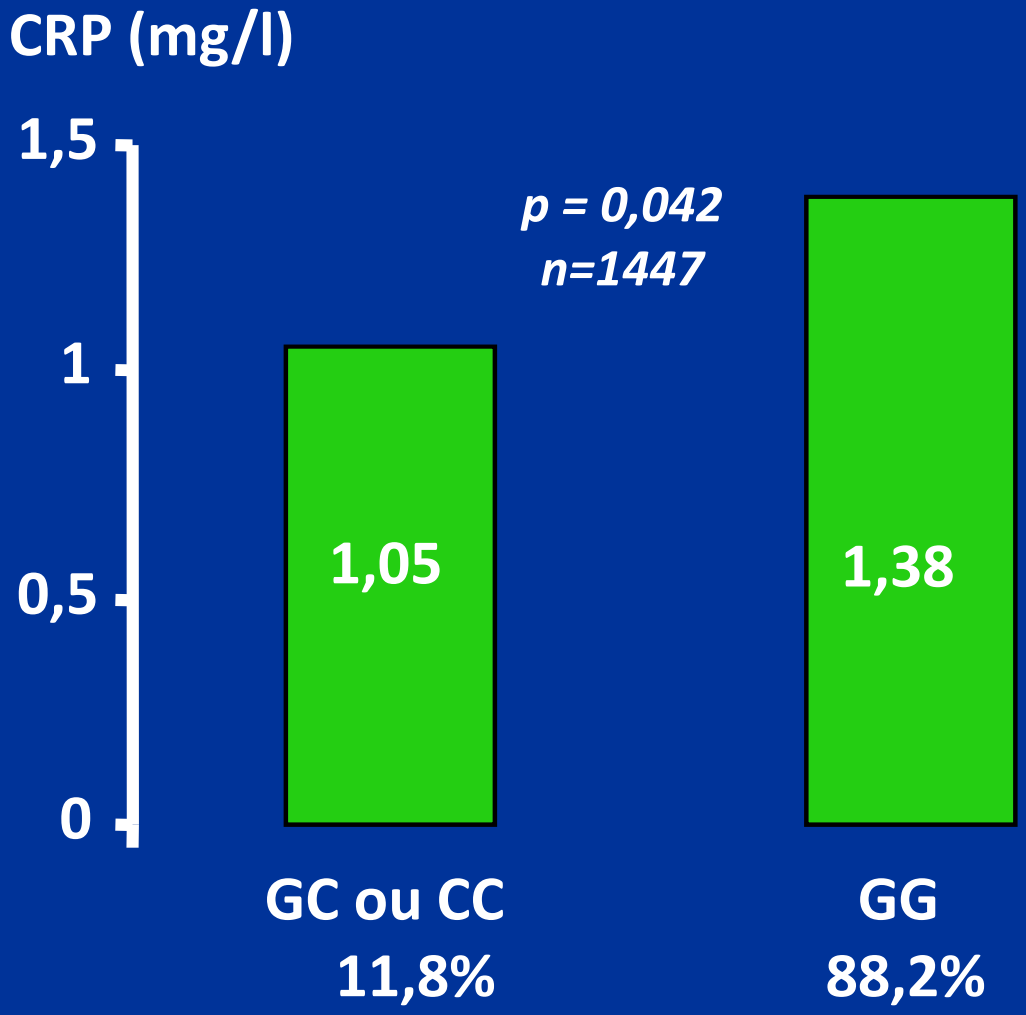
4) Facteurs exogènes :

Hormonothérapie substitutive : augmente la CRP (*Pradhan et al., JAMA 2002)*

Alcool : courbe en U (*Imhof A et al., Lancet 2001)*

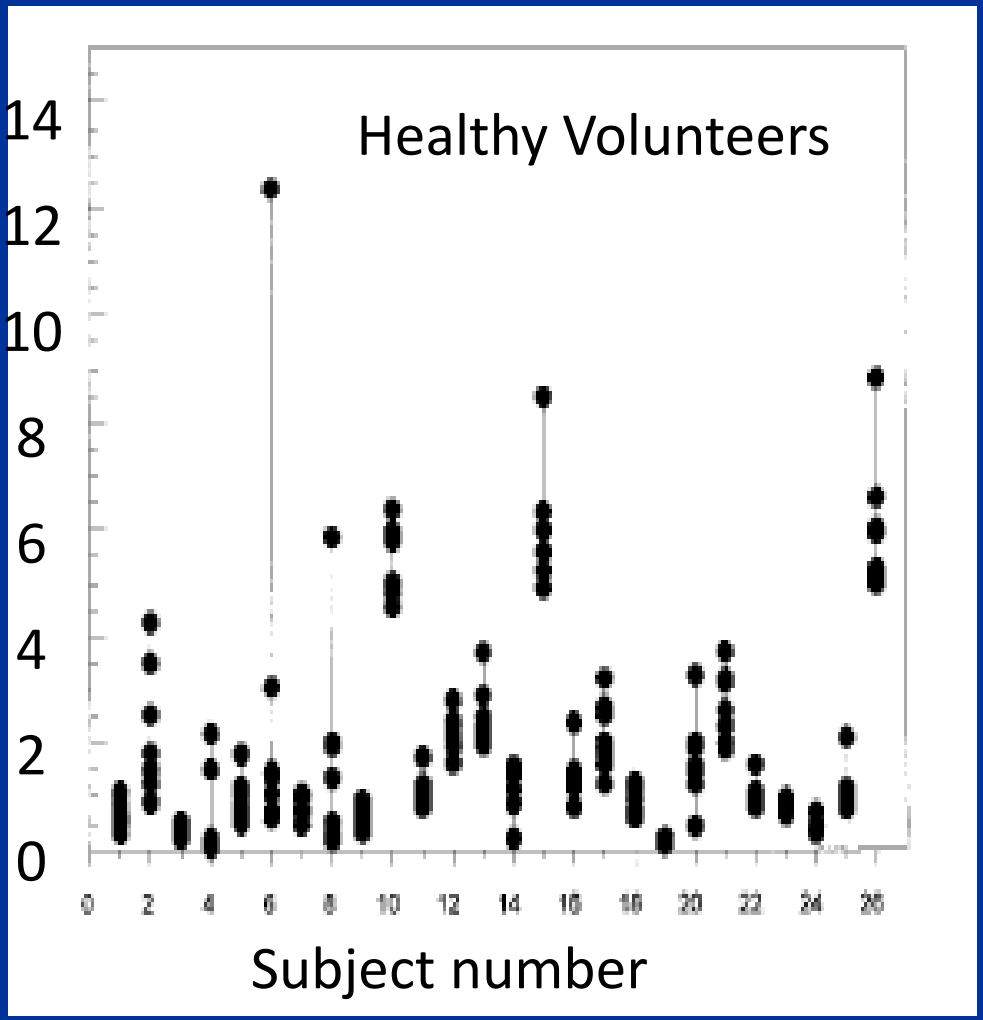
5) Facteurs génétiques ?

Le polymorphisme de la CRP : Une réalité clinique ?

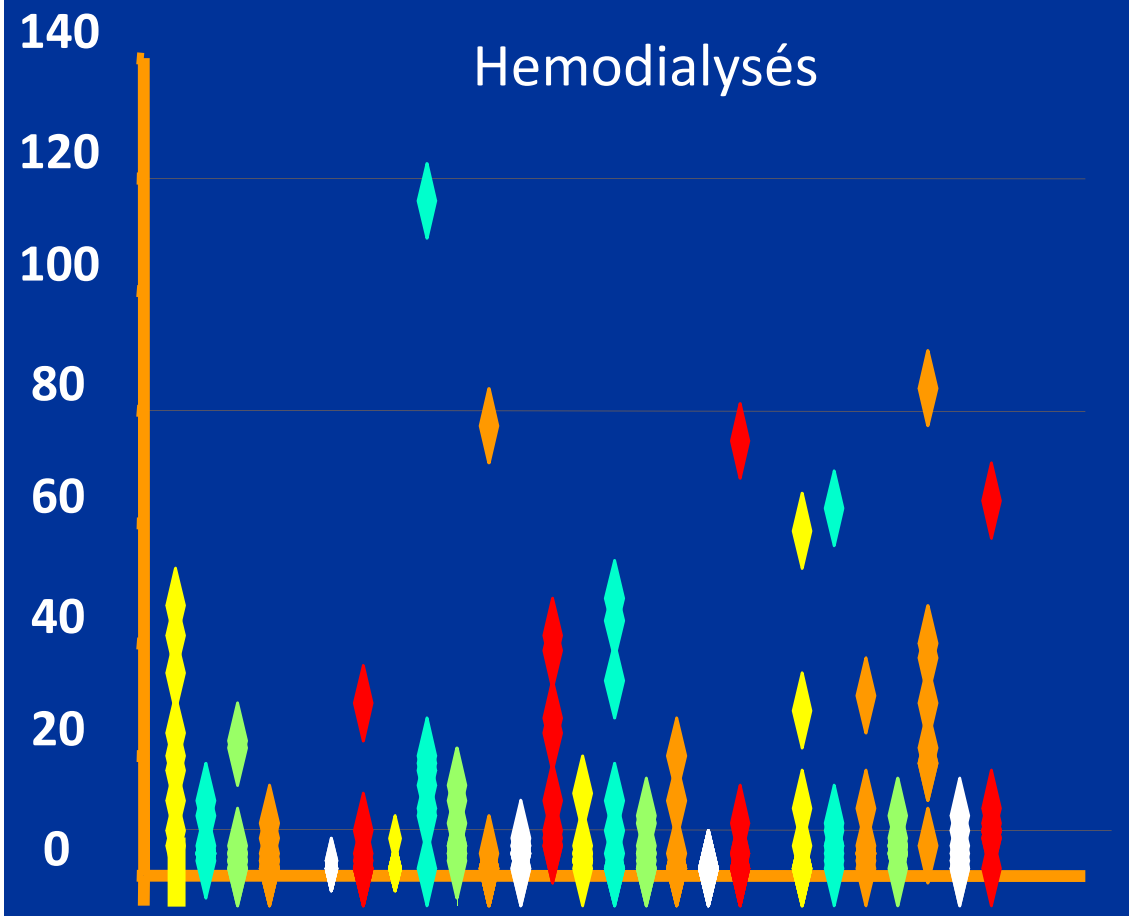


Zee and Ridker, Atherosclerosis, 2002

Variabilité intra-individuelle de la CRP ?



Campbell et al., Ann. Cli. Biochem.,2002



Dupuy et al., Néphrologie, 2003

Variabilité de la CRP :

Les recommandations CDC (Centers for Disease Control) et AHA (American Heart Association)

1) Eliminer les CRP > 10 mg pour le risque vasculaire :

- Contexte inflammation aigue
- Refaire la détermination après stabilisation

Si persiste : inflammation chronique

=>risque vasculaire ?

2) Considérer 2 mesures de hs-CRP :

- Réaliser à 2 ou plusieurs semaines d'intervalle
- considérer la moyenne des valeurs

Pearson et al., Circulation 2003

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Stress oxydant et inflammation participent au remodelage vasculaire

II) Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogénèse

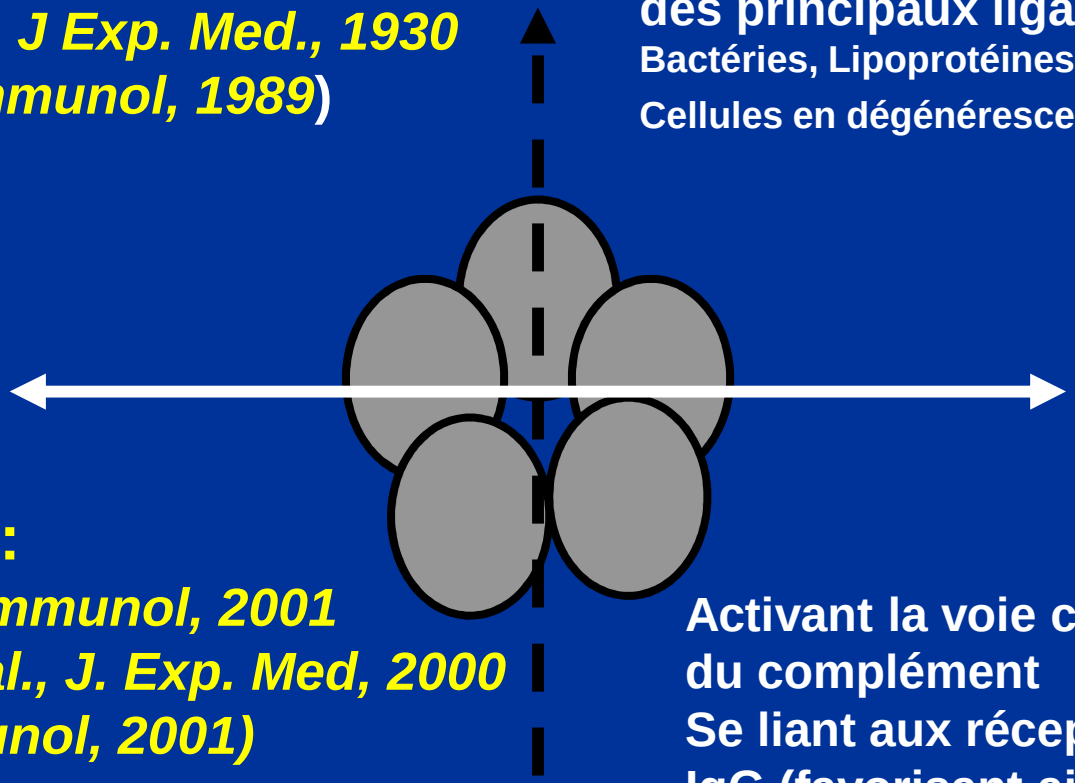
III) La CRP : un marqueur incontournable malgré ses limites

IV) La CRP : un marqueur ou un acteur de l'athérogénèse ?

La CRP : une molécule à double face

Face de reconnaissance :
(Tillet and Francis, J Exp. Med., 1930
***Du Clos et al., J Immunol, 1989*)**

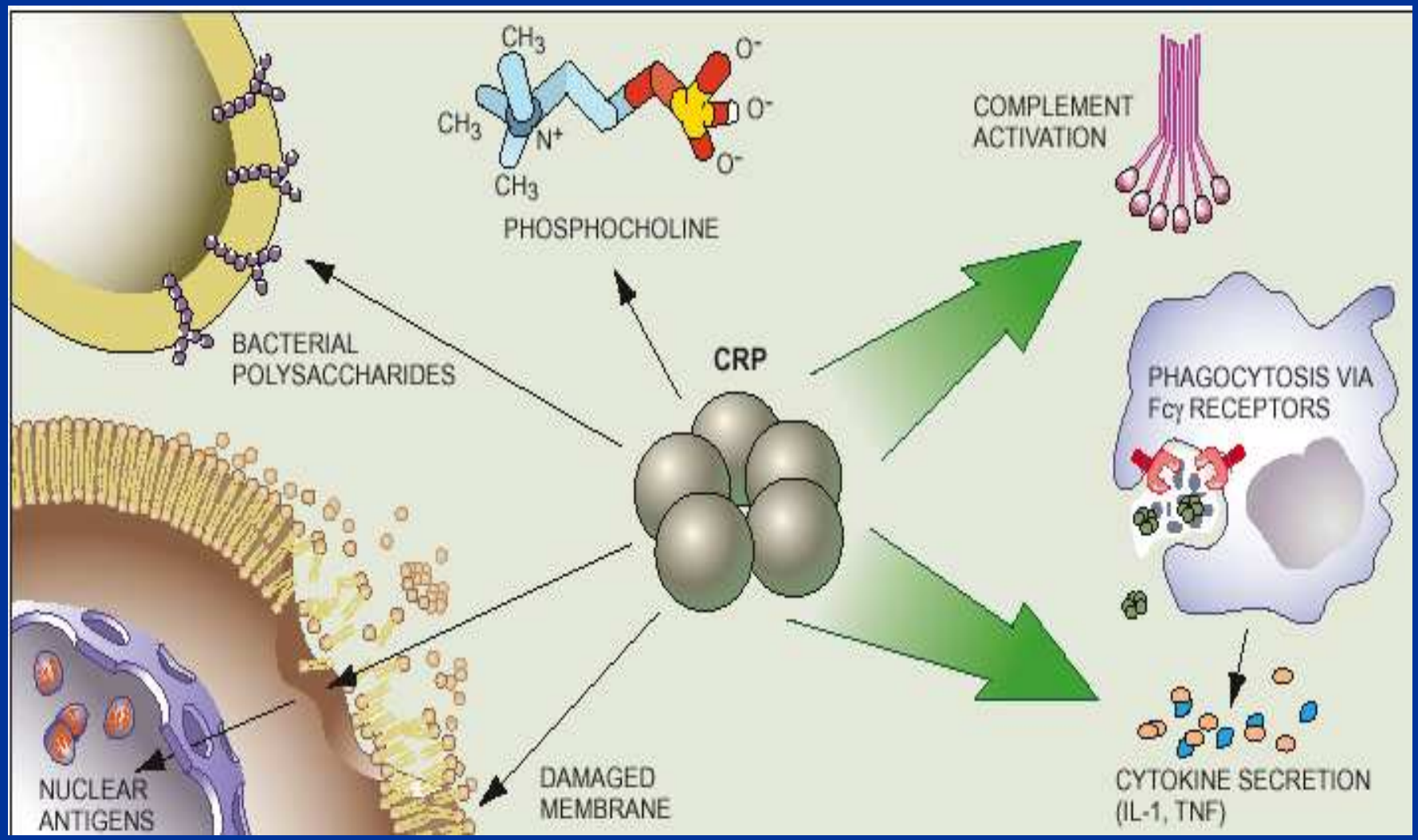
Assurant la liaison Ca++ dépendante des principaux ligands
Bactéries, Lipoprotéines,
Cellules en dégénérescence….



Face effectrice :
(Agrawal et al., J Immunol, 2001
Gershov et al., et al., J. Exp. Med, 2000
Mold et al., J Immunol, 2001)

Activant la voie classique du complément
Se liant aux récepteurs des IgG (favorisant ainsi la phagocytose)

Fonction : « Opsonophagocytosis »



W. Du Clos, Science and Medicine, March/April 2002

Propriétés de la CRP:

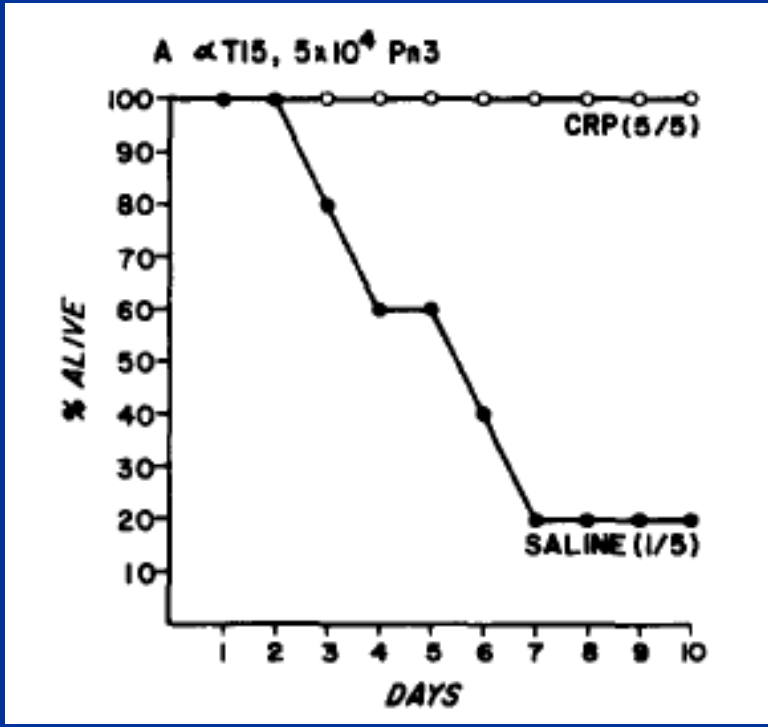
- activation du Cp

- liaison aux récepteurs des IgG

→ **expliquent le fait que la CRP favorise la clairance des éléments bactériens ou des cellules en dégénéresecence**

Rôle protecteur prouvé sur modèles animaux

La CRP : des actions protectrices

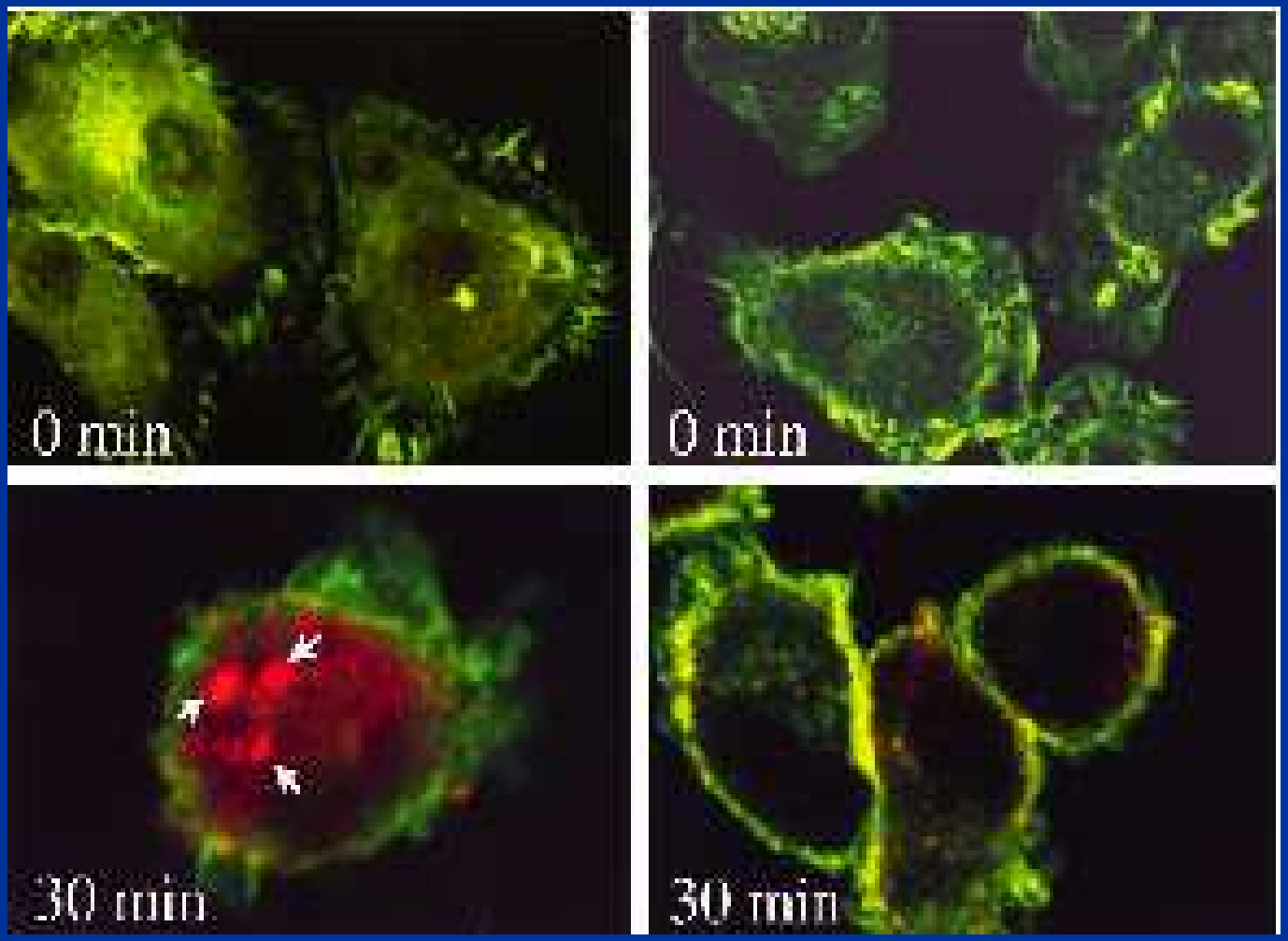


La CRP protège les souris contre l'infection à pneumocoque.

Mold et al., J. Exp. Med., 1981

La CRP facilite la capture des LDL

Apo B : rouge
F-actine: vert

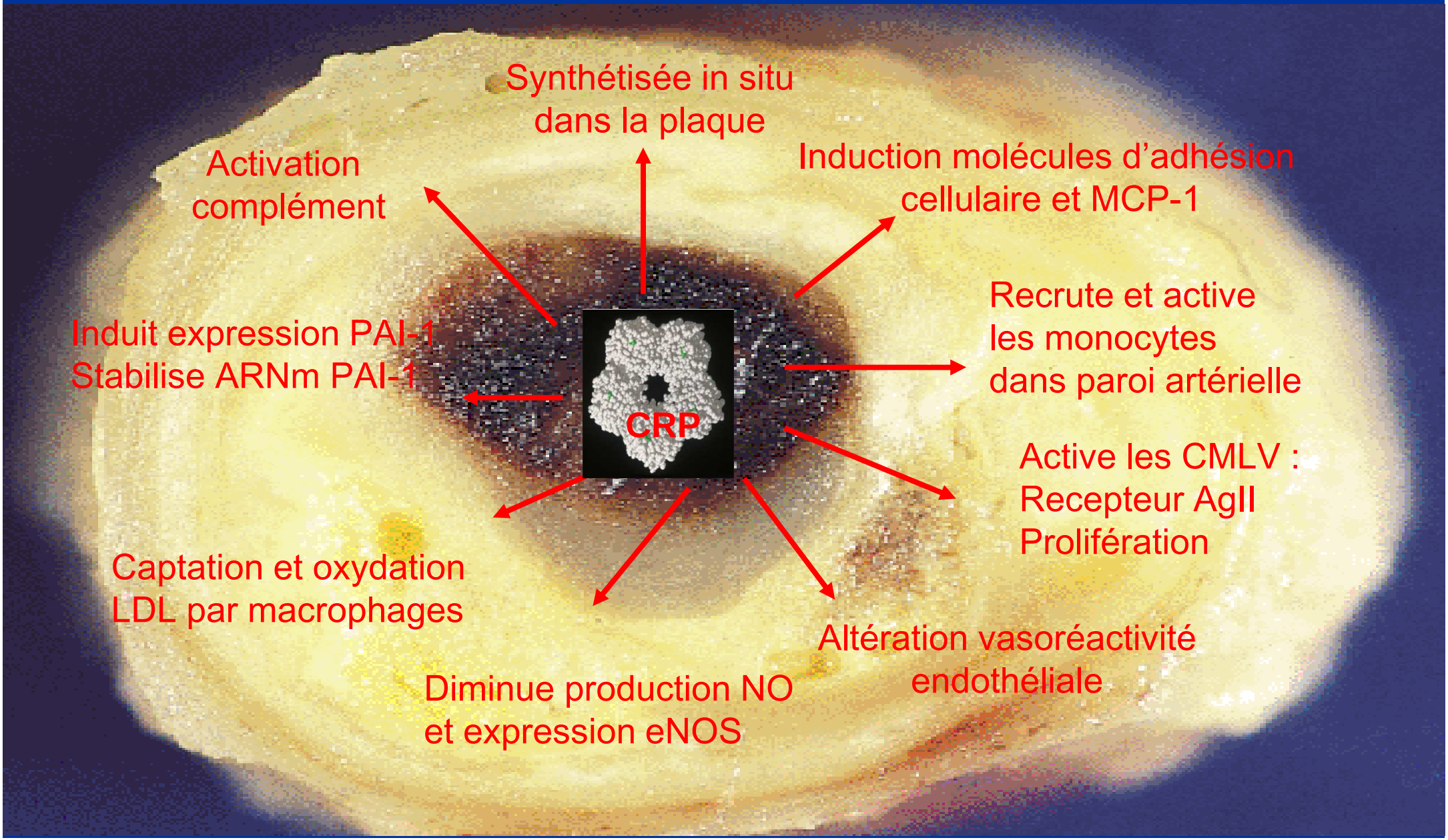


Macrophages + LDL + CRP

Macrophages + LDL - CRP

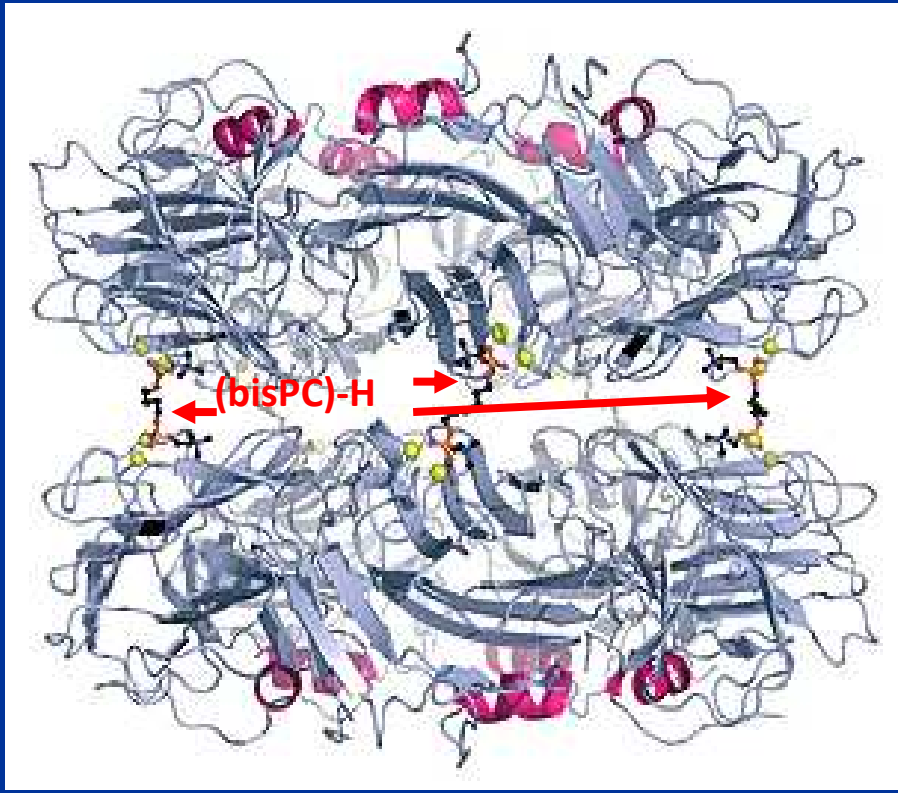
Zwaka et al., Circulation, 2001

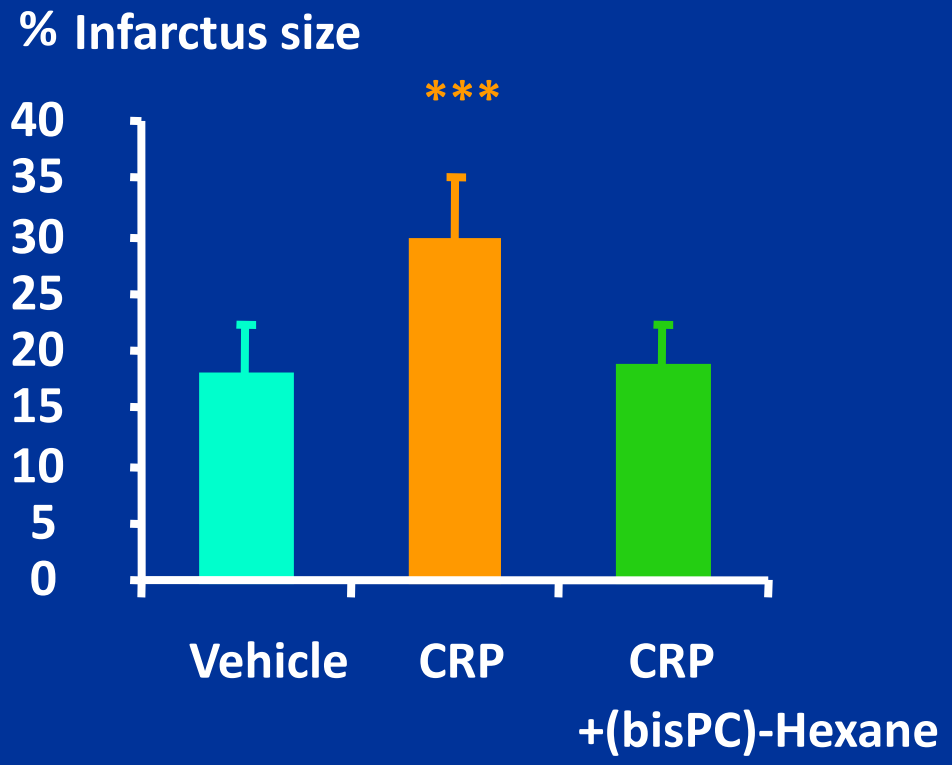
CRP : un acteur potentiel de l'athérogénèse



CRP : une cible potentielle de l'athérogénèse

Modèles animaux (rats subissant une ligature des artères coronaires)





Pepys, Nature 2006

L'inhibiteur abroge l'augmentation de taille de l'infarctus observé avec l'injection de CRP.

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Stress oxydant et inflammation participent au remodelage vasculaire

II) Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogenèse

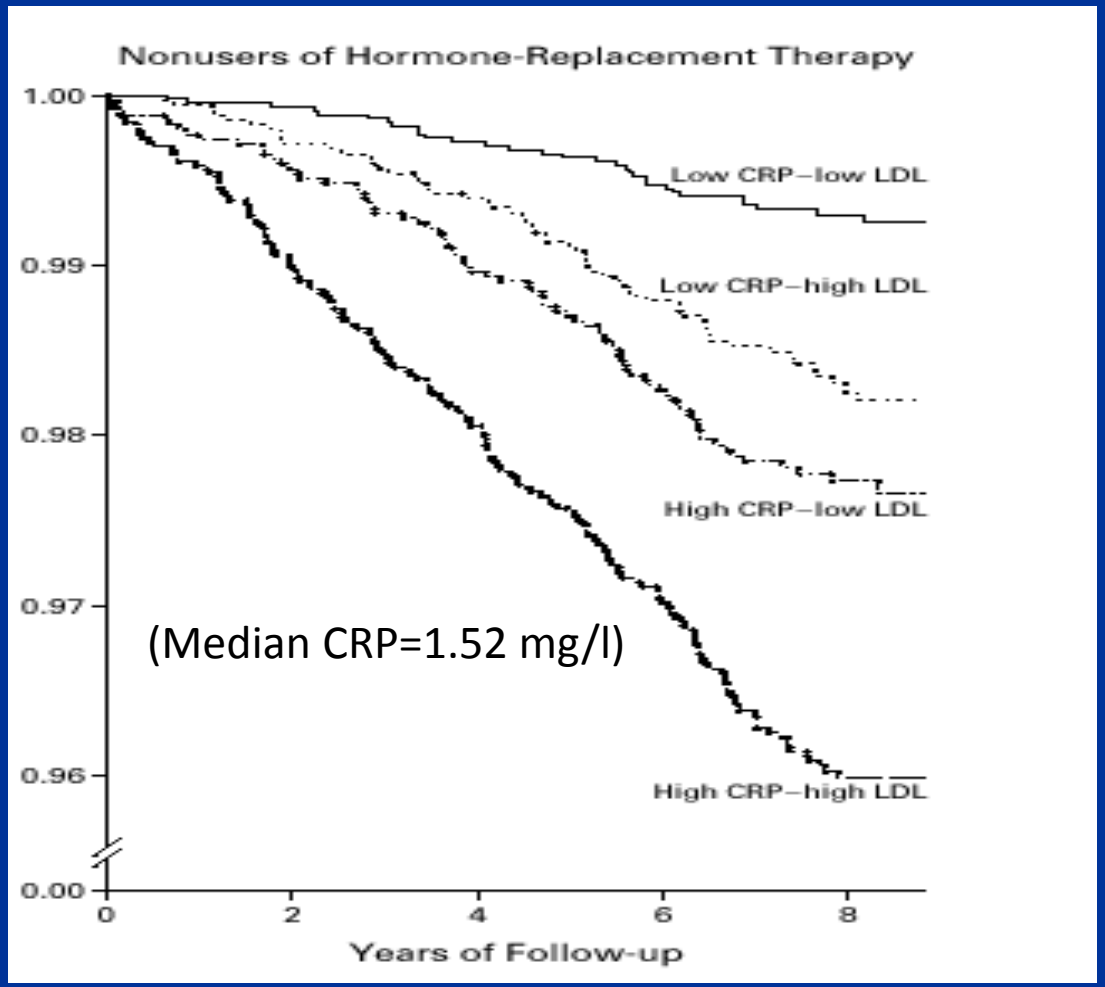
III) La CRP : un marqueur incontournable malgré ses limites

IV) La CRP : un marqueur ou un acteur de l'athérogenèse

V) La CRP : un amplificateur du risque vasculaire ?

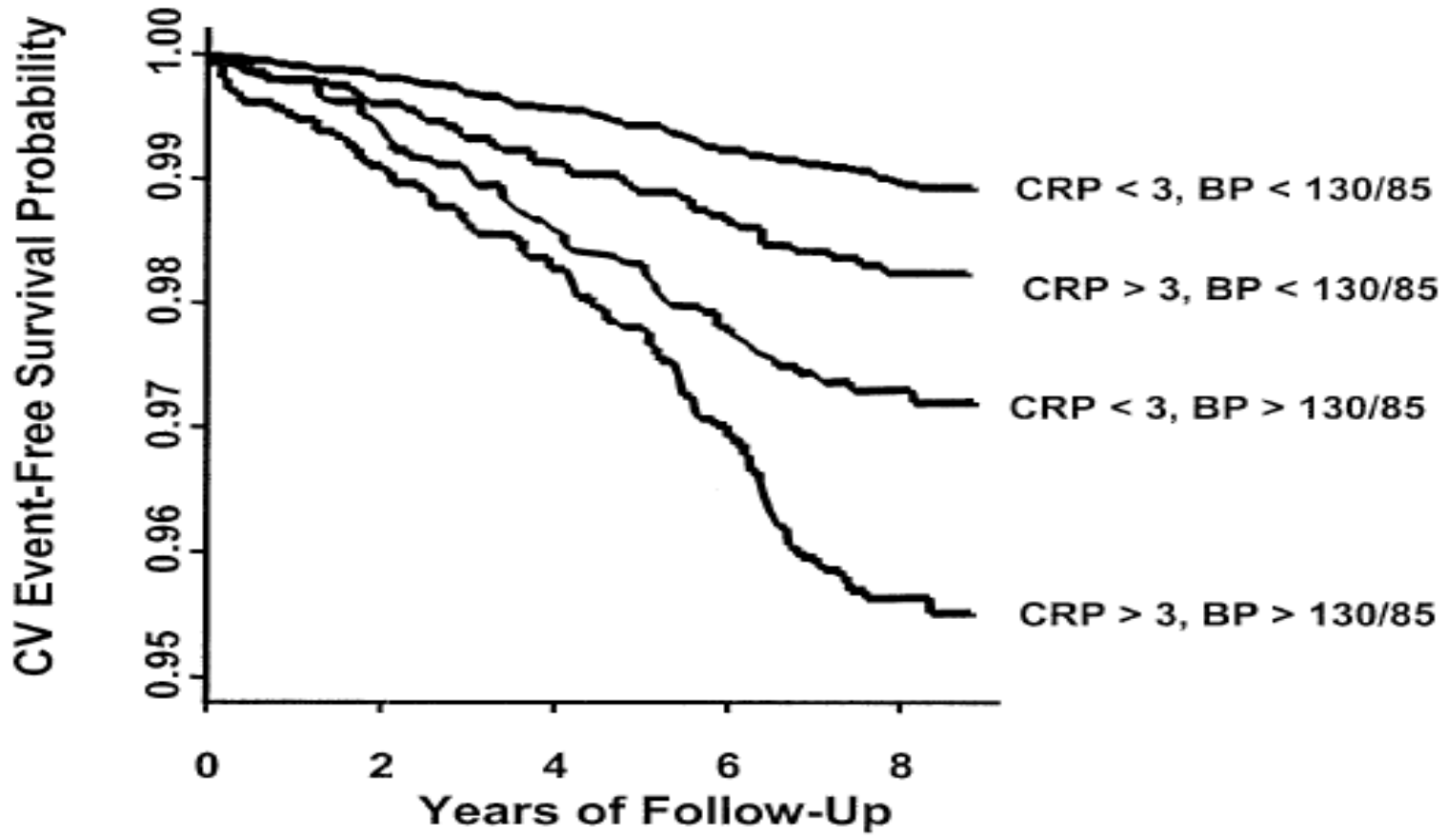
Le taux de CRP modifie la valeur pronostique des LDL

Survenue d'un 1ier Evt CV (N=27.939 femmes)



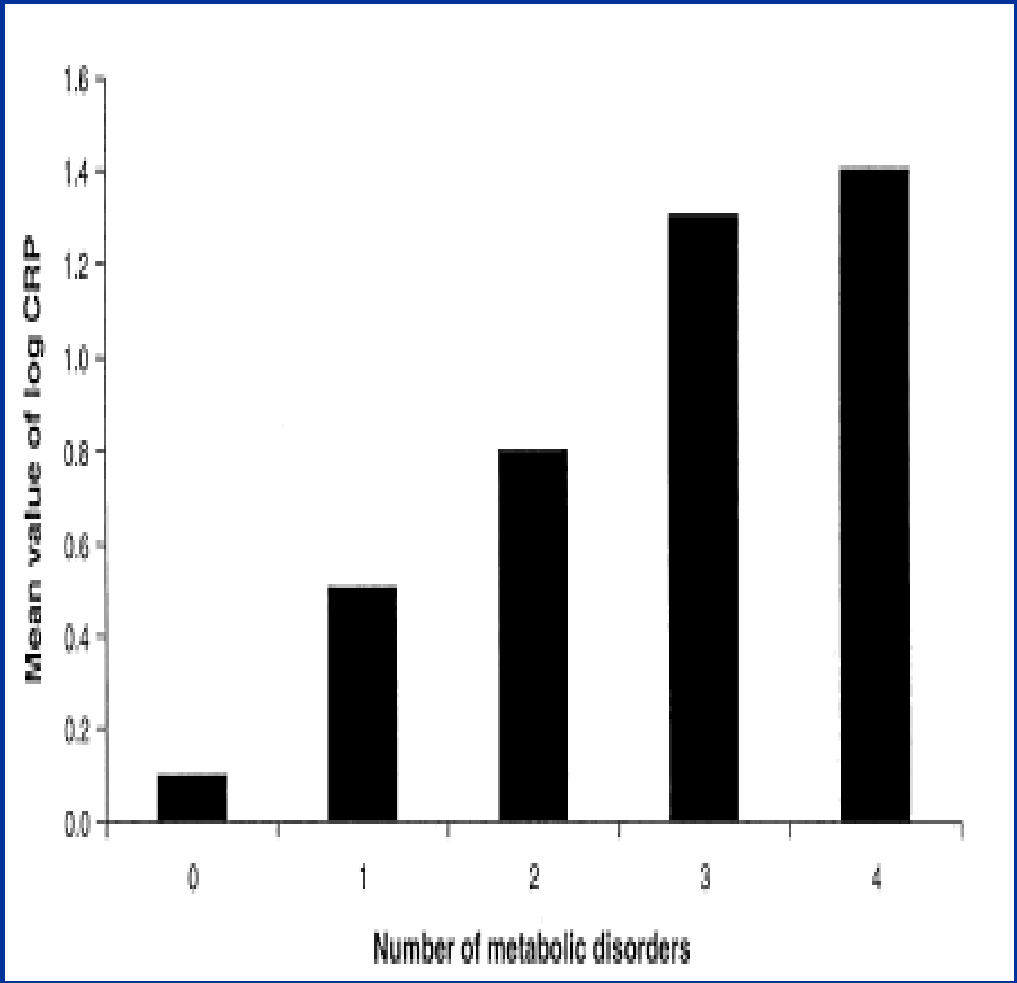
Ridker et al., N. Engl. J. Med., 2002

Le taux de CRP amplifie la valeur pronostique de l'hypertension

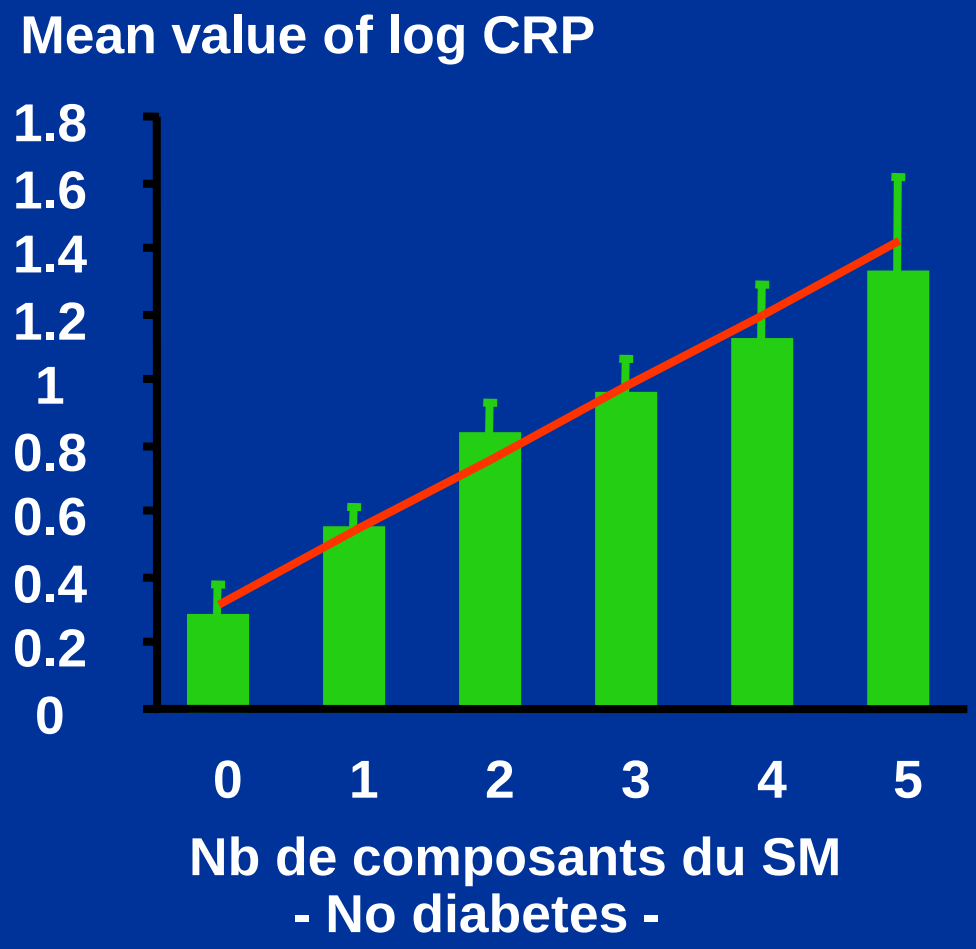


Sattar et al., Circulation 2003

L’inflammation : intrication avec le syndrome métabolique

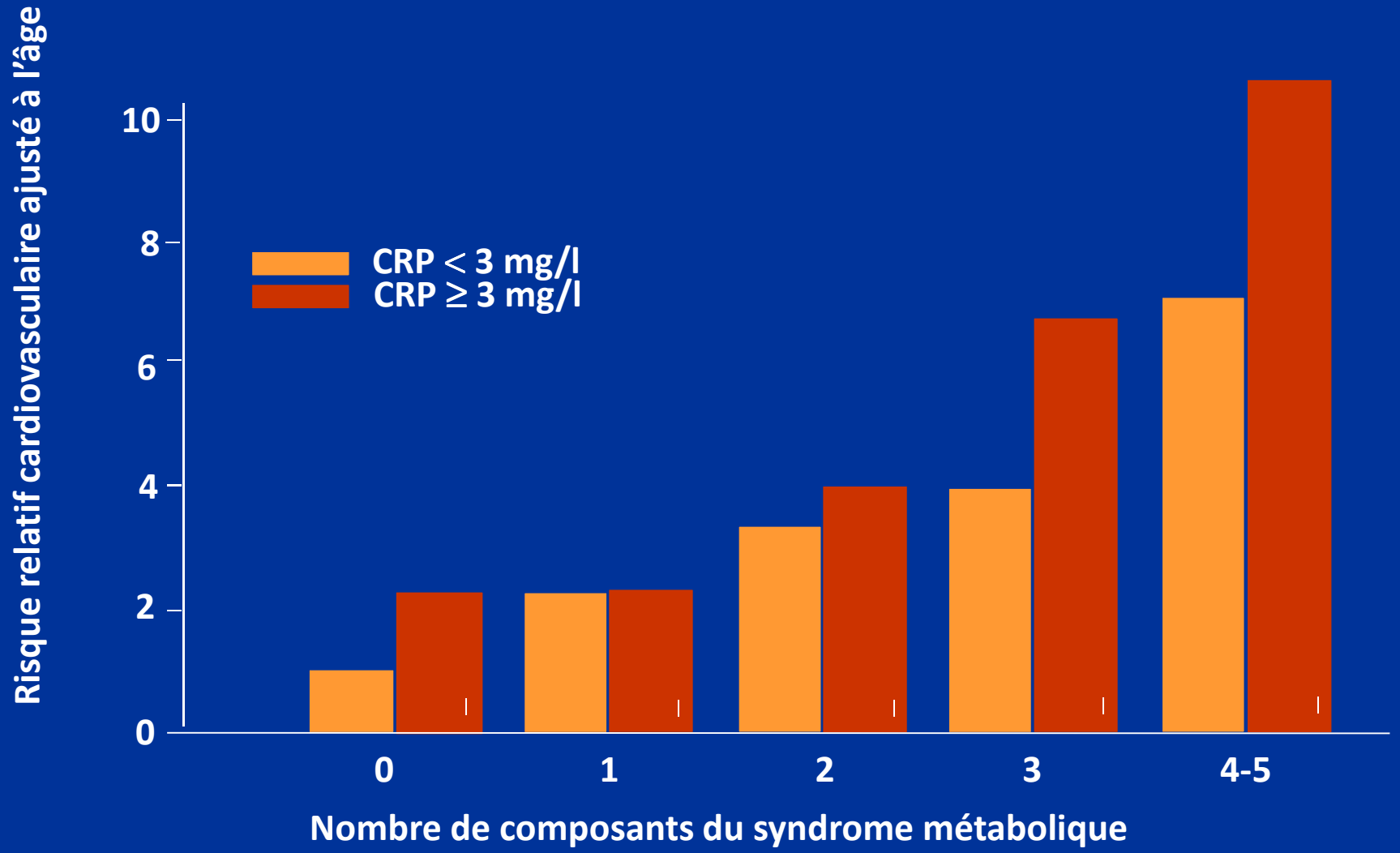


(Haffner S.M., Diabetes Research and Clinical Practice 2003)



Dupuy et al., Gerontology 2005

La CRP amplifie le risque vasculaire dans le syndrome métabolique



Ridker et al, Circulation. 2003;107:391-397

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Stress oxydant et inflammation participent au remodelage vasculaire

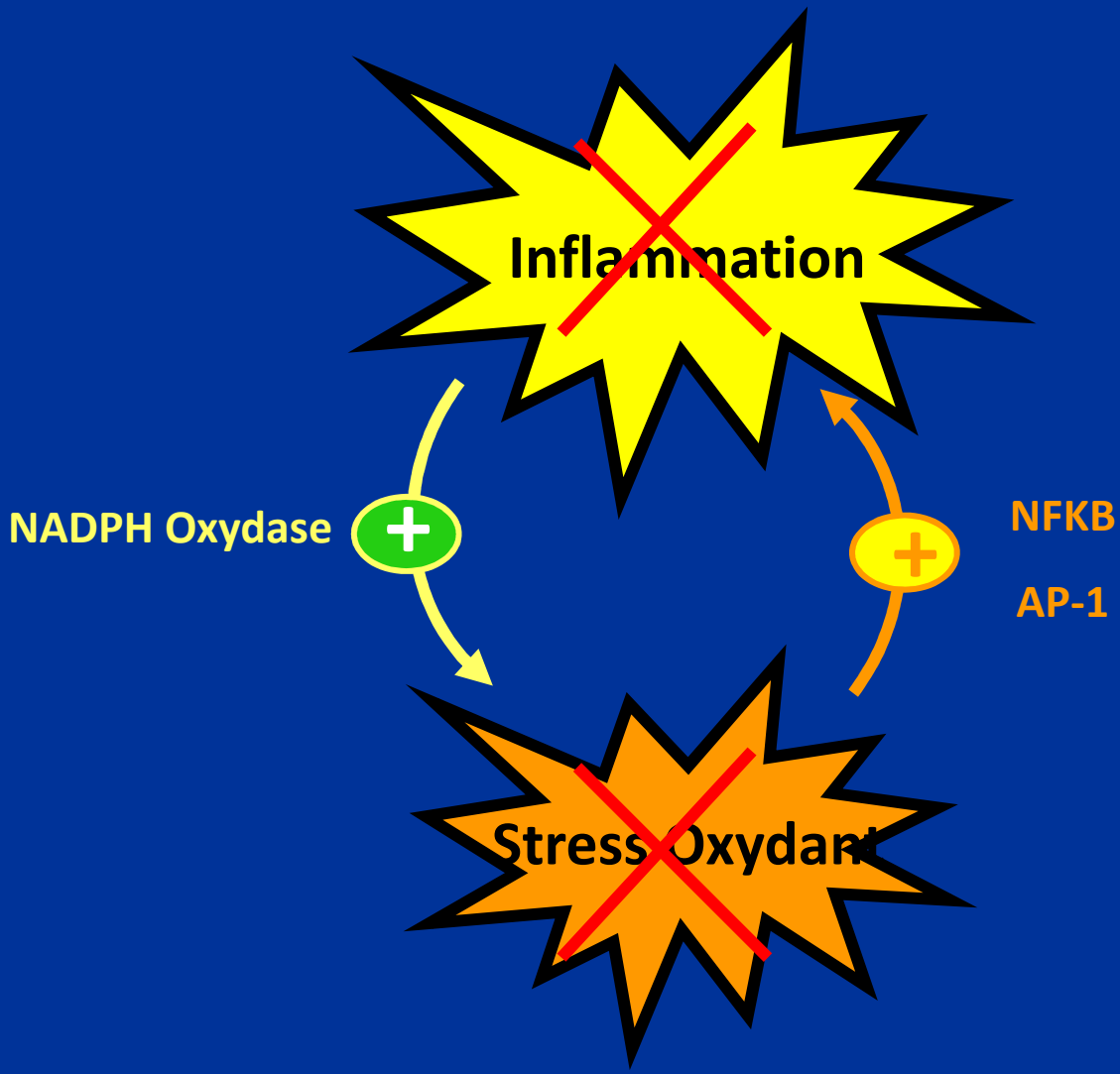
II) Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogenèse

III) La CRP : un marqueur incontournable malgré ses limites

IV) La CRP : un marqueur ou un acteur de l'athérogenèse

V) La CRP: un amplificateur du risque vasculaire

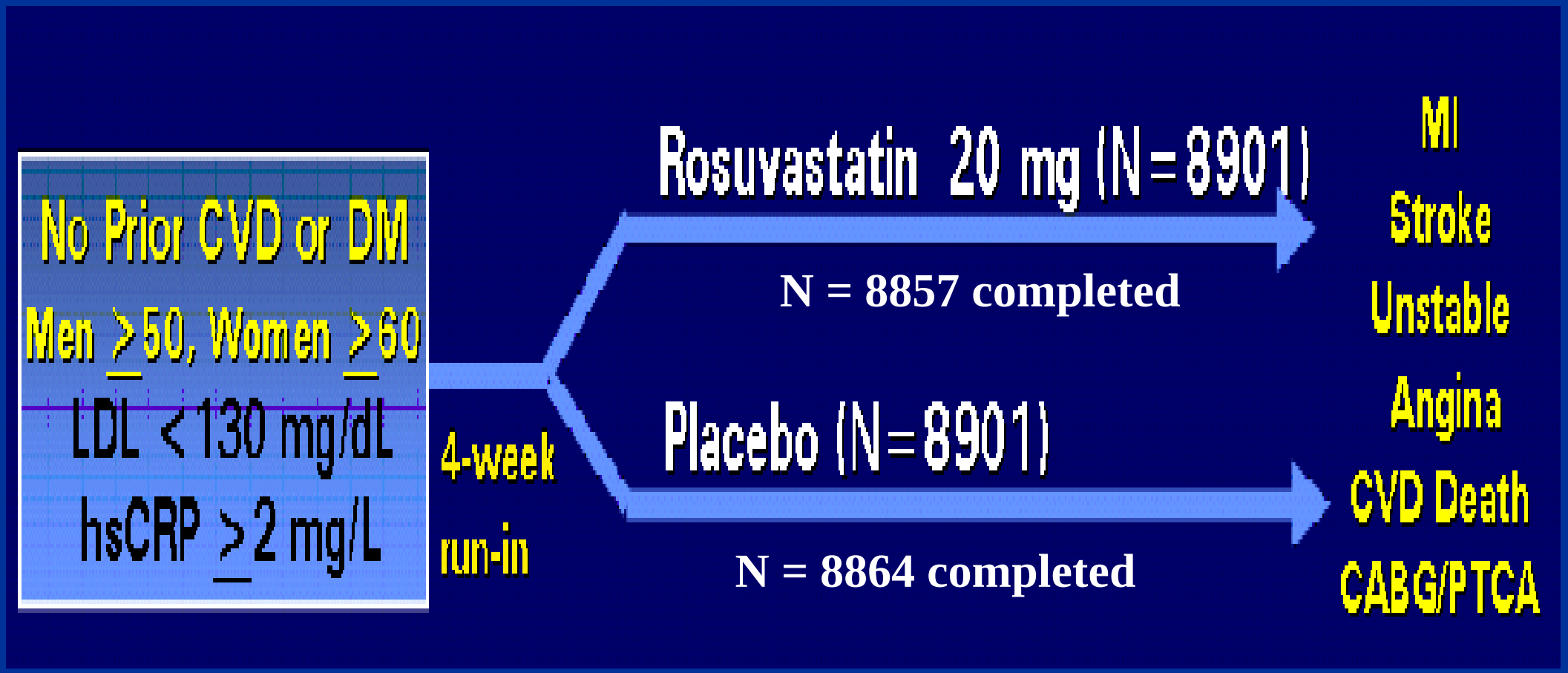
Conclusions:
Comment réduire le risque vasculaire?



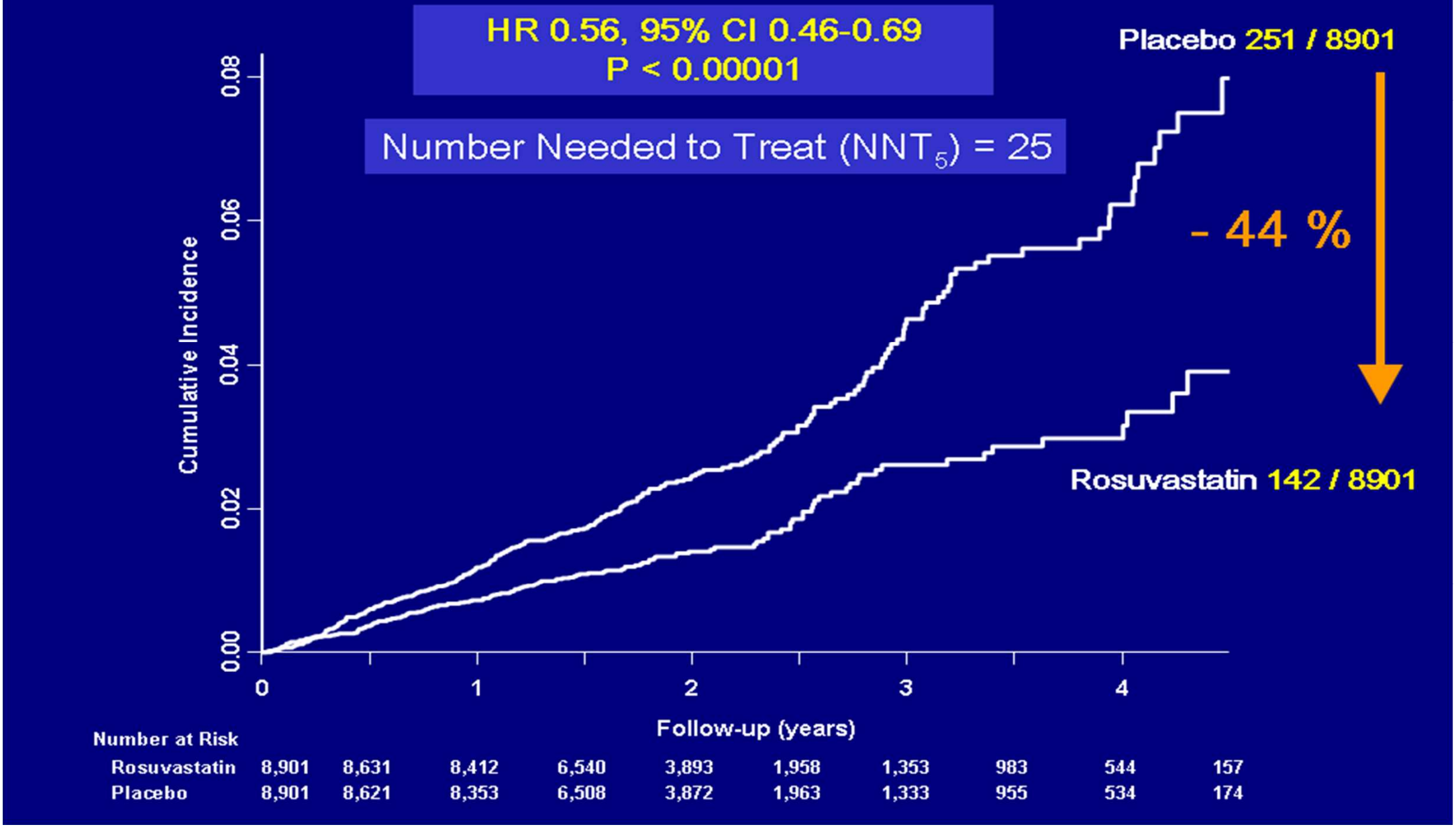
Anti-inflammatoires
(statines, fibrates, aspirine, oméga 3)

Antioxydants
(apports nutritionnels)

JUPITER
Trial Design



Ridker et al., Circultion 2003.

JUPITER

Primary Trial Endpoint : MI, Stroke, UA/Revascularization, CV Death