

Inflammation, Stress oxydant et Risque cardiovasculaire

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



Stress Oxydant: Définition

Antioxydants

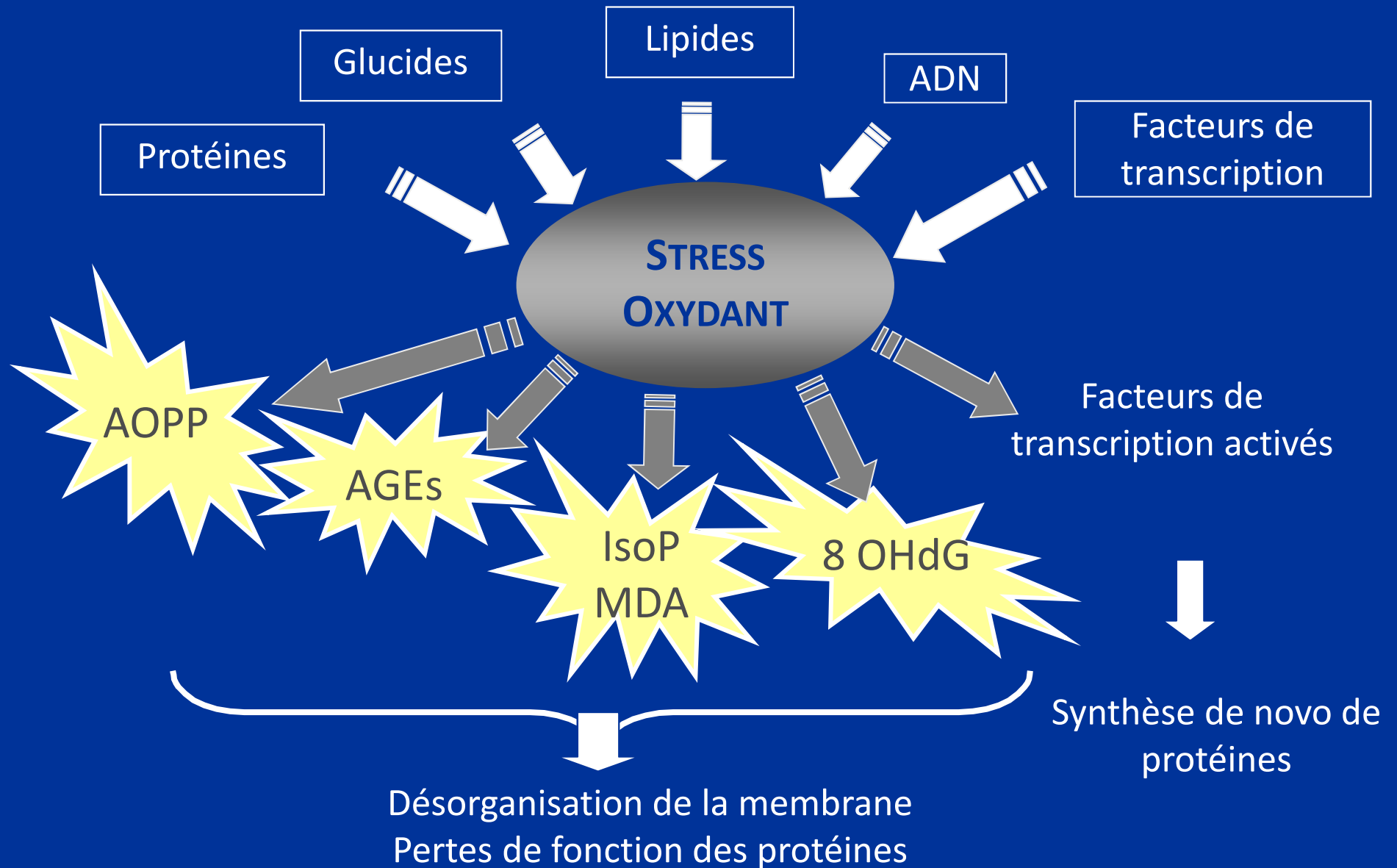
SOD, GPx, Catalase
GSH, Vit E/C, °NO
Caroténoïdes



Oxydants

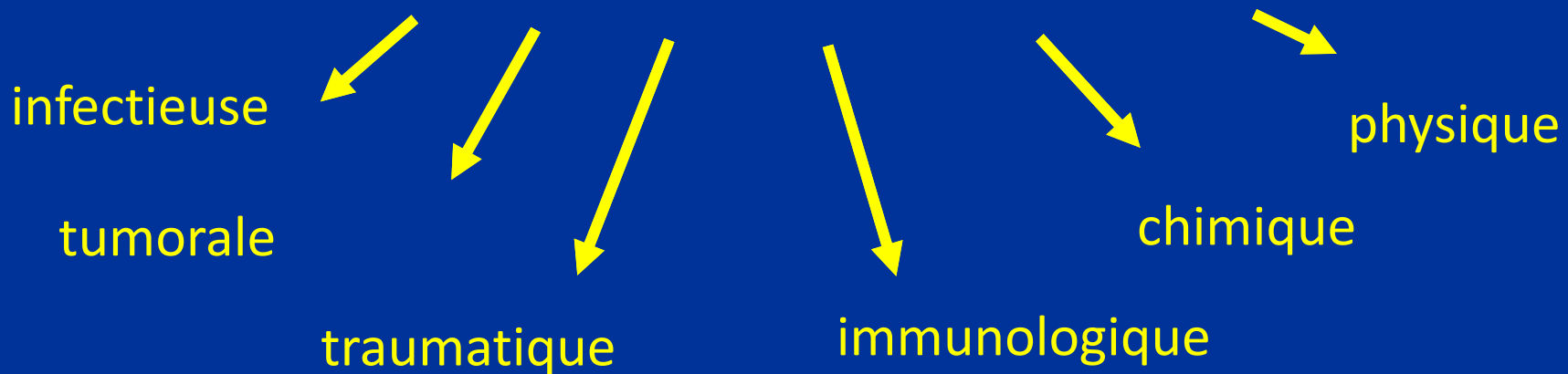
$O_2^{\circ -}$, OH° , 1O_2 , H_2O_2
 $^{\circ}NO$, $ONOO^-$
 $HOCl$,
 LOO° , $LOOH$

Stress Oxydant: Cibles moléculaires



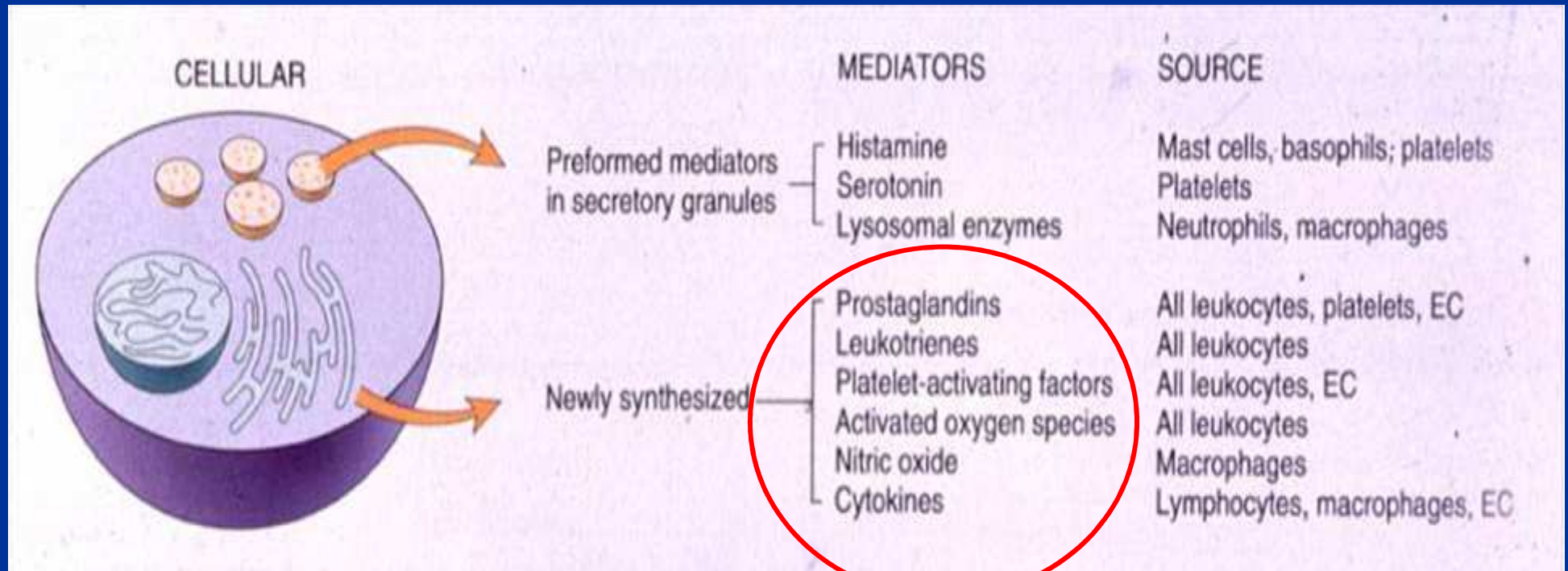
Réaction inflammatoire

- Réponse physiologique de l'organisme à une *agression* tissulaire visant à cicatriser le tissu blessé
- L'agression peut être d'origine diverse:

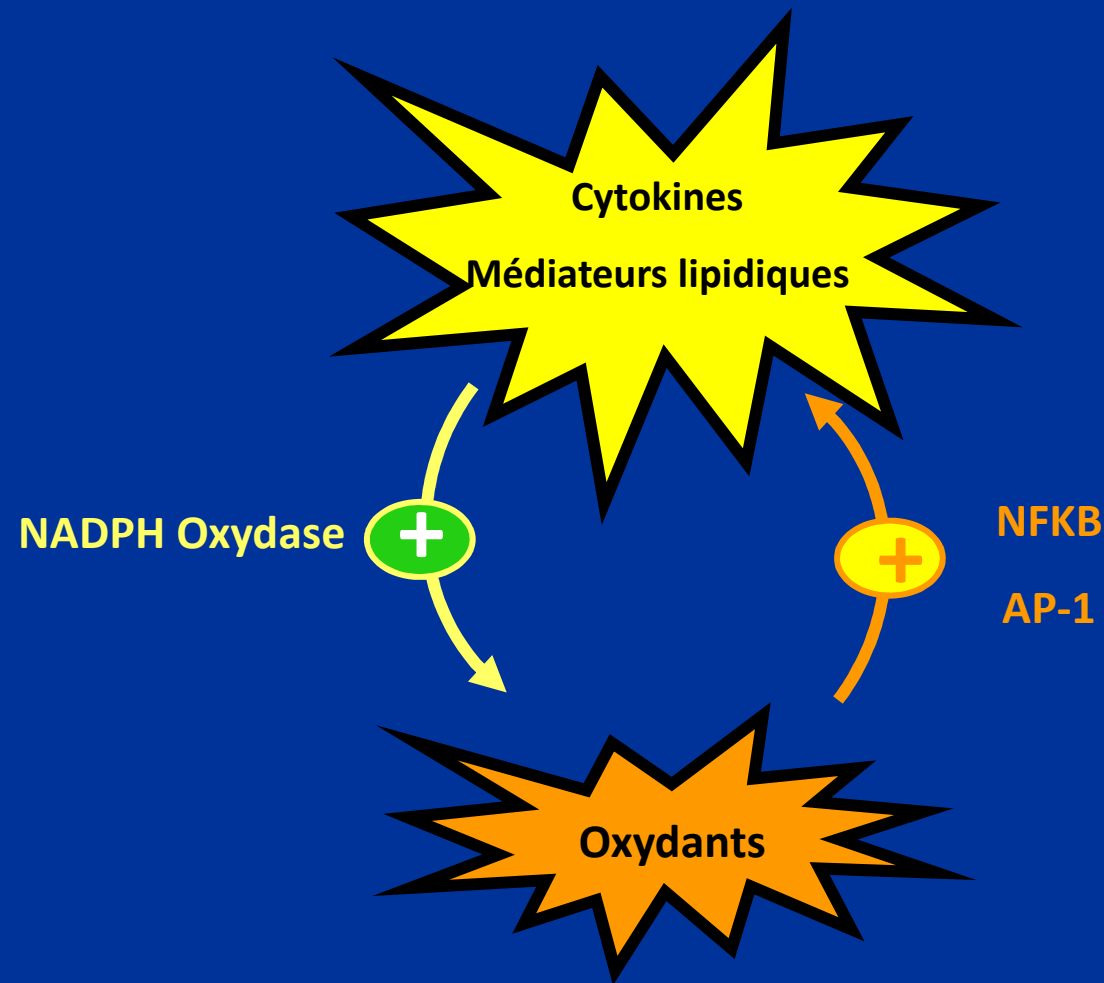


Réaction inflammatoire

Mise en jeu de médiateurs de l'inflammation



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

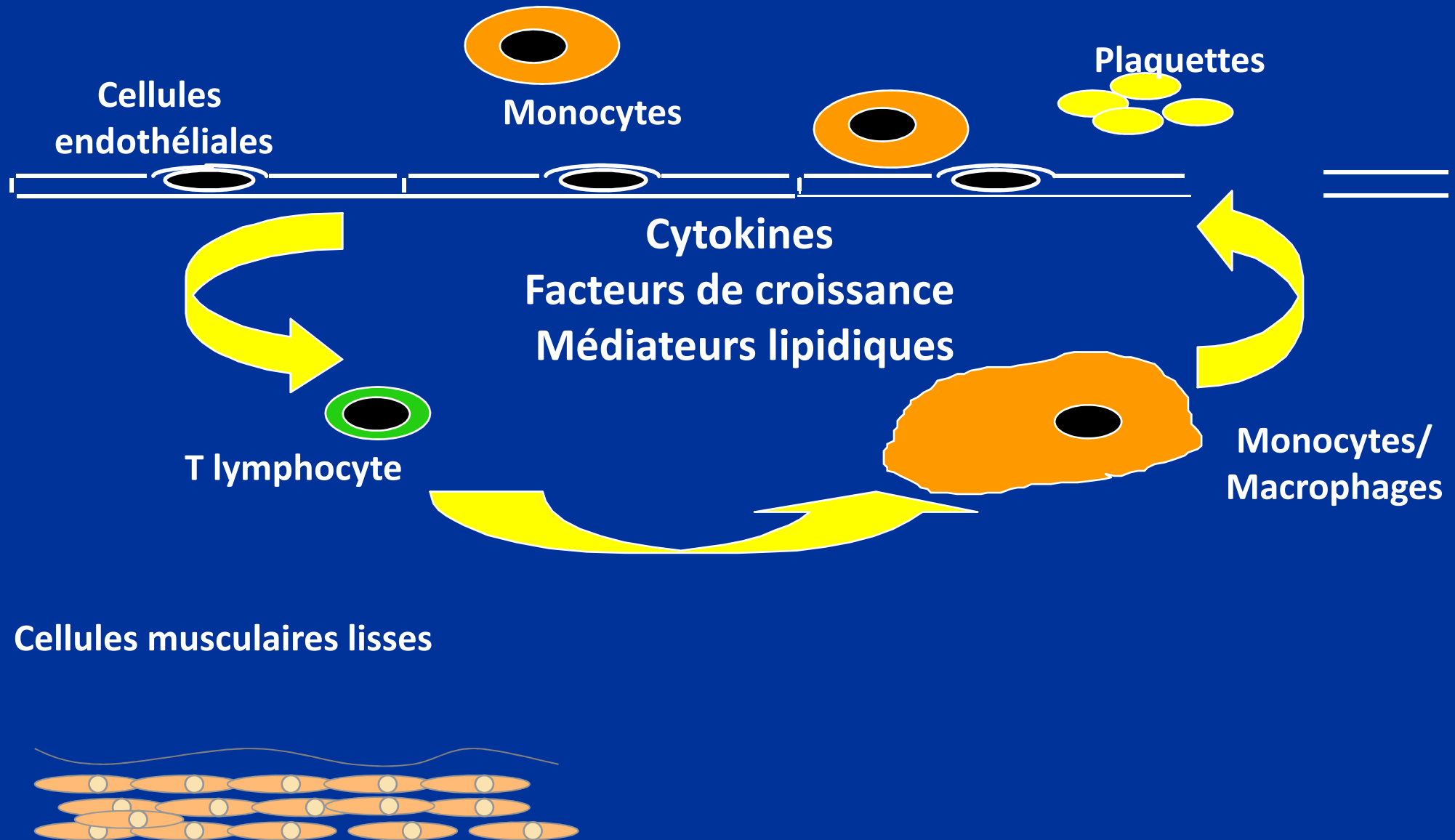


(Lavrosky et al., Exp. Gerontol. 2000)

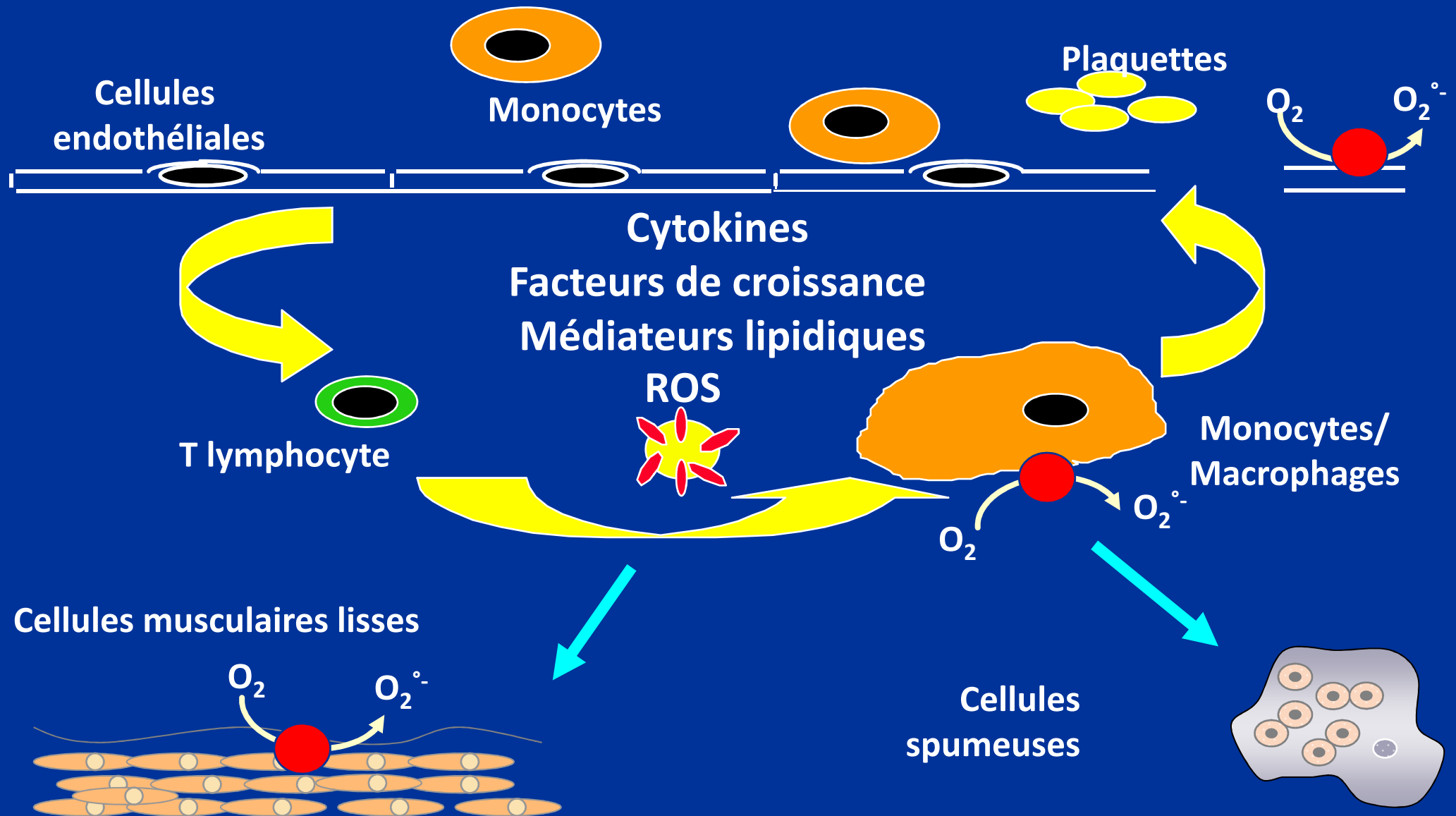
**Au niveau
vasculaire....**



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

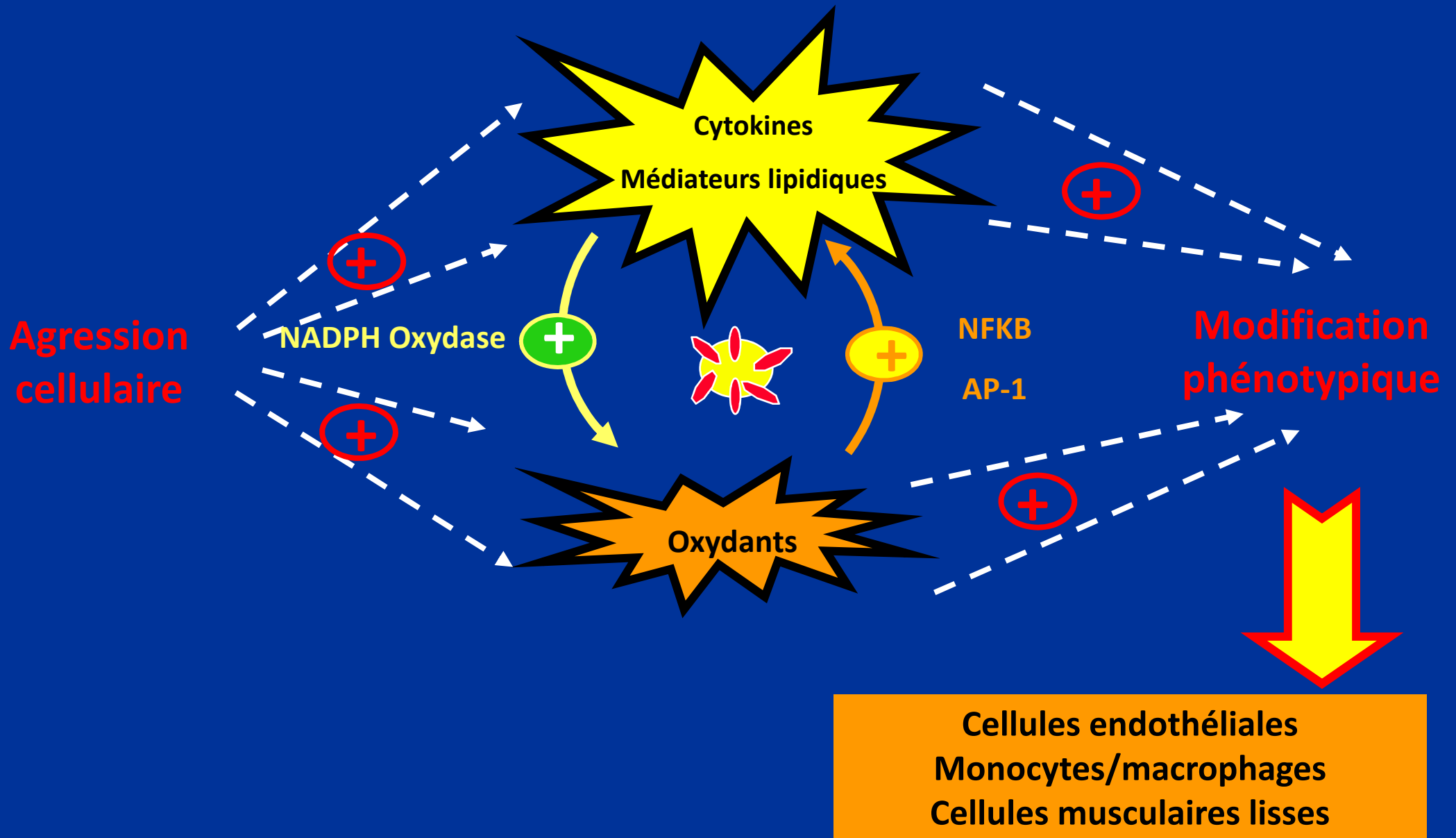


Le stress oxydant : une composante de l'inflammation sous-endothéliale



Stress oxydant et Inflammation au niveau vasculaire:

Boucles d'amplification



Transdifférenciation cellulaire

Cellules
endothéliales



Vasorelaxation
Antiagrégant – biocompatible

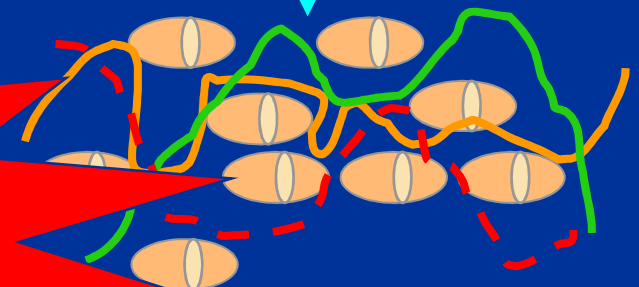
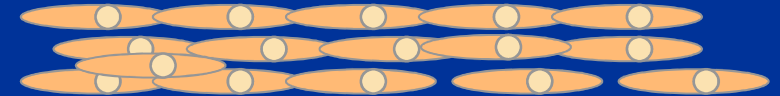


Dysfonction endothéliale :
Vasoconstriction
Adhérence
Prothrombotique

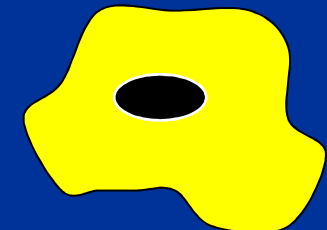
Monocytes/
Macrophages



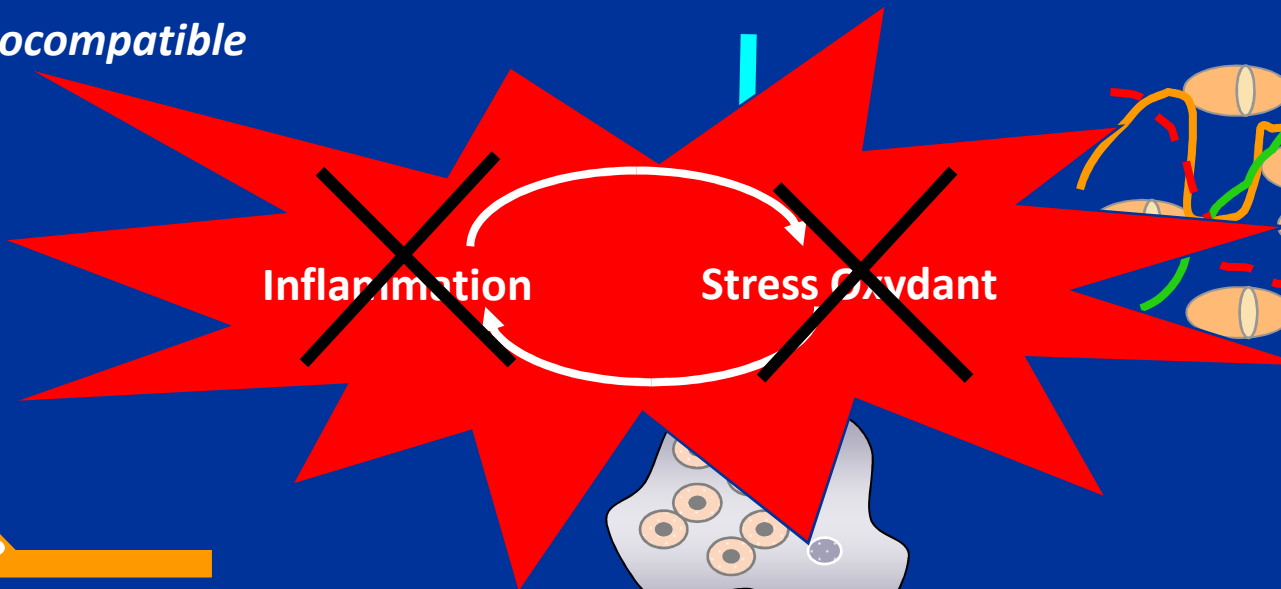
Cellules musculaires lisses
Contractiles



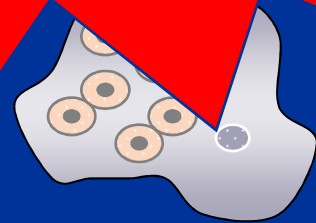
Sécrétoires



Ostéoblastiques



Cellules
spumeuses

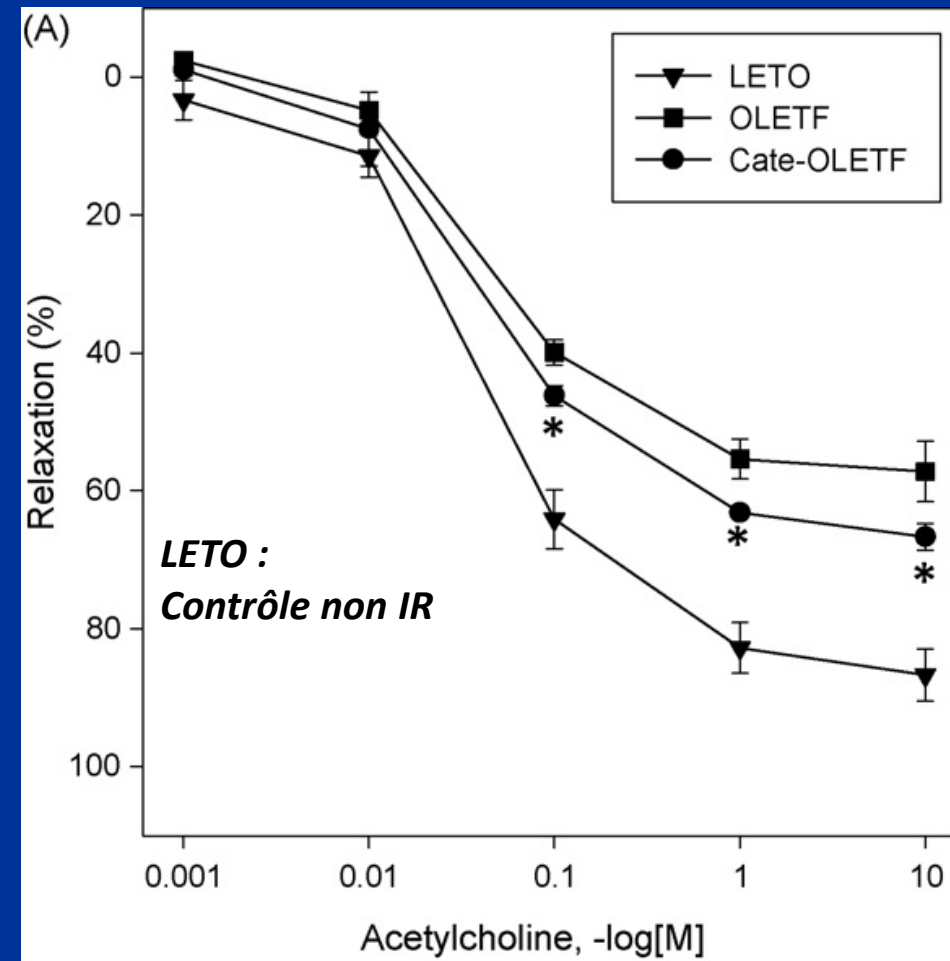
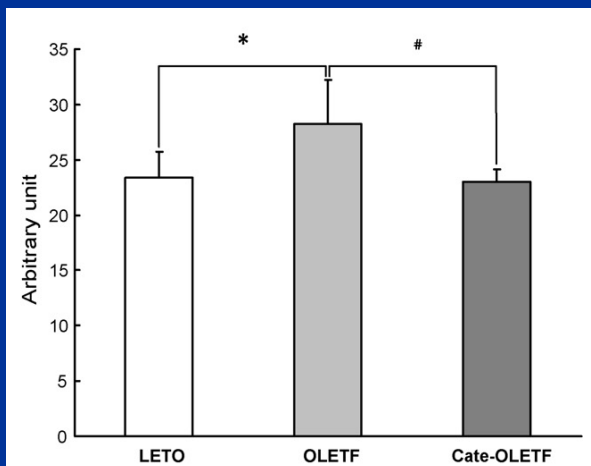
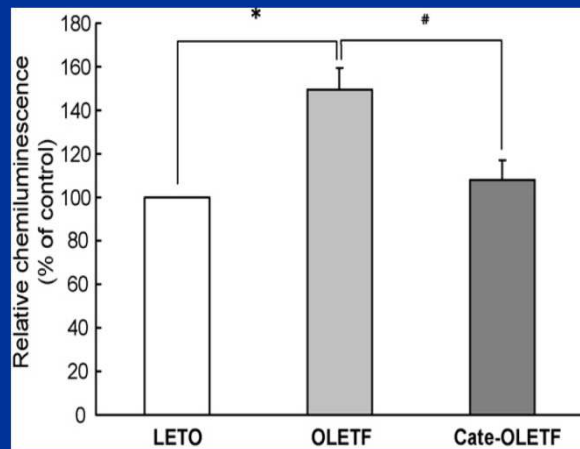


La catechine prévient la dysfonction endothéliale chez des rats insulino-résistants

30 mg/kg/j pd 12 semaines

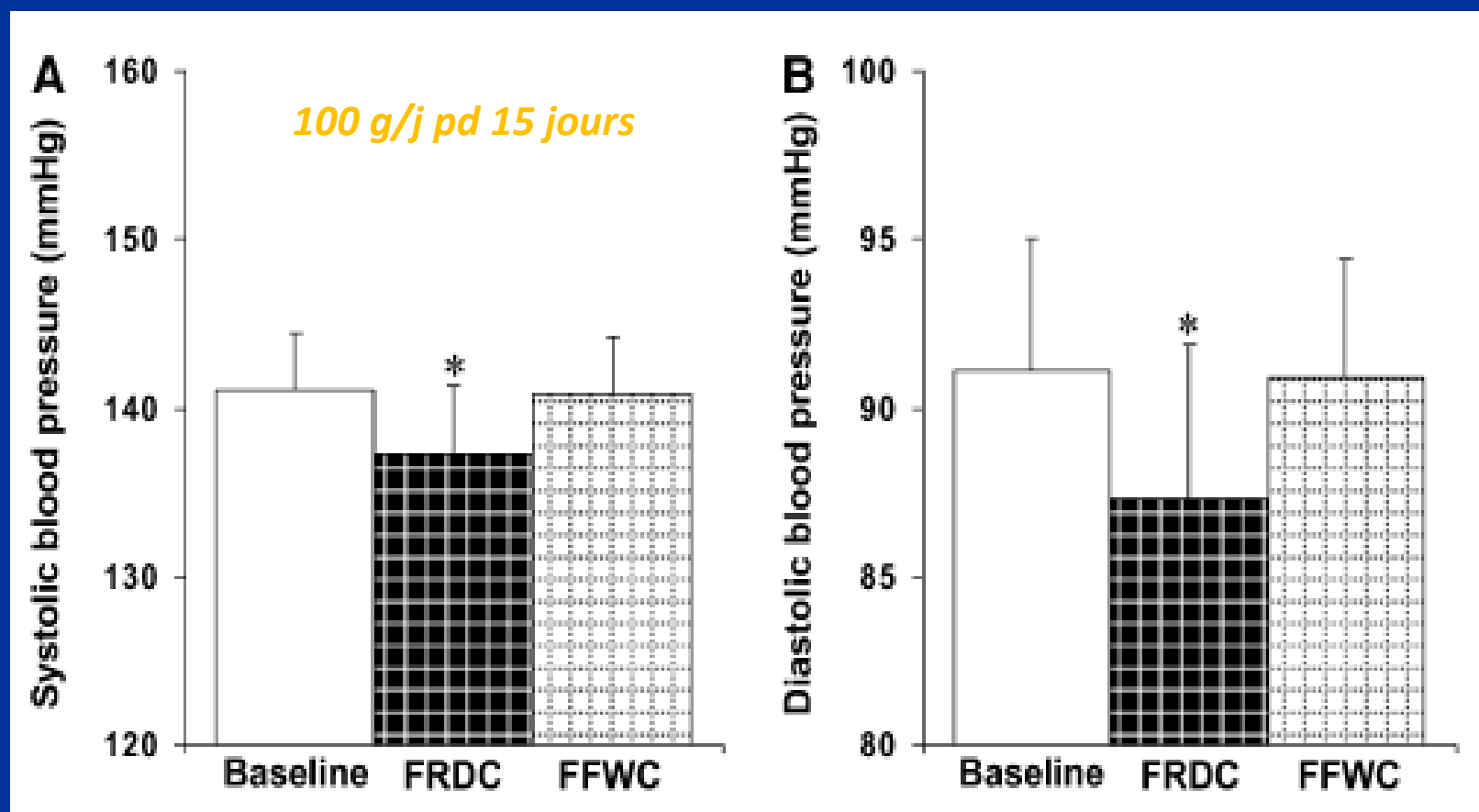
Relaxation à l'acétylcholine

Production d'anion superoxyde



(Ihm SH et al., Atherosclerosis 2009)

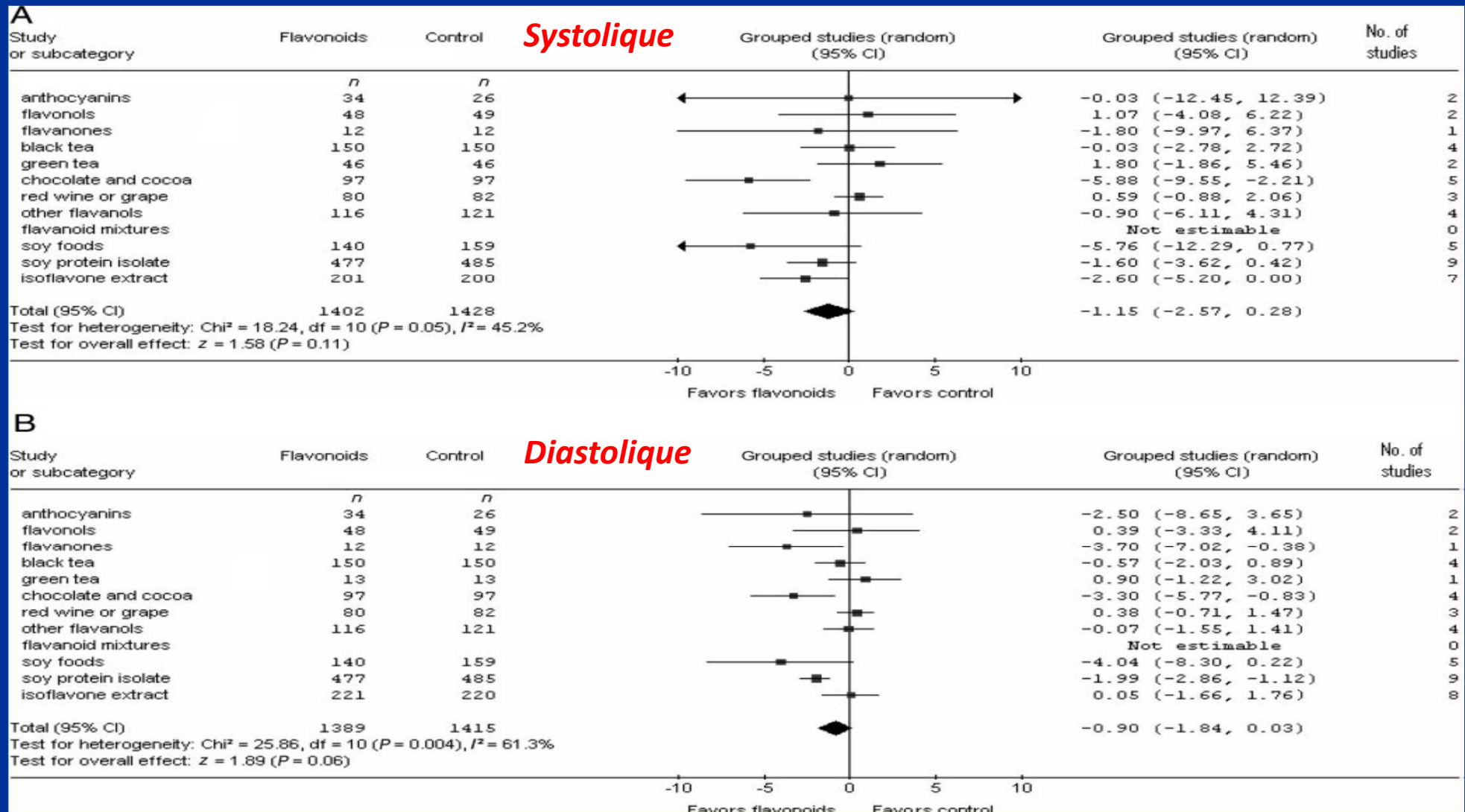
Les polyphénols du chocolat ont un effet bénéfique sur la pression artérielle chez des sujets hypertendus insulino-résistants



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

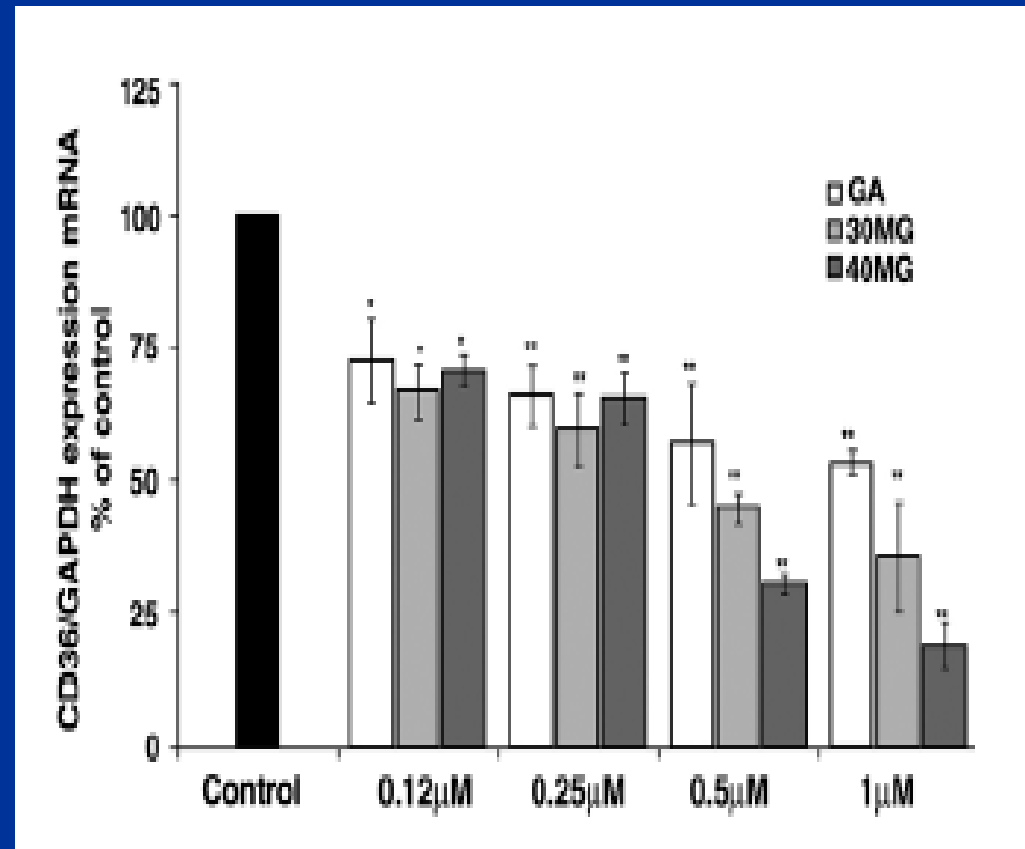
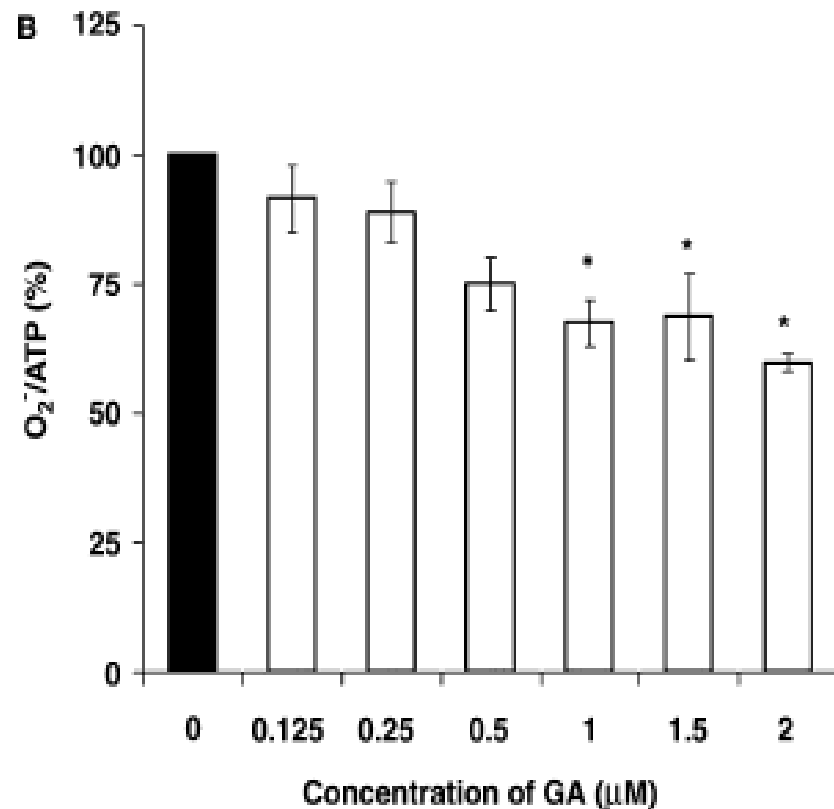
(Grassi D. et al., J. Nutr. 2008)

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



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

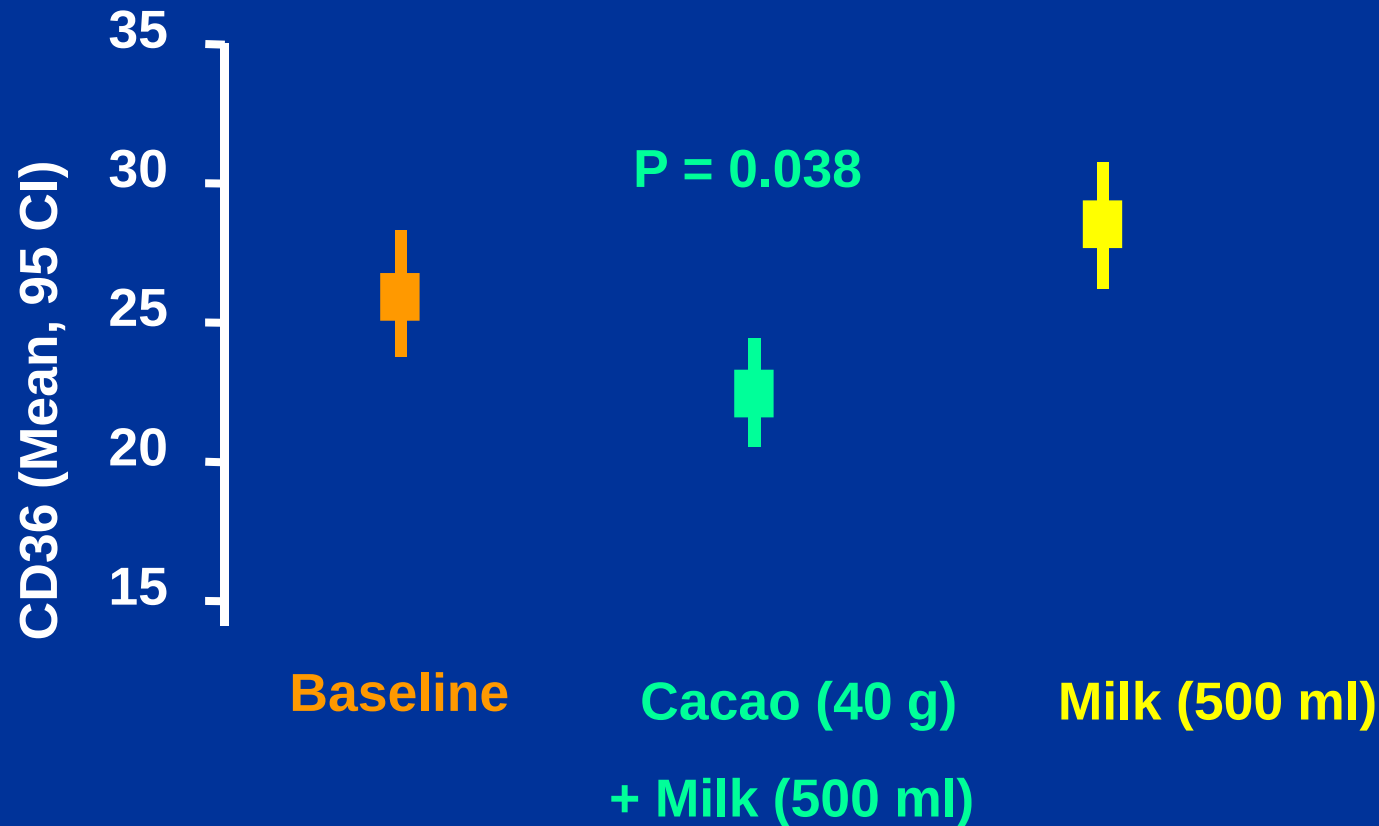
L'acide gallique prévient l'activation de la NADPH oxydase et l'expression du CD 36 (modèle cellulaire monocyttaire)



(Oliveira et al., FEBS letters 2004)

Polyphénols et expression du CD 36 : Modulation clinique

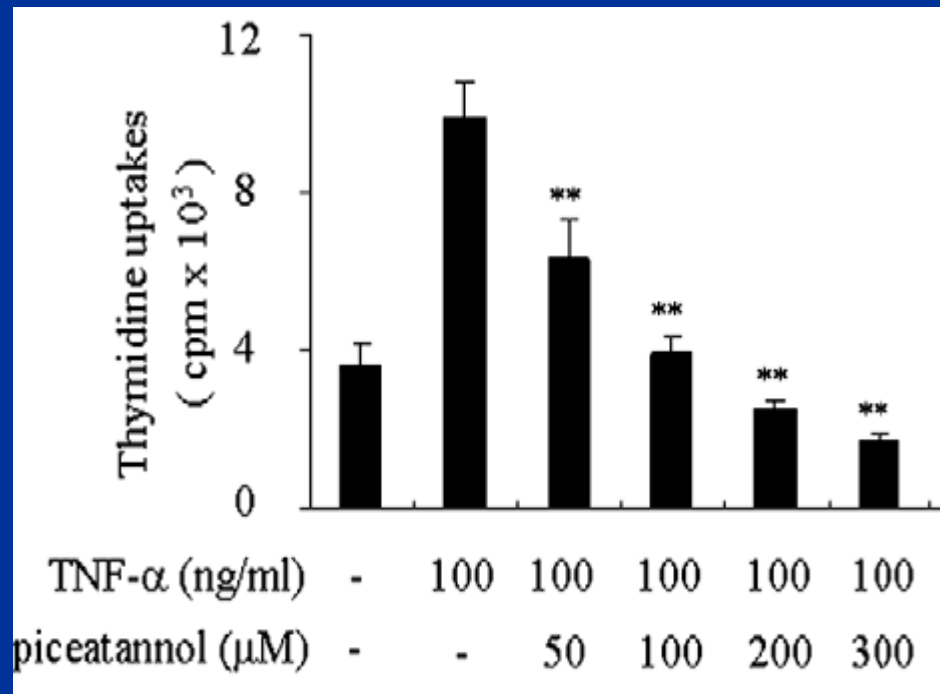
42 sujets présentant un ou +sieurs facteurs de risque CV – 4 semaines



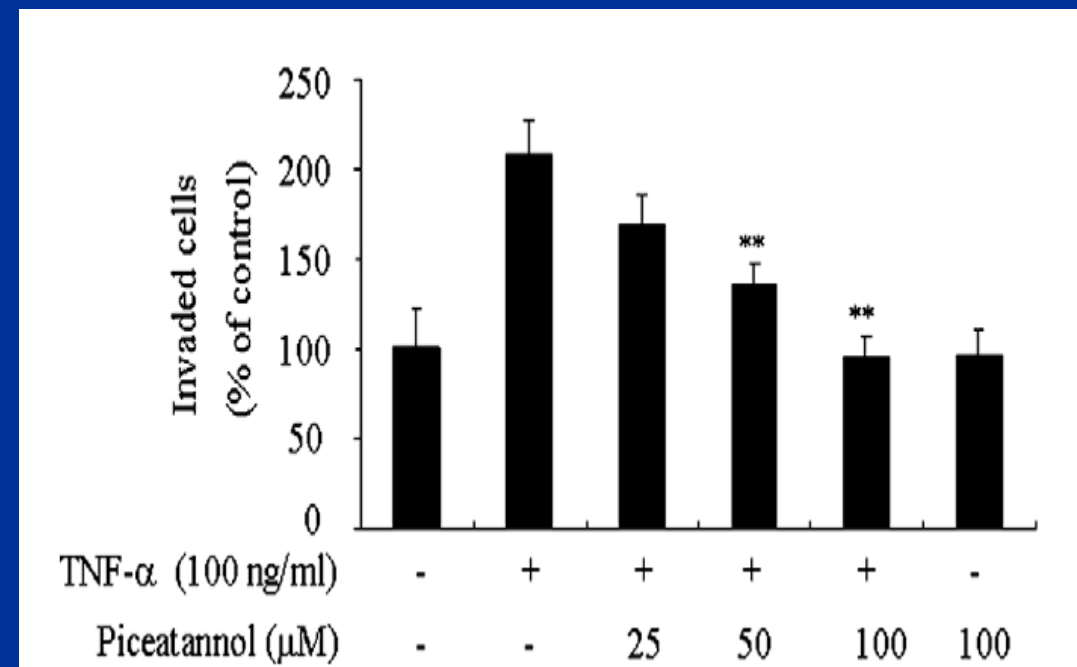
(Monagas M et al., Am J Clin Nutr 2009)

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

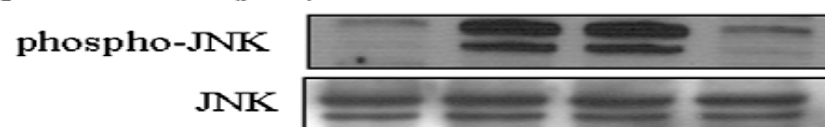
Prolifération (synthèse d'ADN)



Invasion et migration

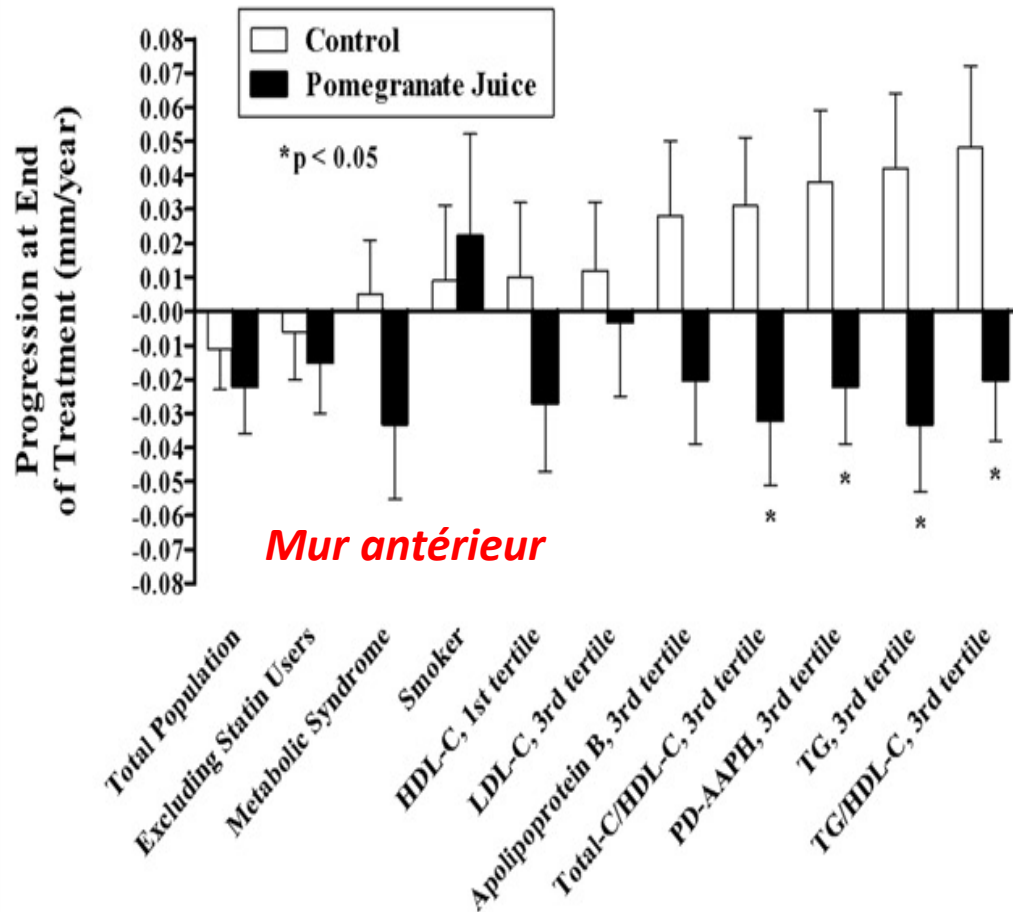


TNF-α (ng/ml)	-	100	100	100
piceatannol (μM)	-	-	50	100

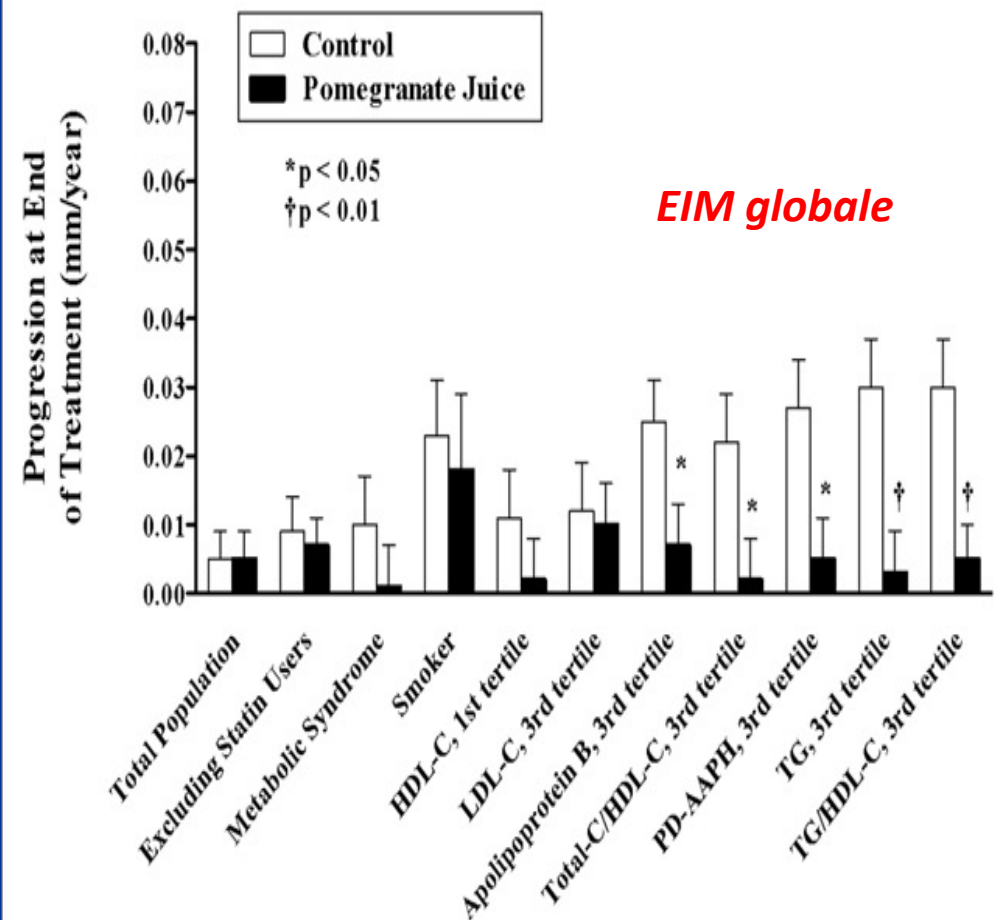


Réduction de l'épaisseur intima média (polyphénols de grenade)

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

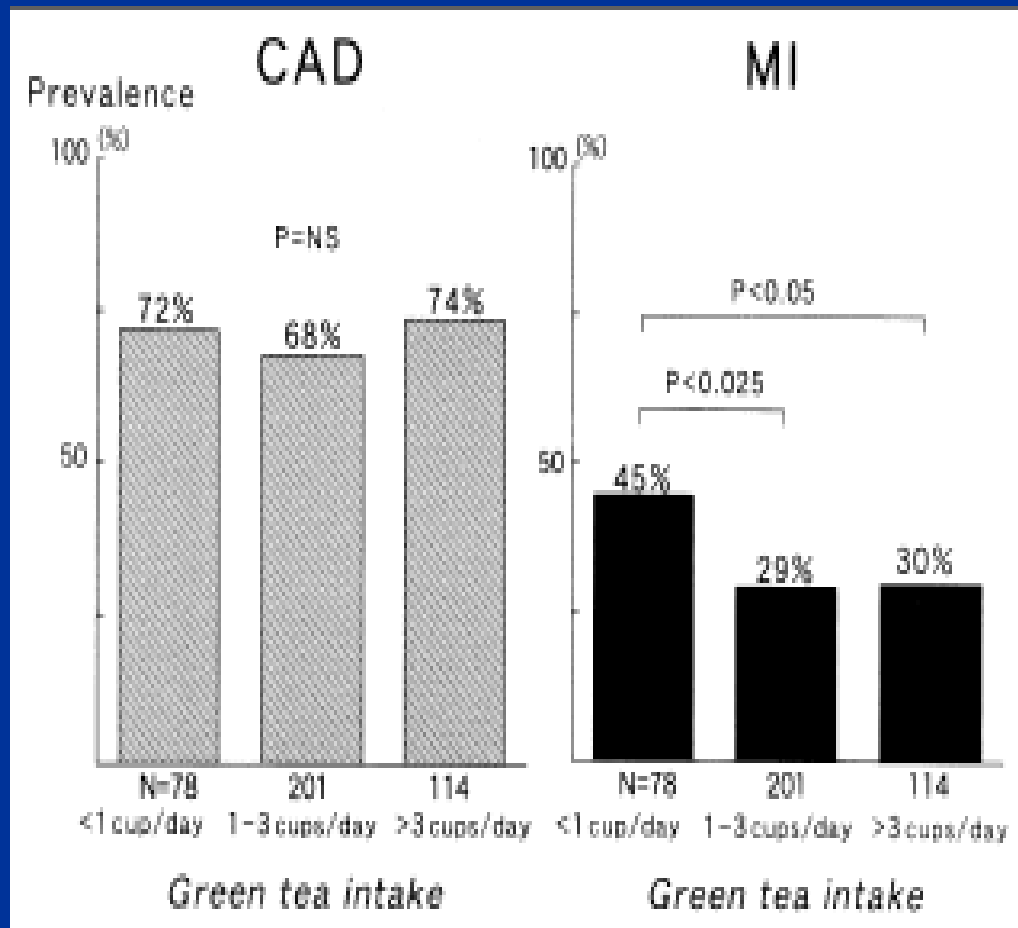


Réduction dans sous groupes de patients
dont progression EIM est rapide:
HDL bas, lipoprot riches en TG, et SO élevé



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

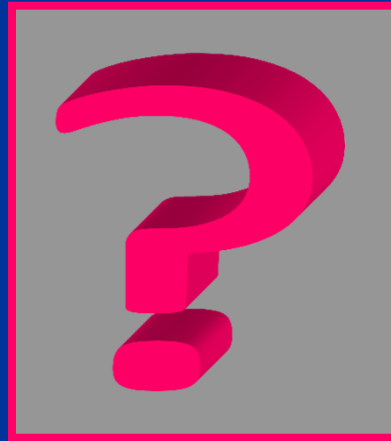
→ Réduction du risque de mortalité après IDM

	Usual Weekly Tea Consumption (1 yr before MI)			P (trend)
	None	<14 Cups	≥14 Cups	
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 :

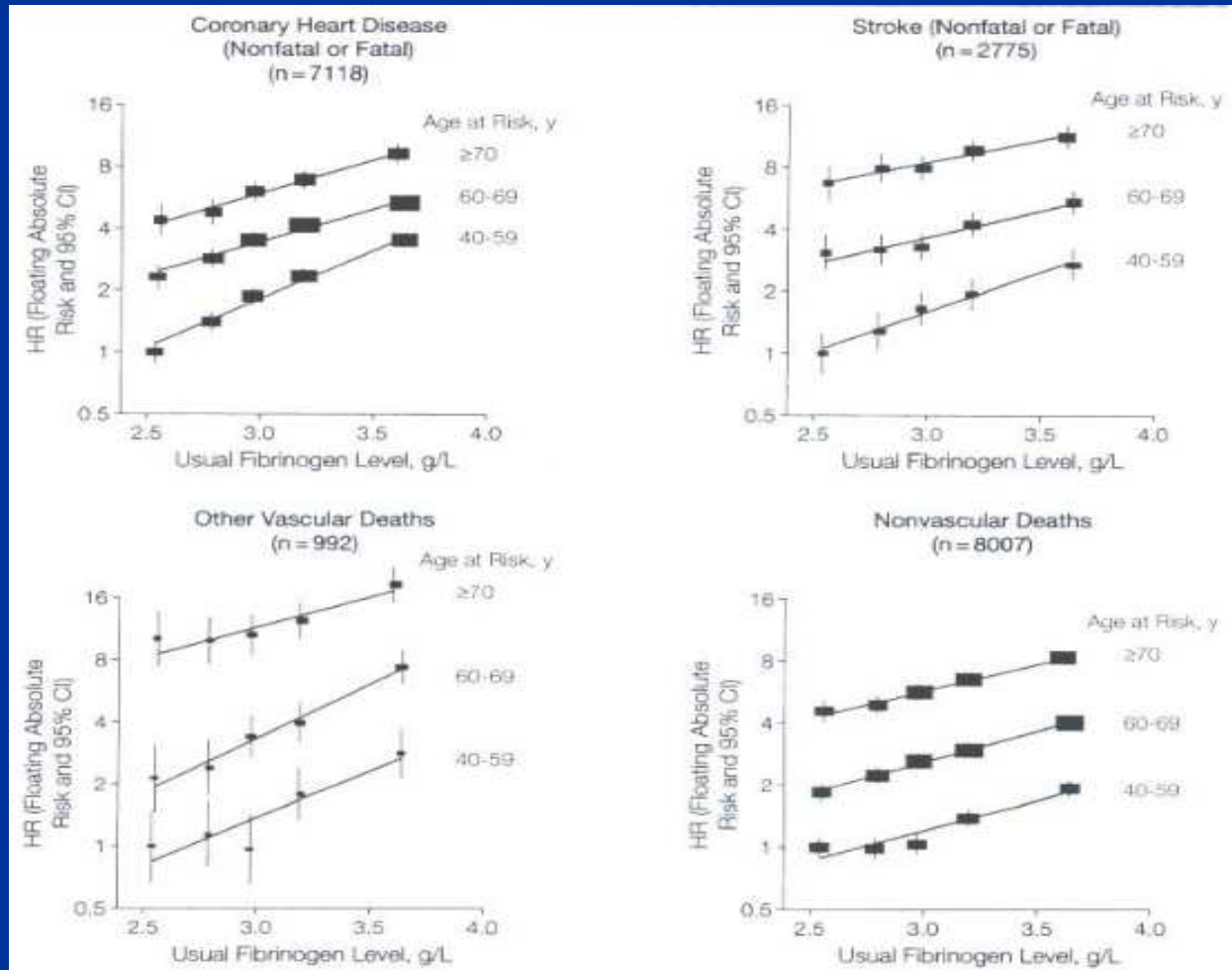
Marqueurs (répartition tertile : haut vs bas)	RR (intervalle de confiance 95%)
Fibrinogène	1,8 (1,6 – 2)
CRP	1,7 (1,4 – 2,1)
Albumine	1,5 (1,3 – 1,7)
Compte Leucocytaire	1,4 (1,3 – 1,5)

Association modérée mais 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)

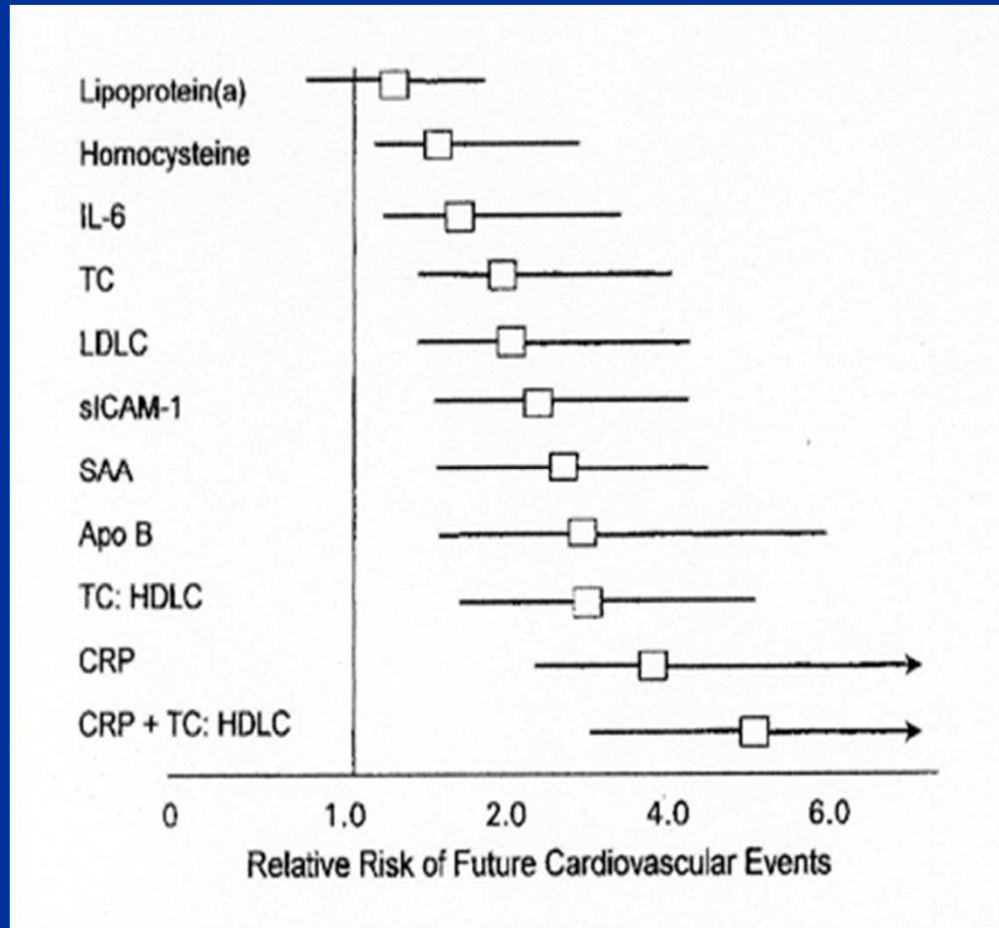
Marqueurs systémiques de l'inflammation et facteurs de risque classiques

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

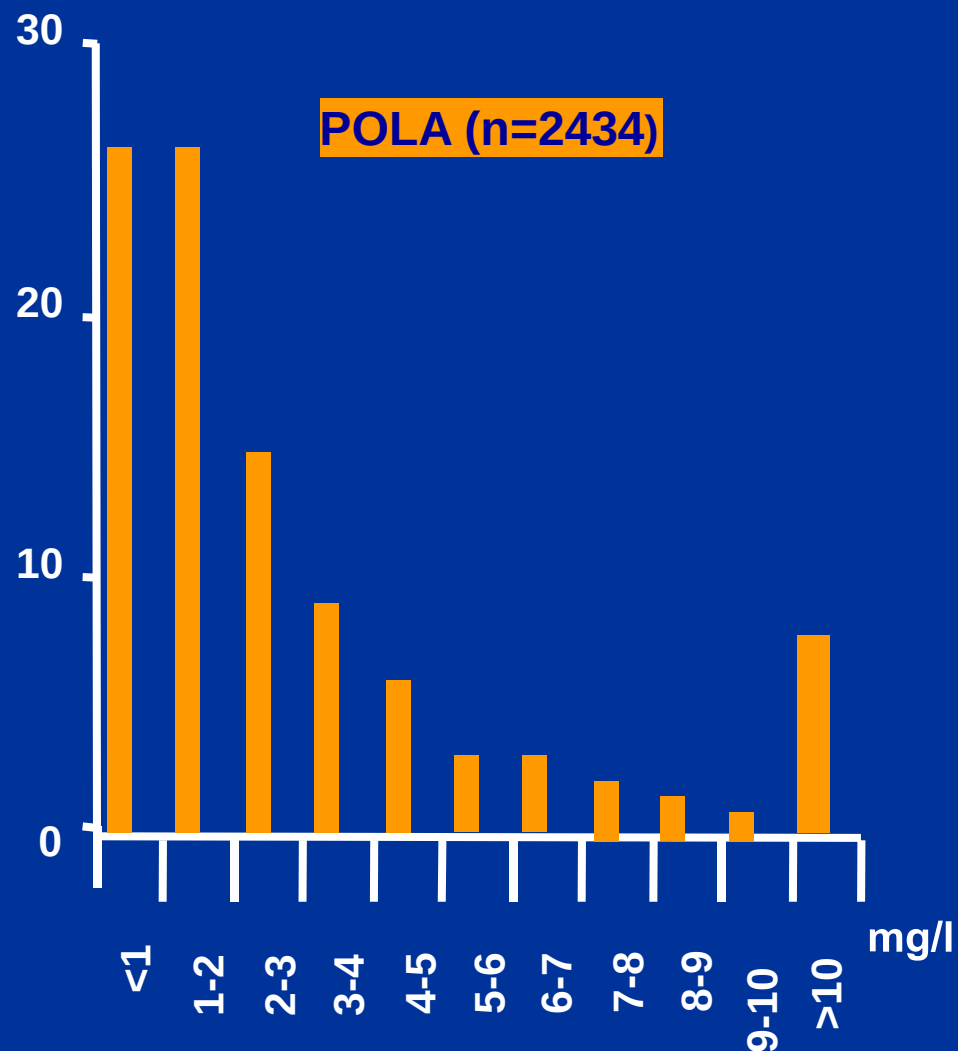
CRP et autres facteurs de risque biologiques



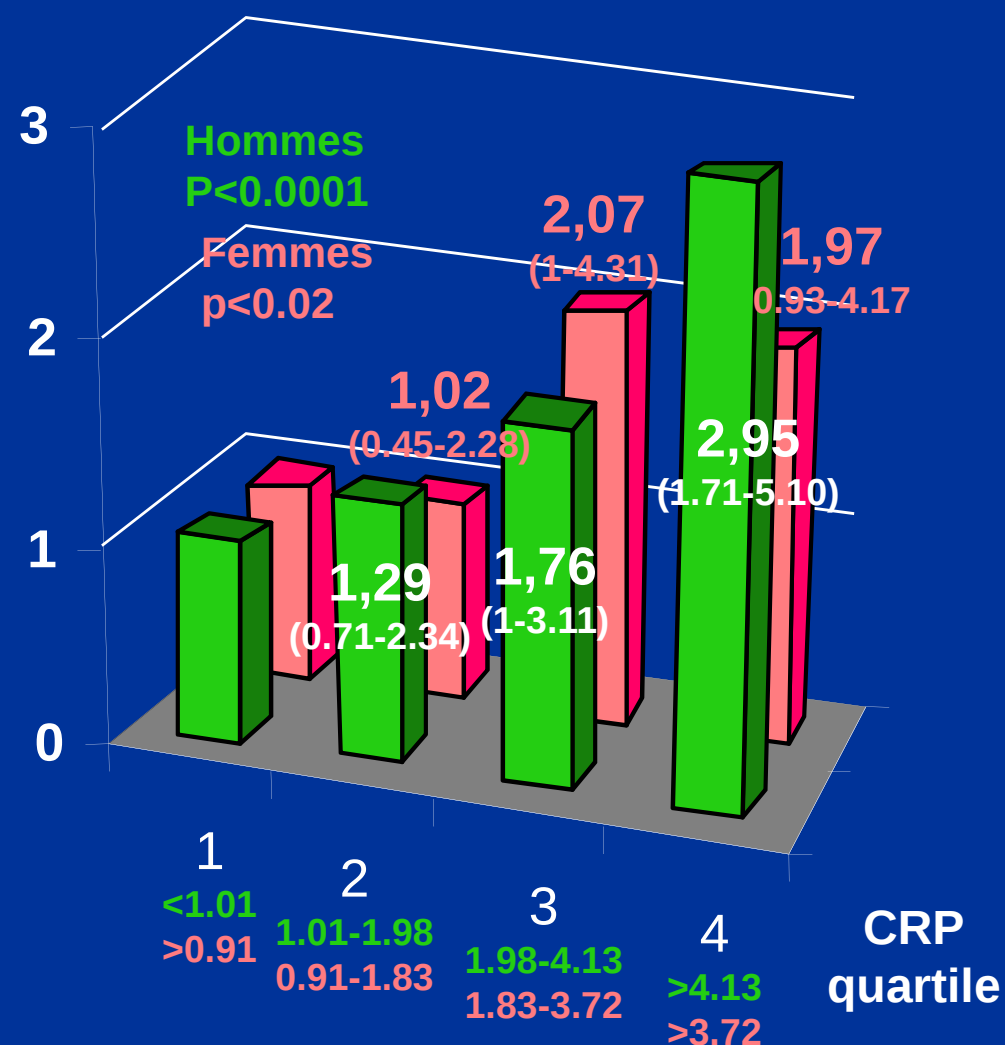
Blake and Ridker, Circ. Res., 2001

CRP : un facteur de risque dans l'étude POLA

% Patients

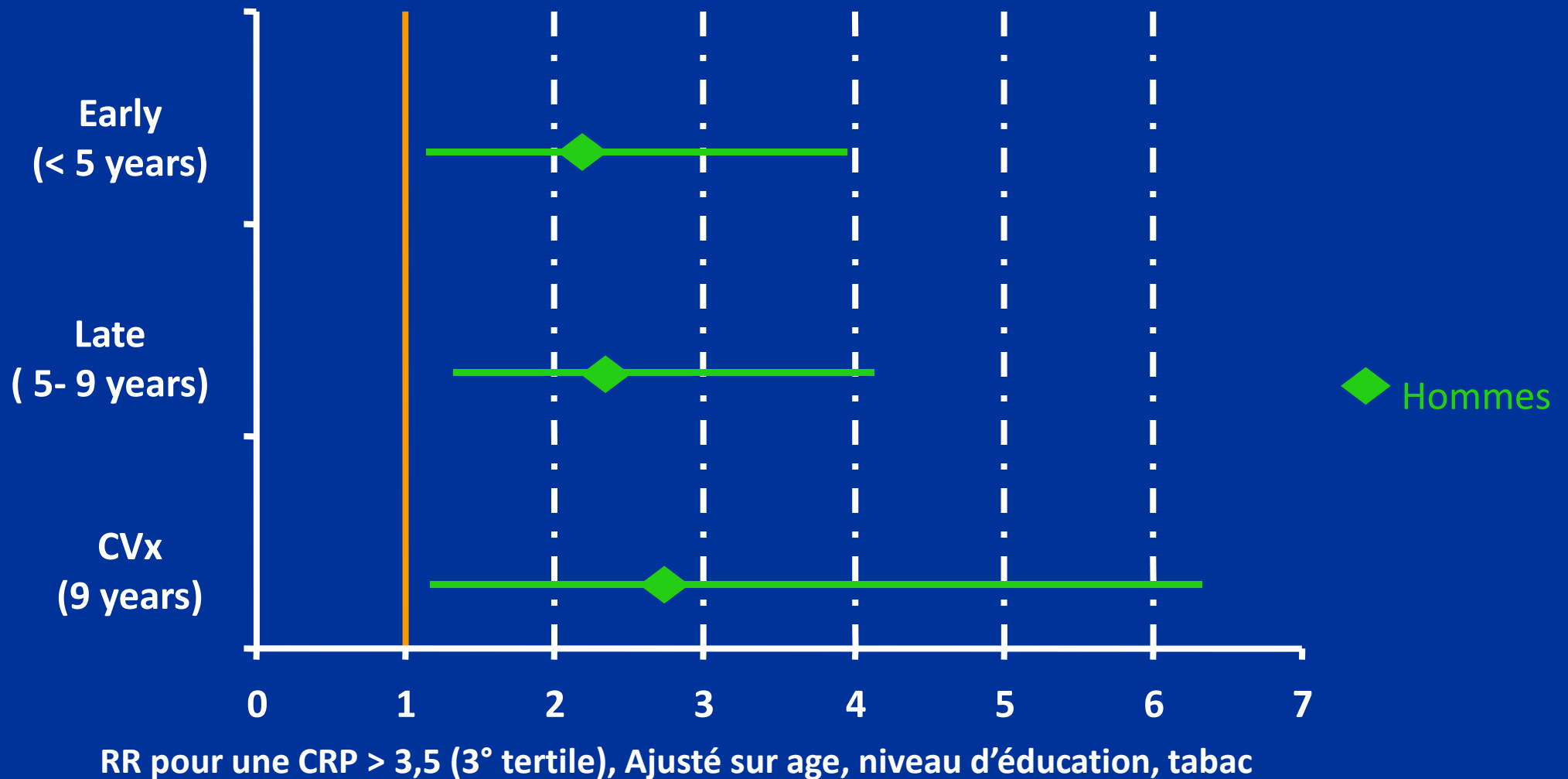


OR Mal. CVx (analyse multivariée)



Dupuy et al., Gerontology 2005

CRP : un facteur de mortalité dans POLA



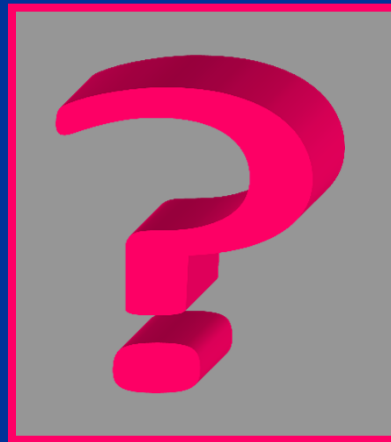
Carriere I., Dupuy A et al. J Am Geriatr Soc, 2008

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)

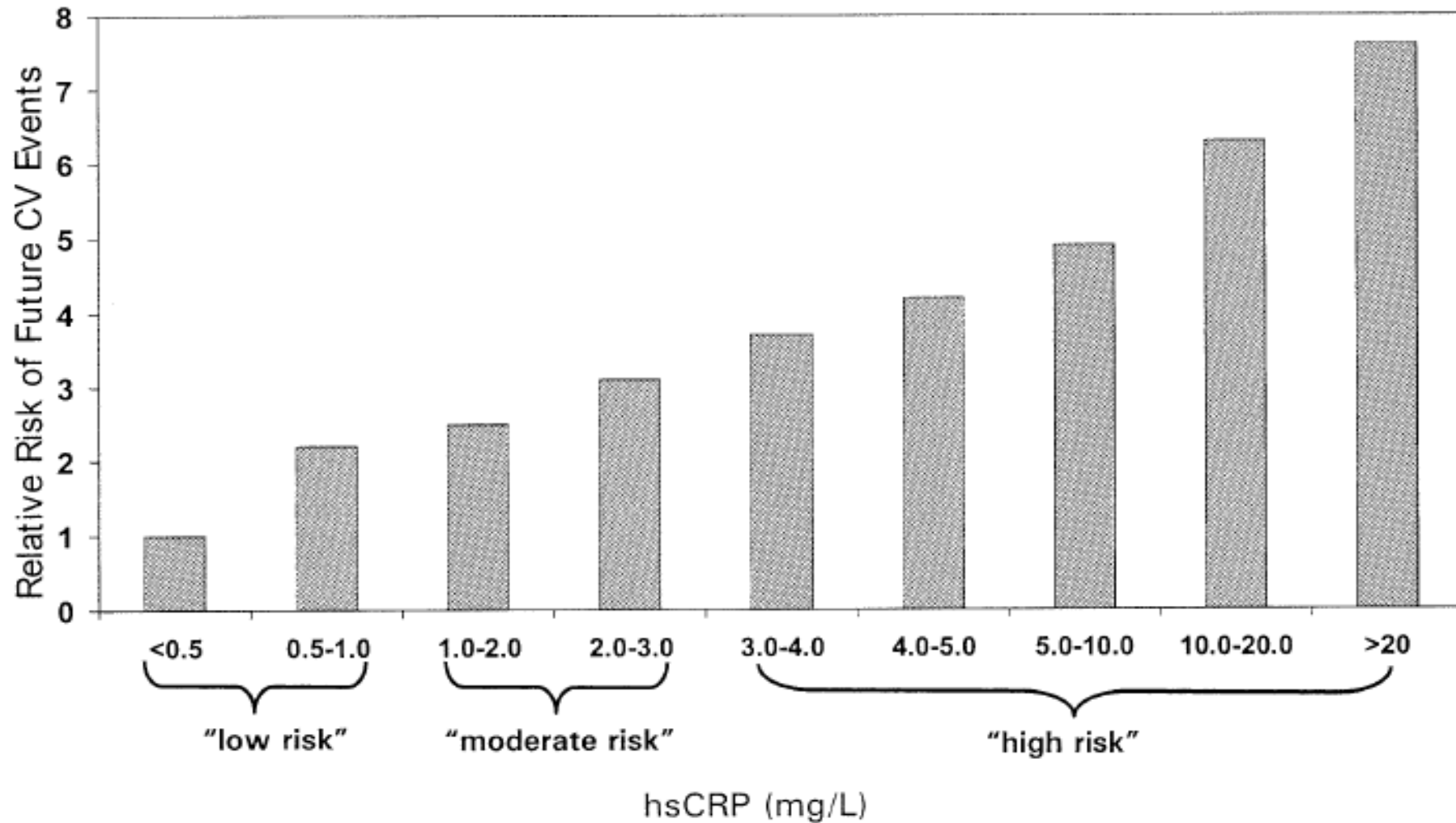
CV < 10% à 1mg/l

2) Variabilité intra-individuelle:

3) Variabilité inter-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 :

Élévation 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., NEJM 2004

3) Race :

Peu de données

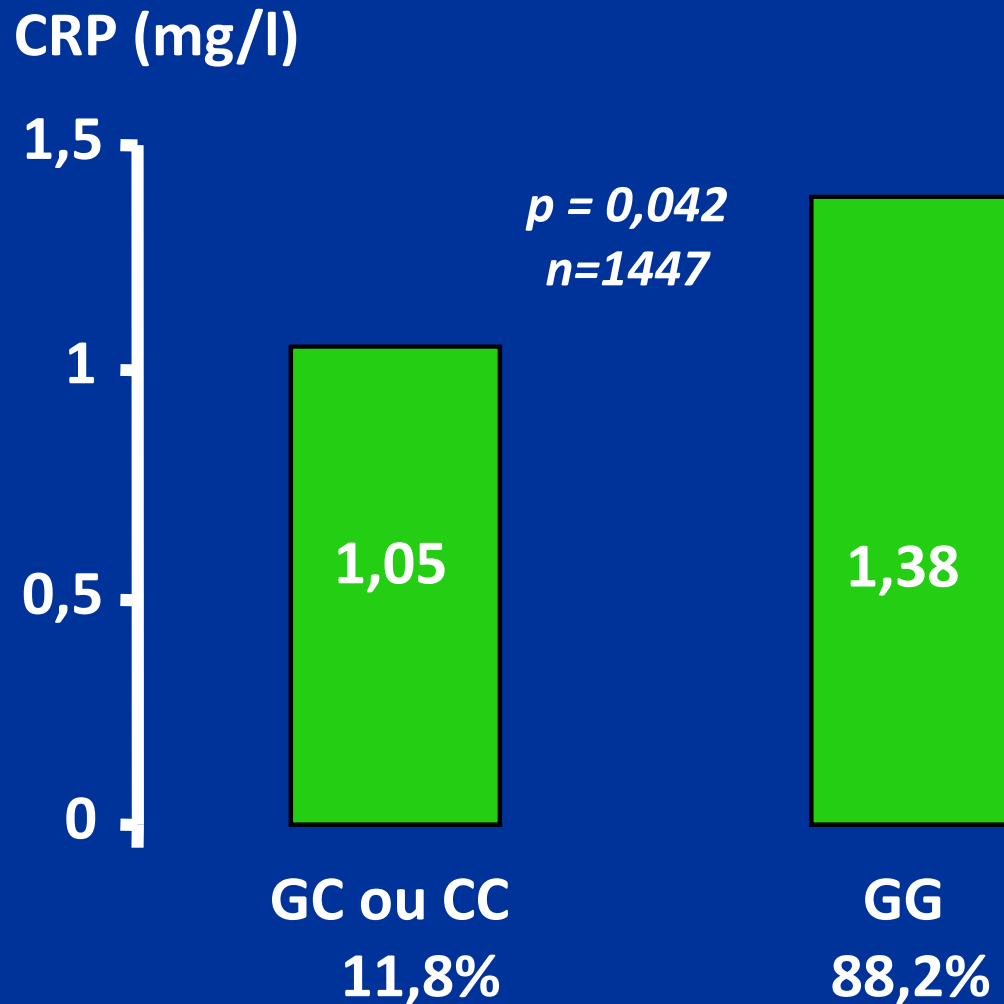
4) Facteurs exogènes :

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

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

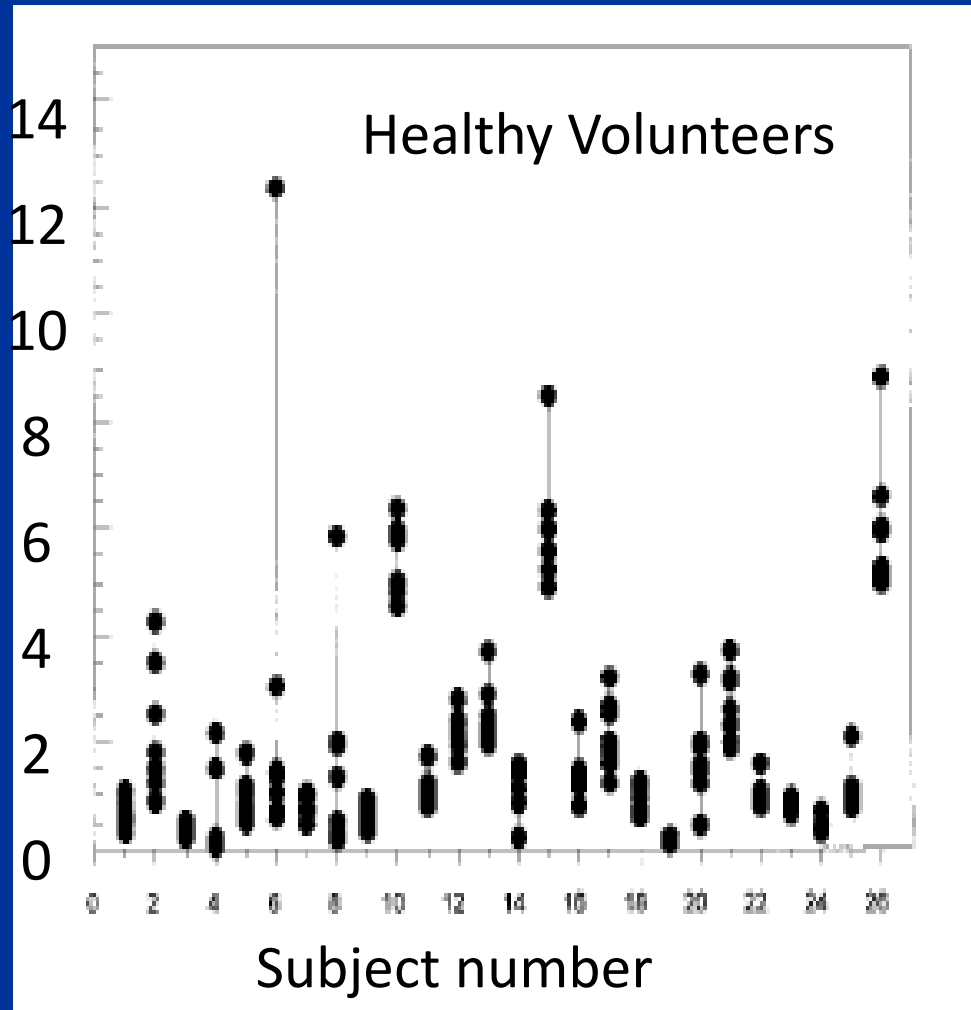
5) Facteurs génétiques ?

Le polymorphisme de la CRP : Une réalité clinique ?

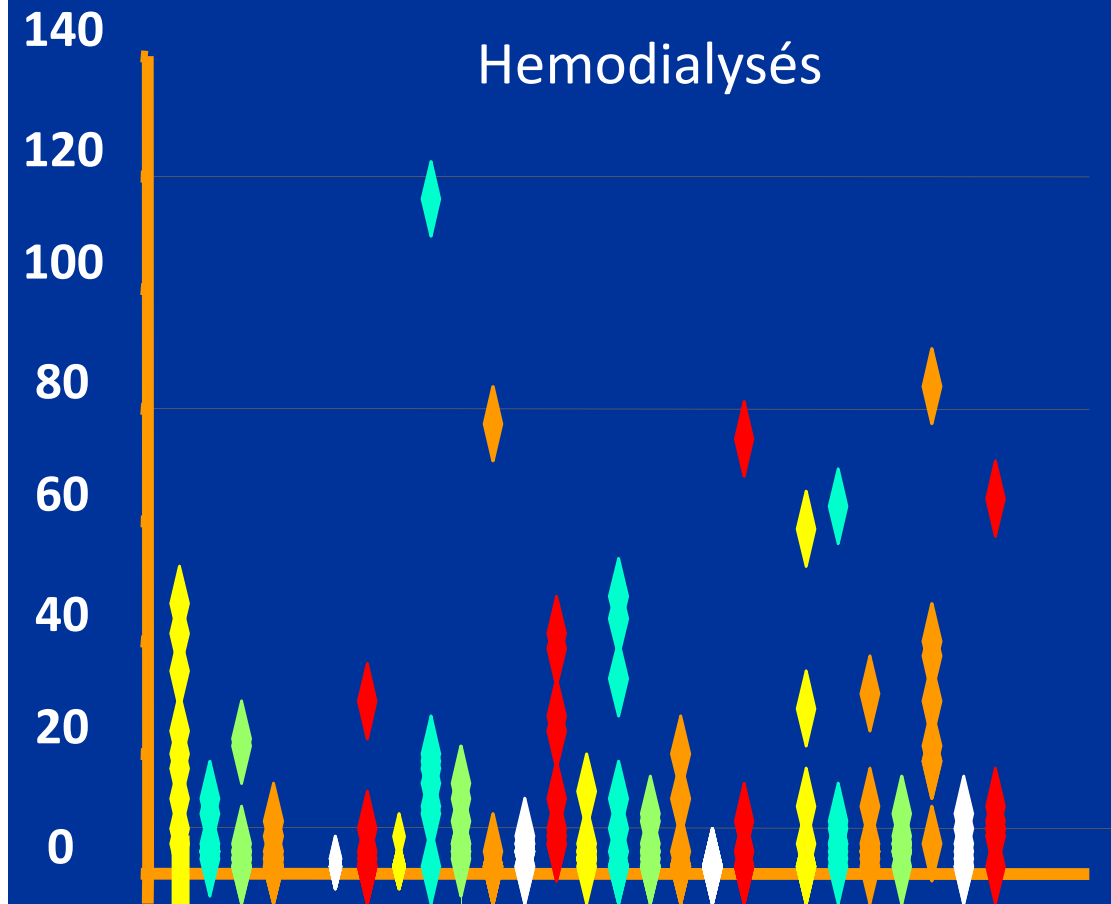


Zee and Ridker, Atherosclerosis, 2002

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 ?

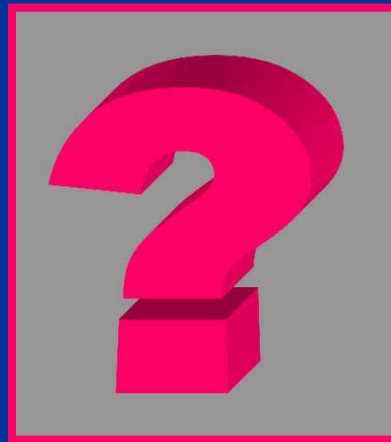
2) Considérer 2 mesures de hs-CRP :

- 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

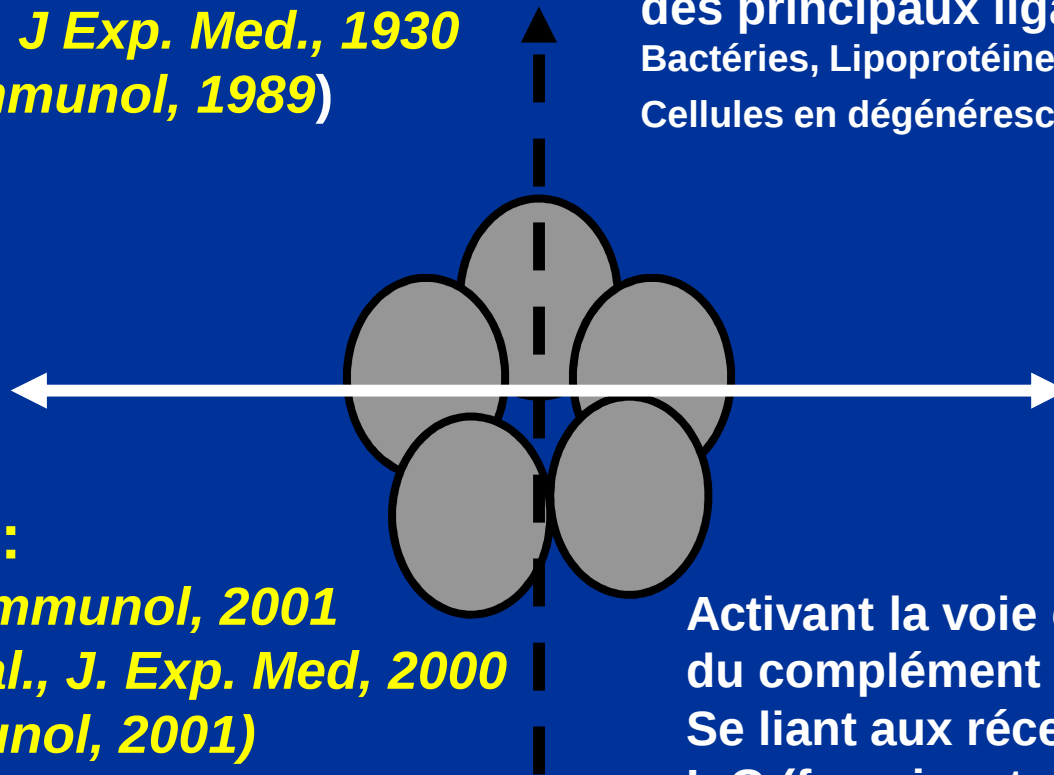
Bactéries, Lipoprotéines,
Cellules en dégénérescence....

Face effectrice :

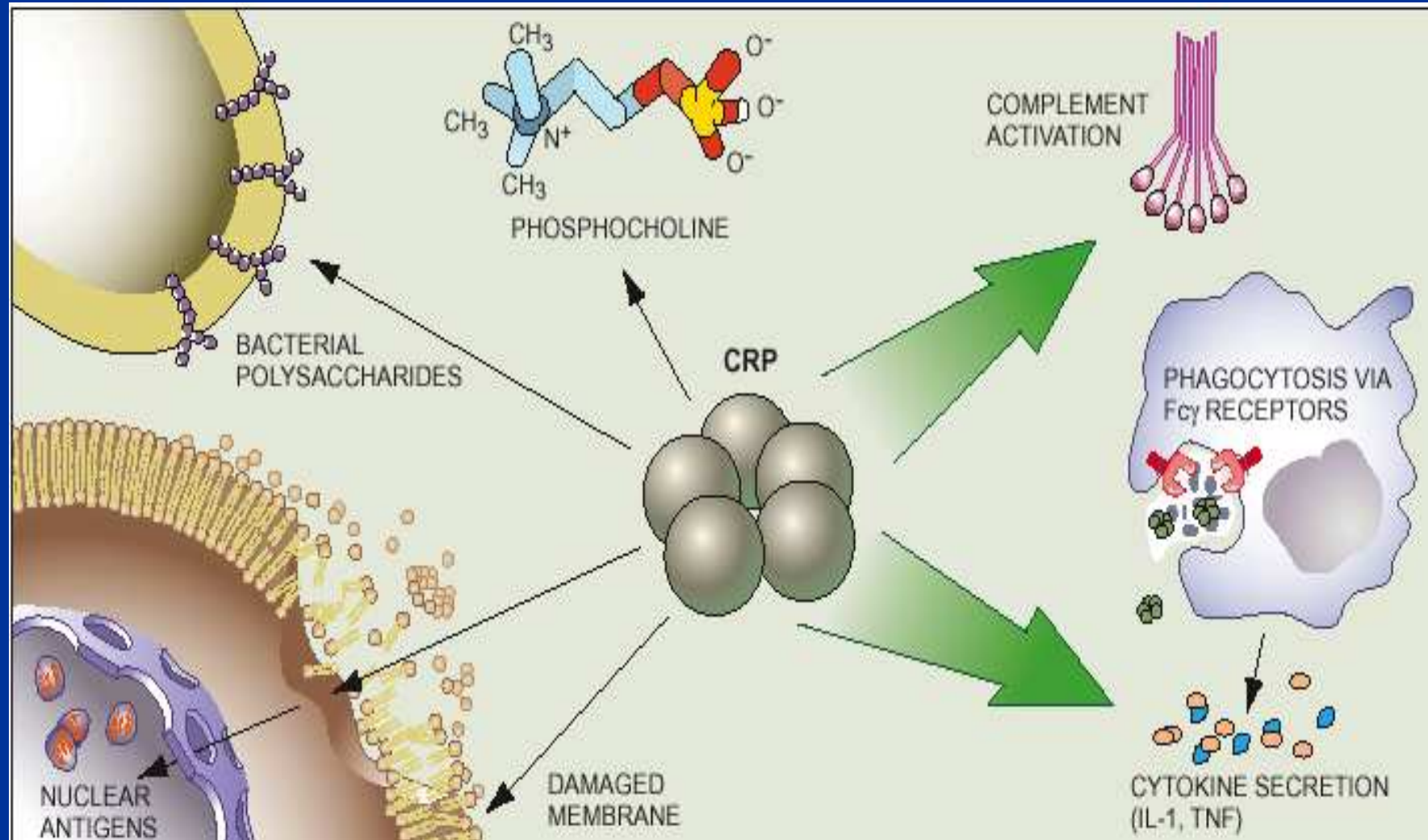
*(Agrawal et al., J Immunol, 2001
Gershov et al., et al., J. Exp. Med, 2000
Mold et al., J Immunol, 2001)*

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:

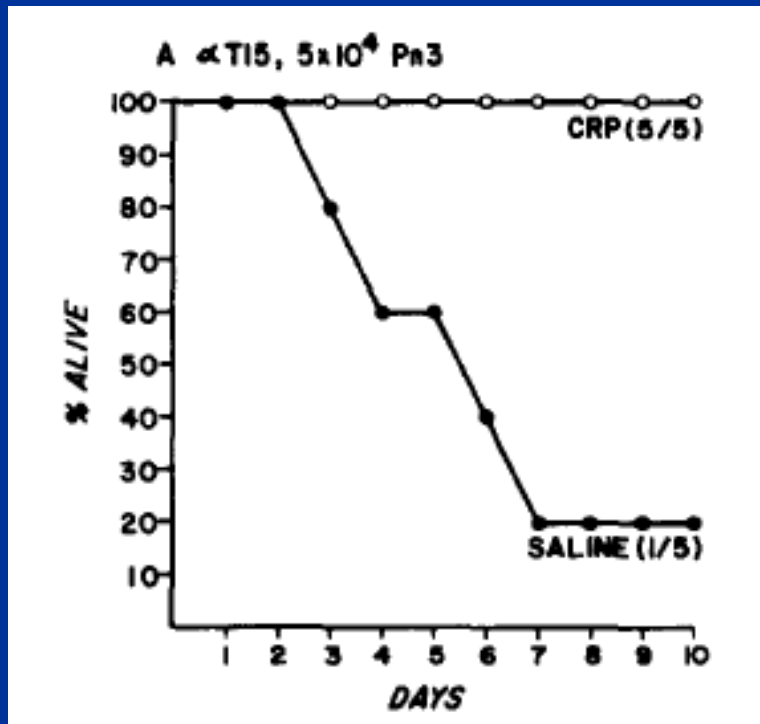
- activation du Cp
- liaison aux récepteurs des IgG



expliquent le fait que la CRP favorise la
clairance des éléments bactériens ou des cellules en
dégénérescence

Rôle protecteur prouvé sur modèles animaux

La CRP : des actions protectrices



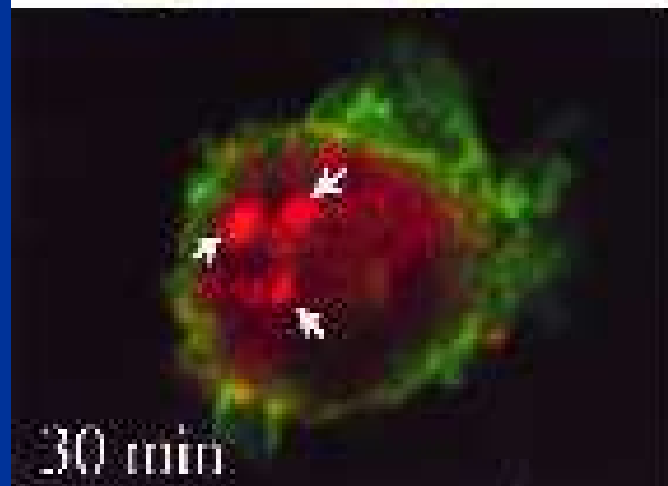
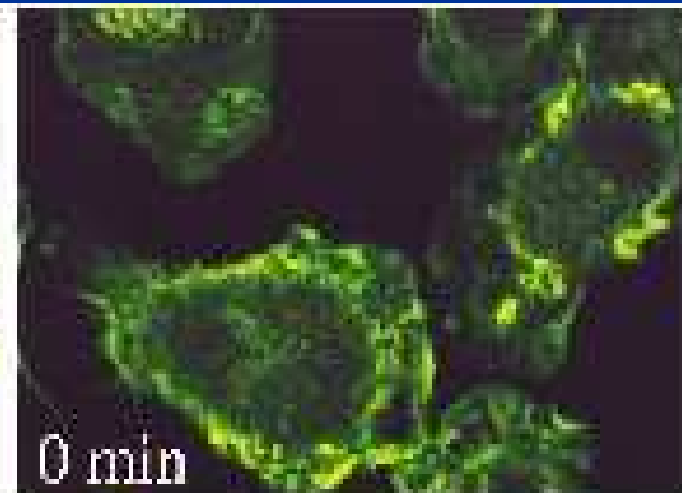
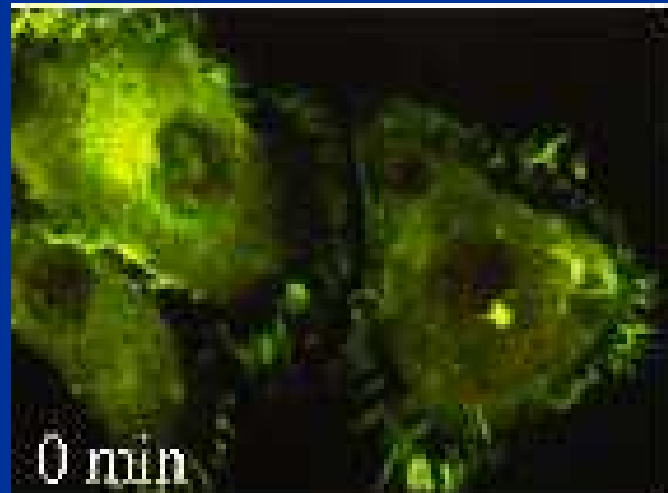
La CRP protège les souris contre l'infection à pneumocoque.

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

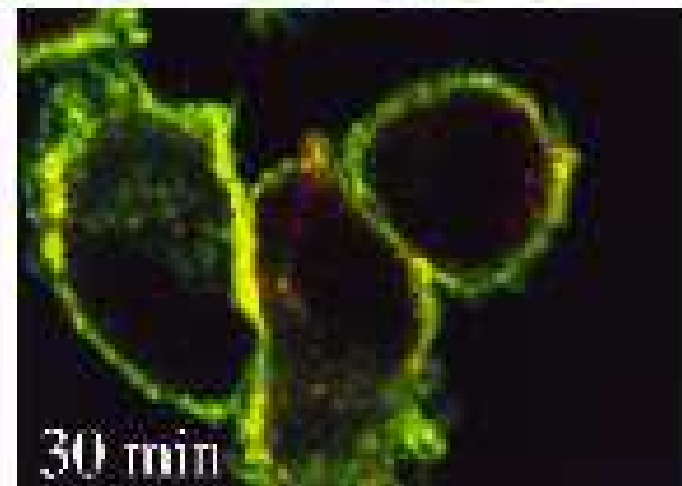
La CRP facilite la capture des LDL

Apo B : rouge
F-actine: vert

*Zwaka et al.,
Circulation,
2001*

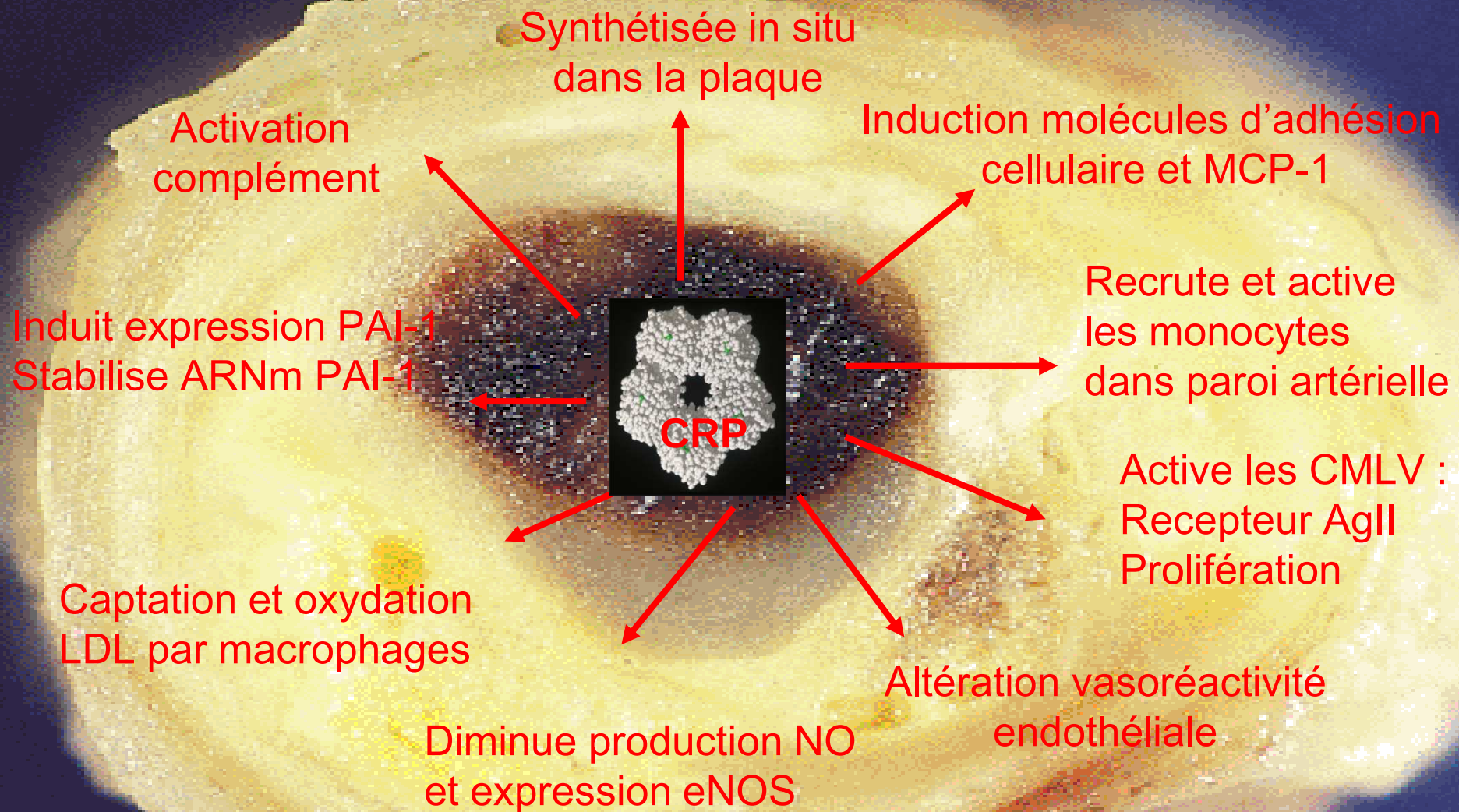


Macrophages + LDL
+ CRP



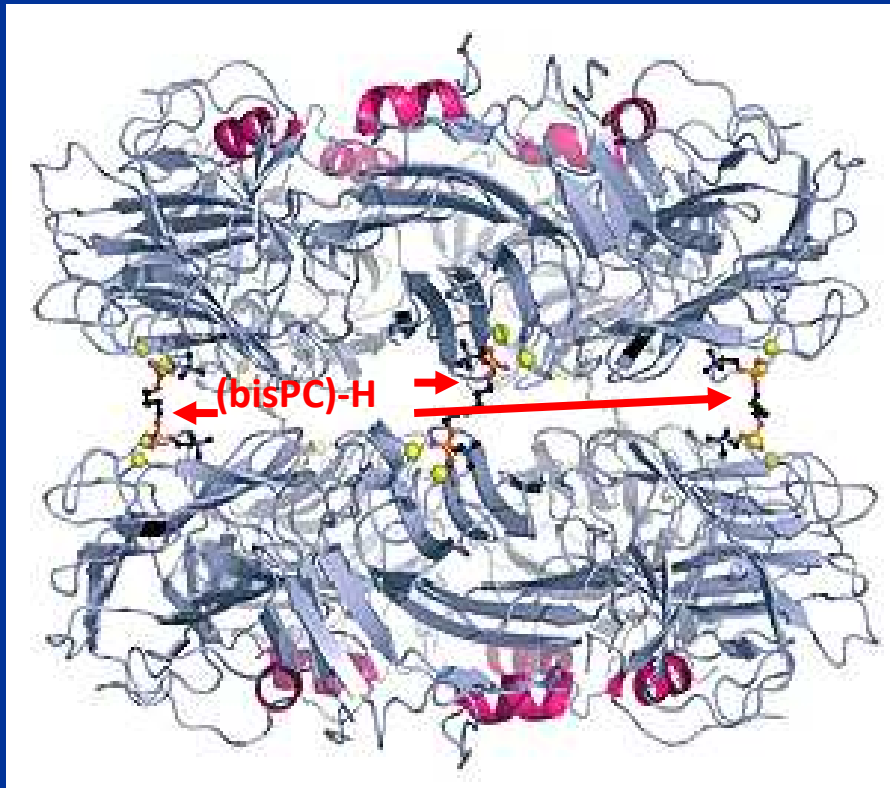
Macrophages + LDL
- CRP

CRP : un acteur potentiel de l'athérogénèse



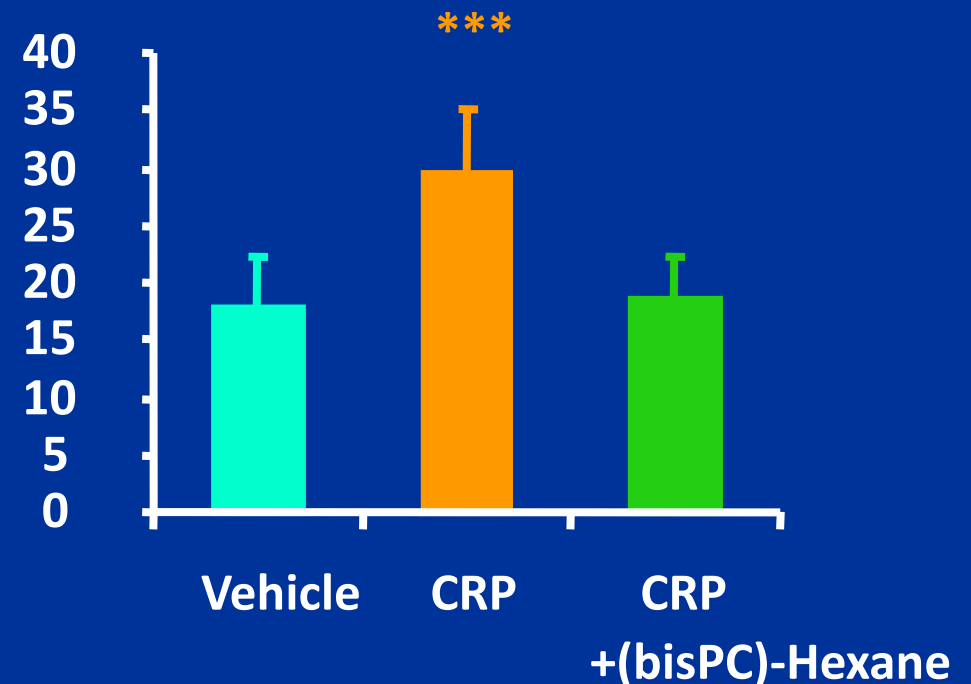
CRP : une cible potentielle de l'athérogénèse

Modèles animaux



Pepys, Nature 2006

% Infarctus size



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

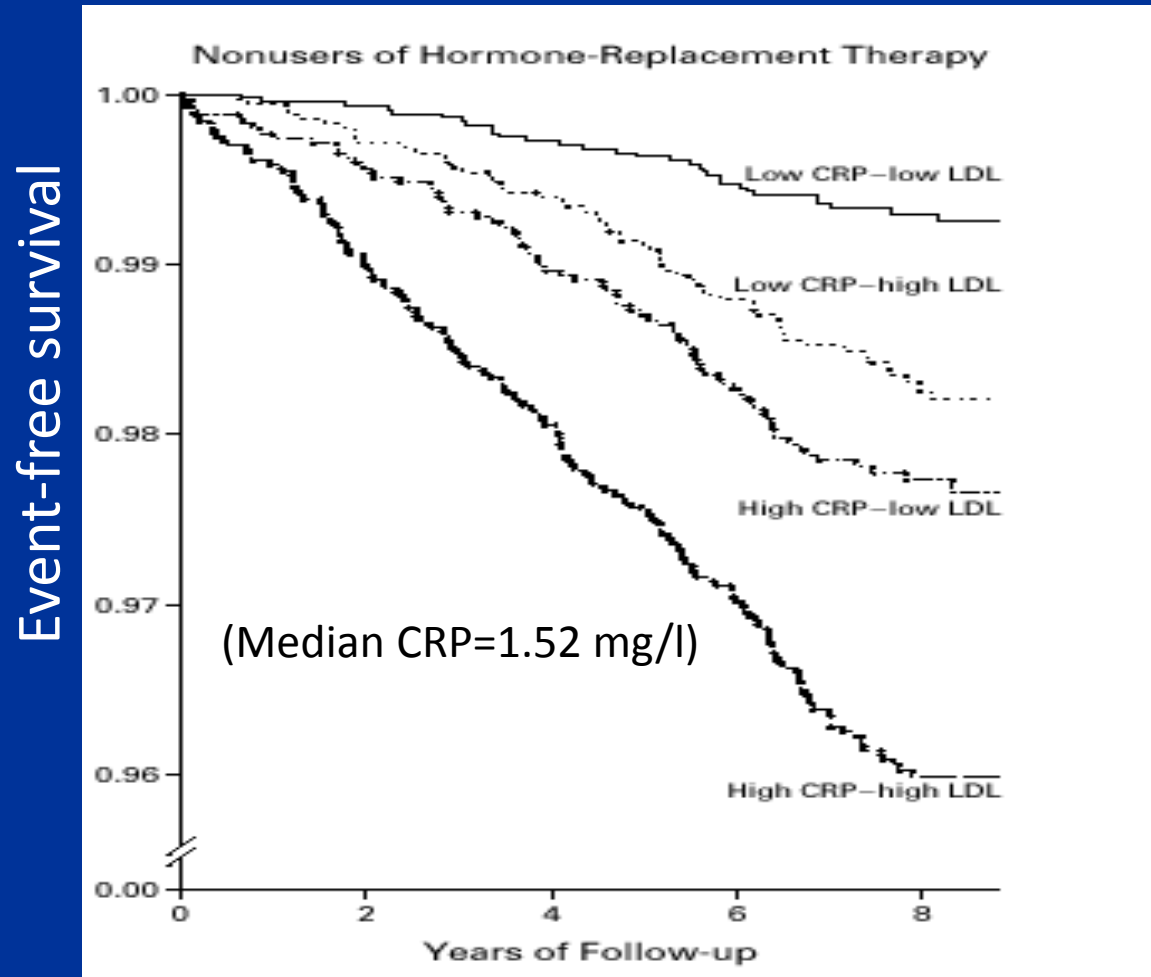
Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

- 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 ?



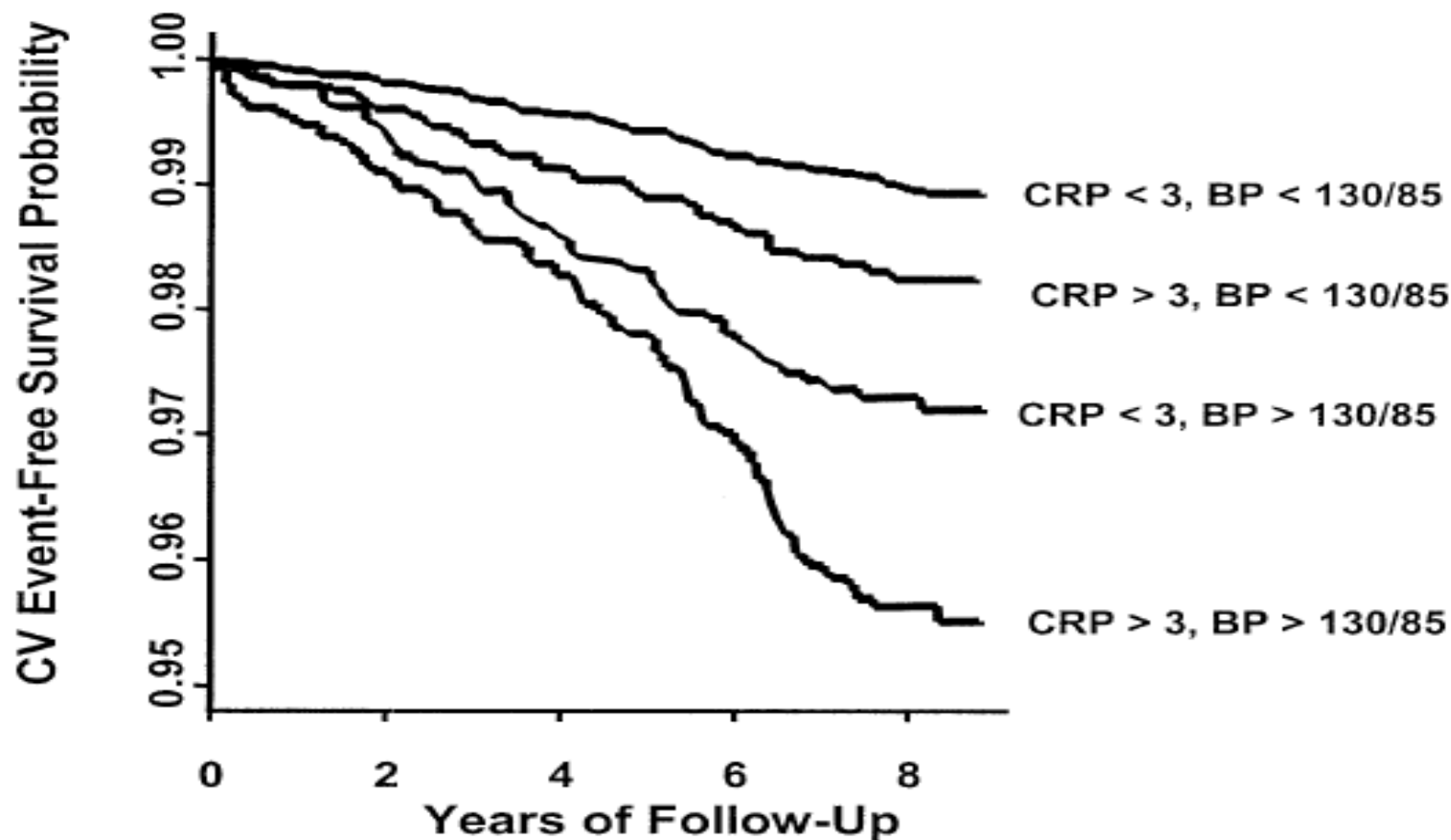
Le taux de CRP modifie la valeur pronostique des LDL

Survenue d'un 1^{er} Evt CV (N=27.939 femmes)



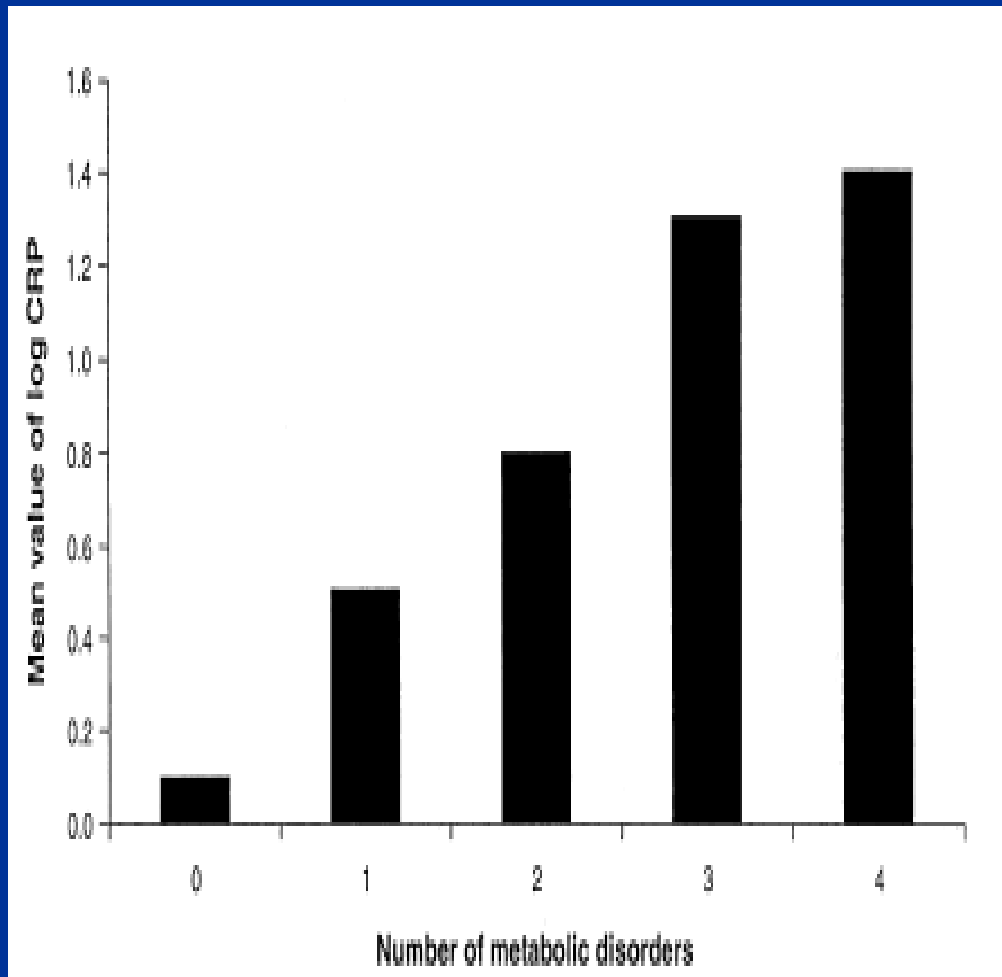
Ridker et al., N. Engl. J. Med., 2002

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



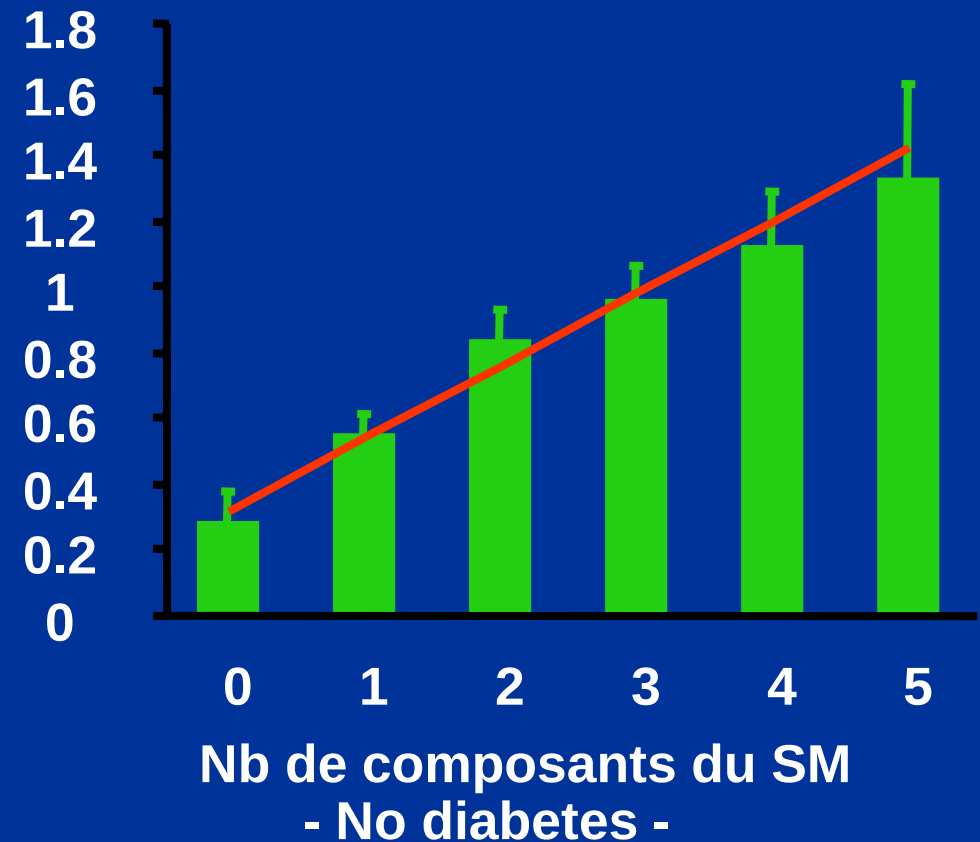
Sattar et al., Circulation 2003

L'inflammation : intrication avec le syndrome métabolique



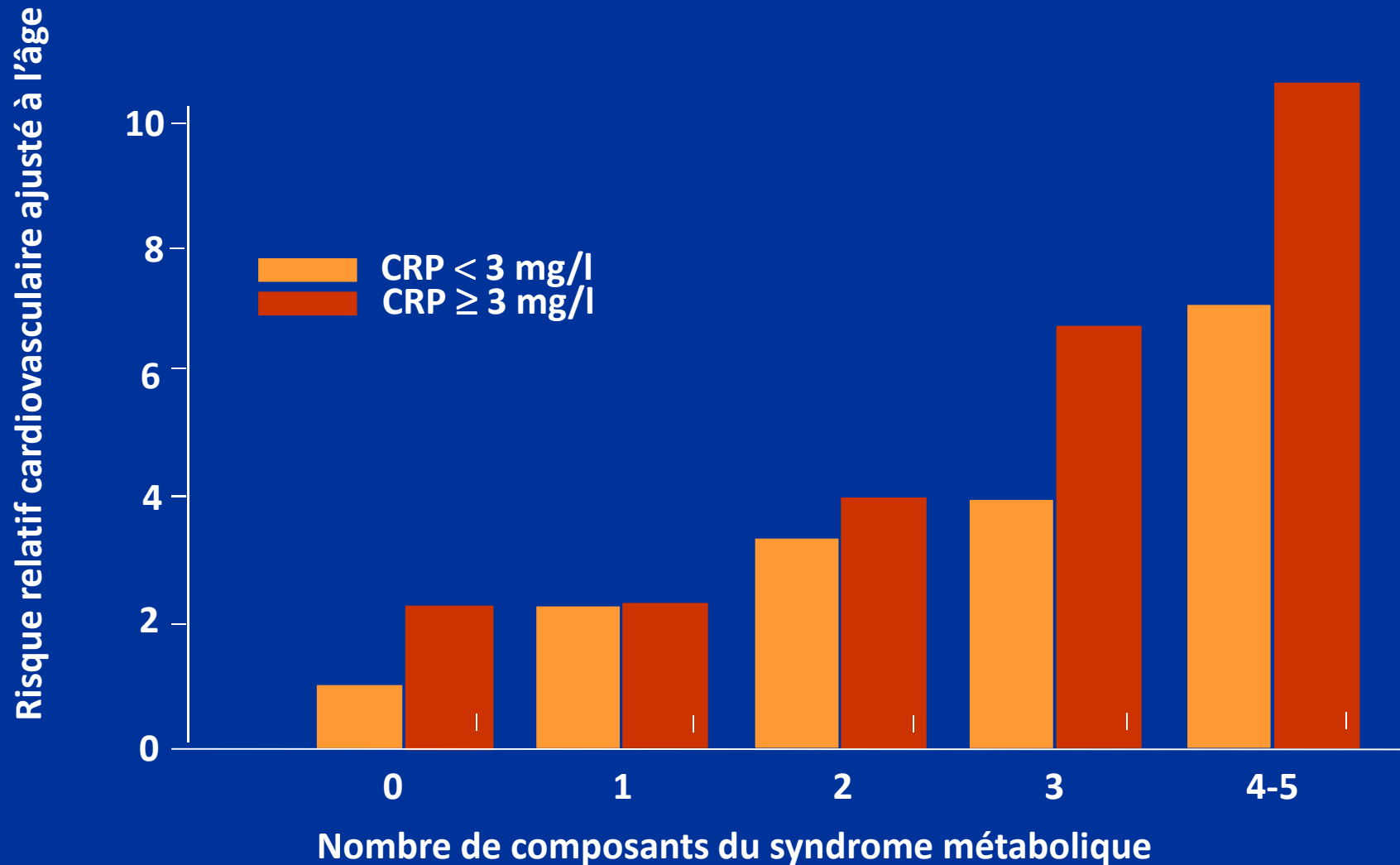
(Haffner S.M., Diabetes Research and Clinical Practice 2003)

Mean value of log CRP



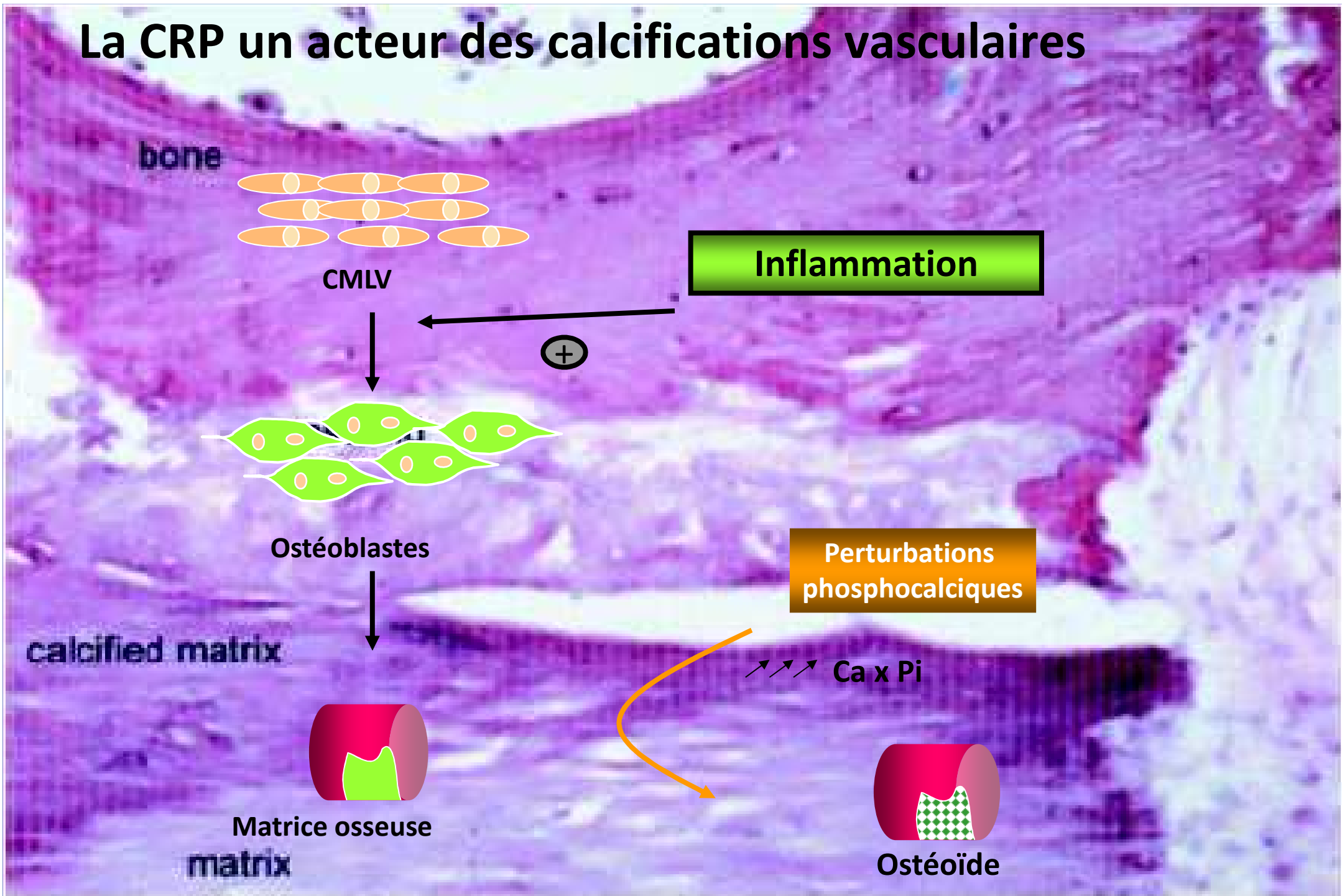
Dupuy et al., Gerontology 2005

La CRP amplifie le risque vasculaire dans le syndrome métabolique



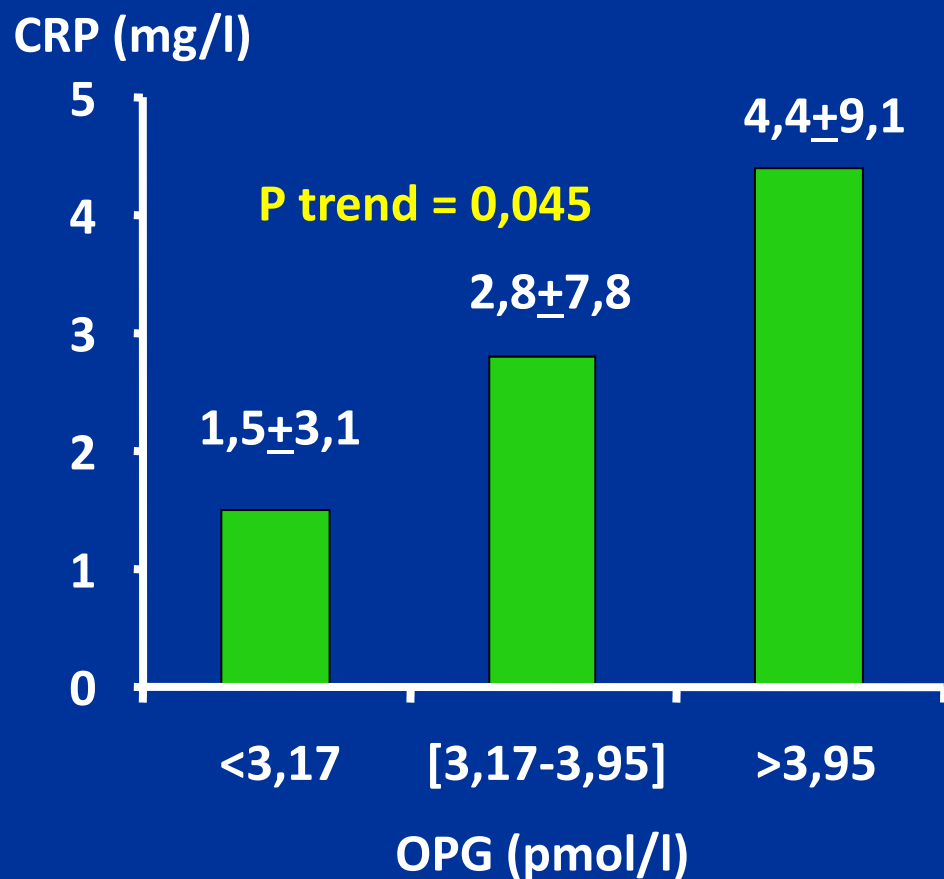
Ridker et al, Circulation. 2003;107:391-397

La CRP un acteur des calcifications vasculaires



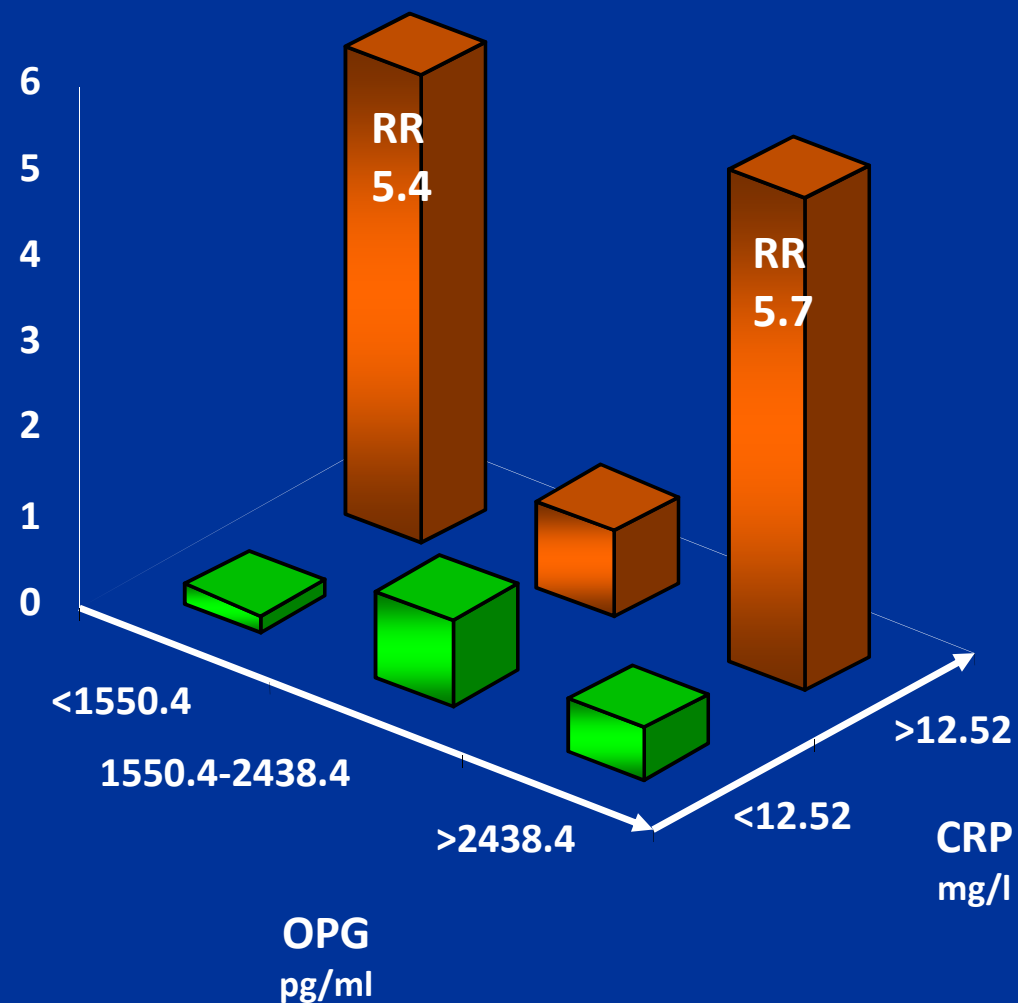
CRP et calcifications coronaires chez le sujet HD?

OPG et CRP



Kiechl et al, Circulation, 2004

RR mortalité



Morena et al, J Am Soc Nephrol, 2006

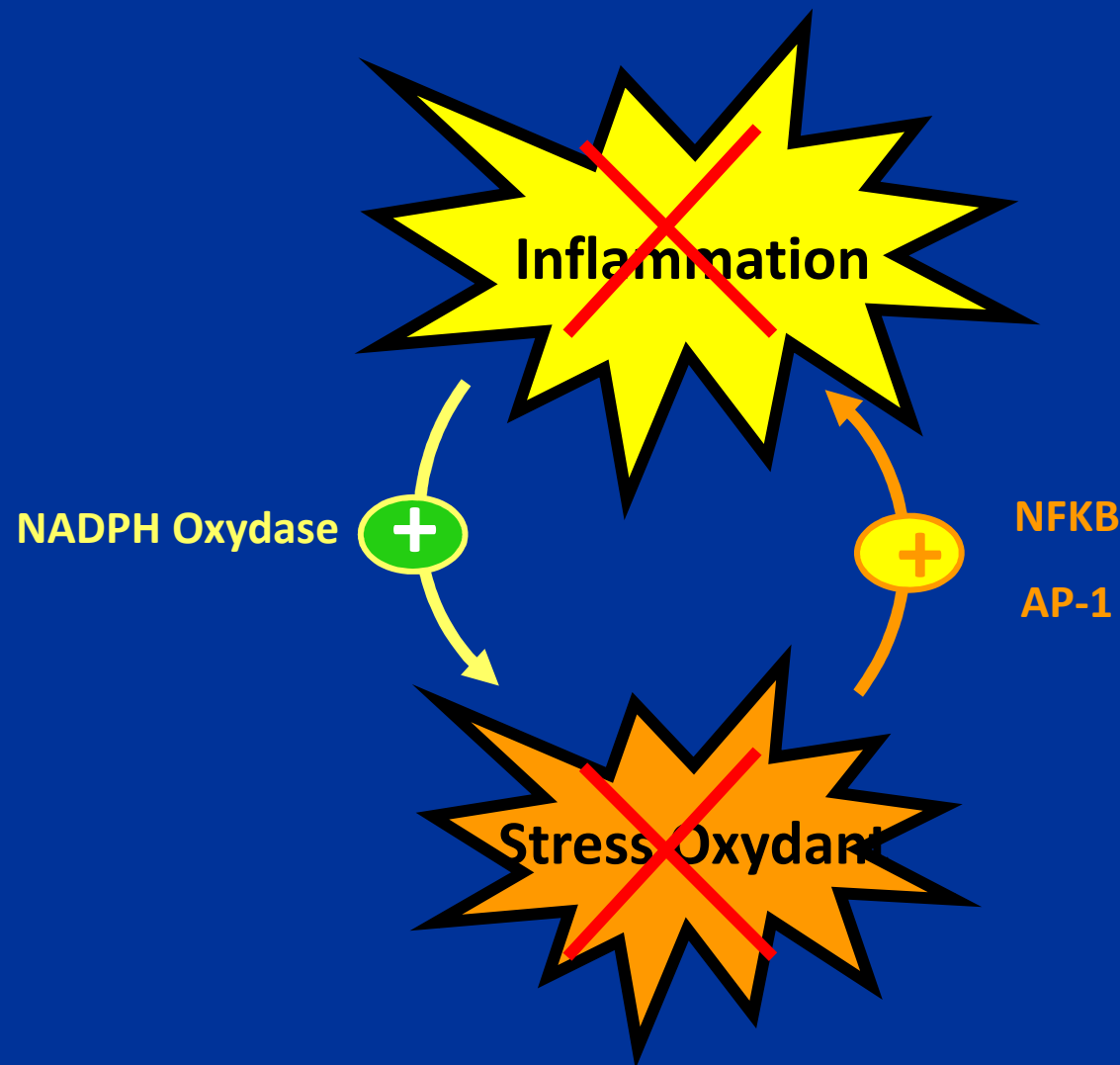
Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

- 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:

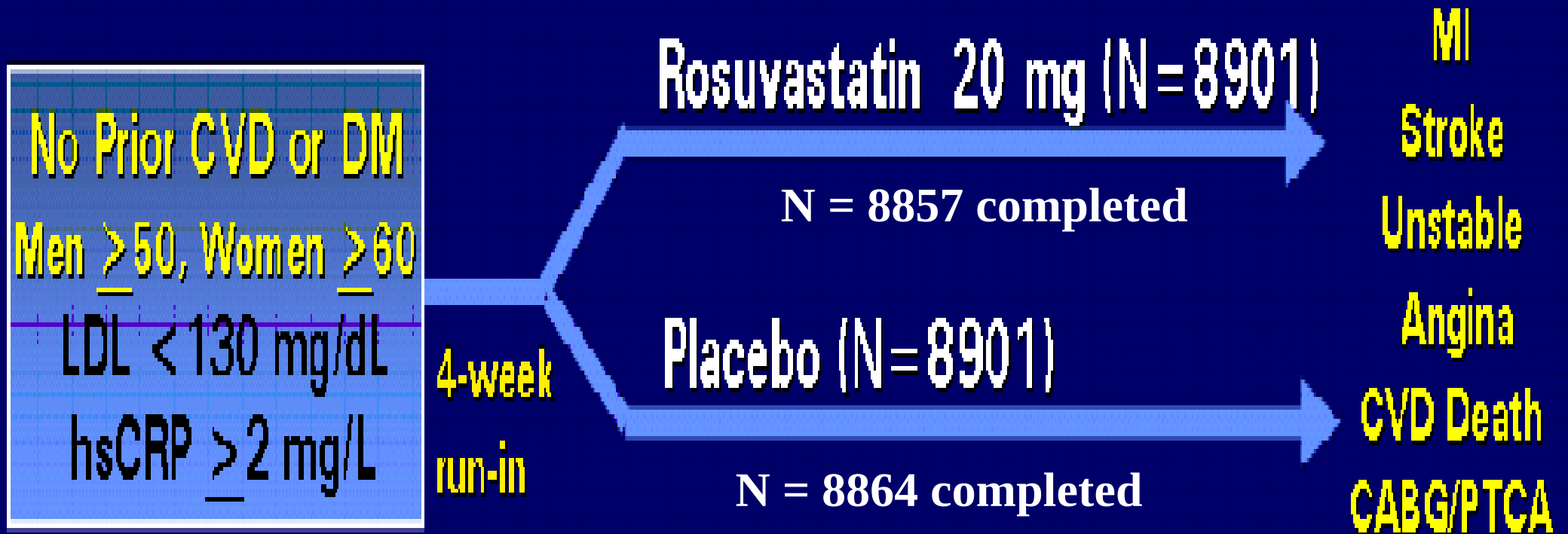
Comment réduire le risque vasculaire?



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

Antioxydants
(apports nutritionnels)

JUPITER Trial Design



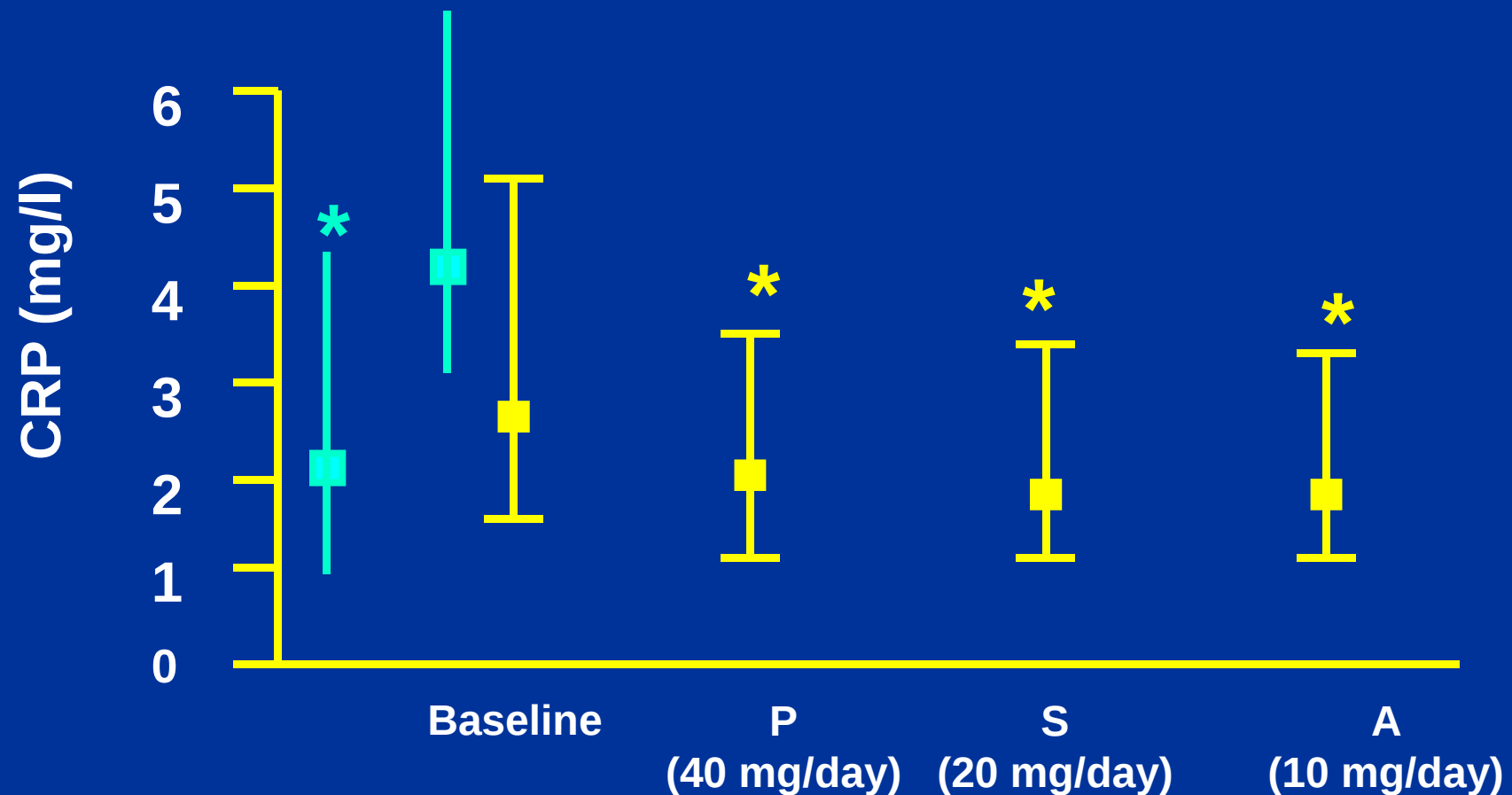
Ridker et al., Circulation 2003.







Statines et baisse de la CRP



(Ridker et al., NEJM 2008)

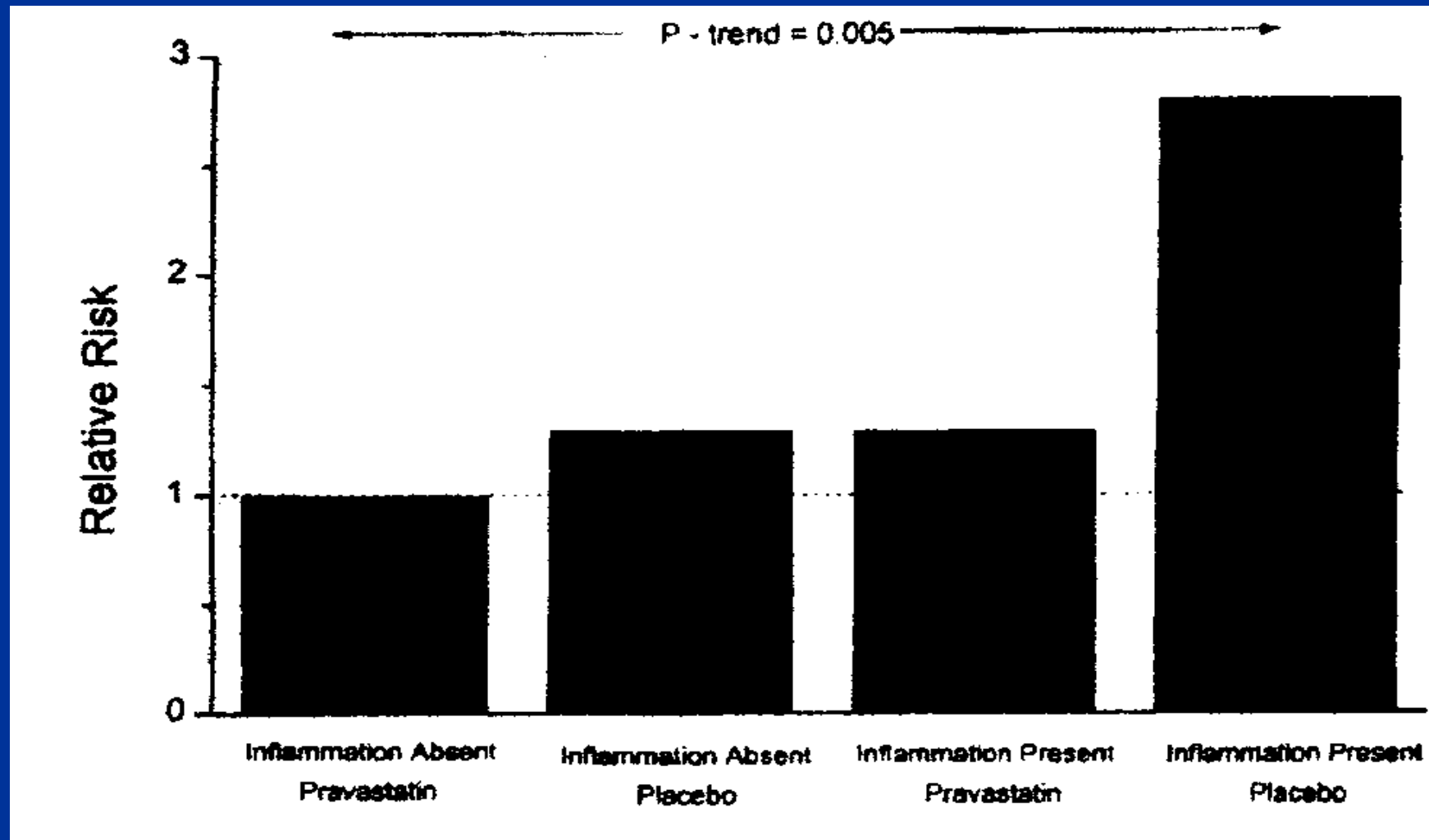
(Jialal et al., Circ. 2001; 103(15):1933-5)

Interventions thérapeutiques et baisse de la CRP

Medication	↓ CRP levels (%)
Statins [65]	15–30
Fibrates [69]	45
Aspirin [19]	30
Clopidogrel [74]	50
Dietary n-3 fatty acids [72]	20–30
Weight loss [68]	28
Abciximab after PTCA [76]	~ 30
PPAR gamma activators	Unknown

(Mazer et al., J Thrombosis and Thrombolysis 17(2), 95-105, 2004)

Un lien (discret) entre prévention et baisse de la CRP ?

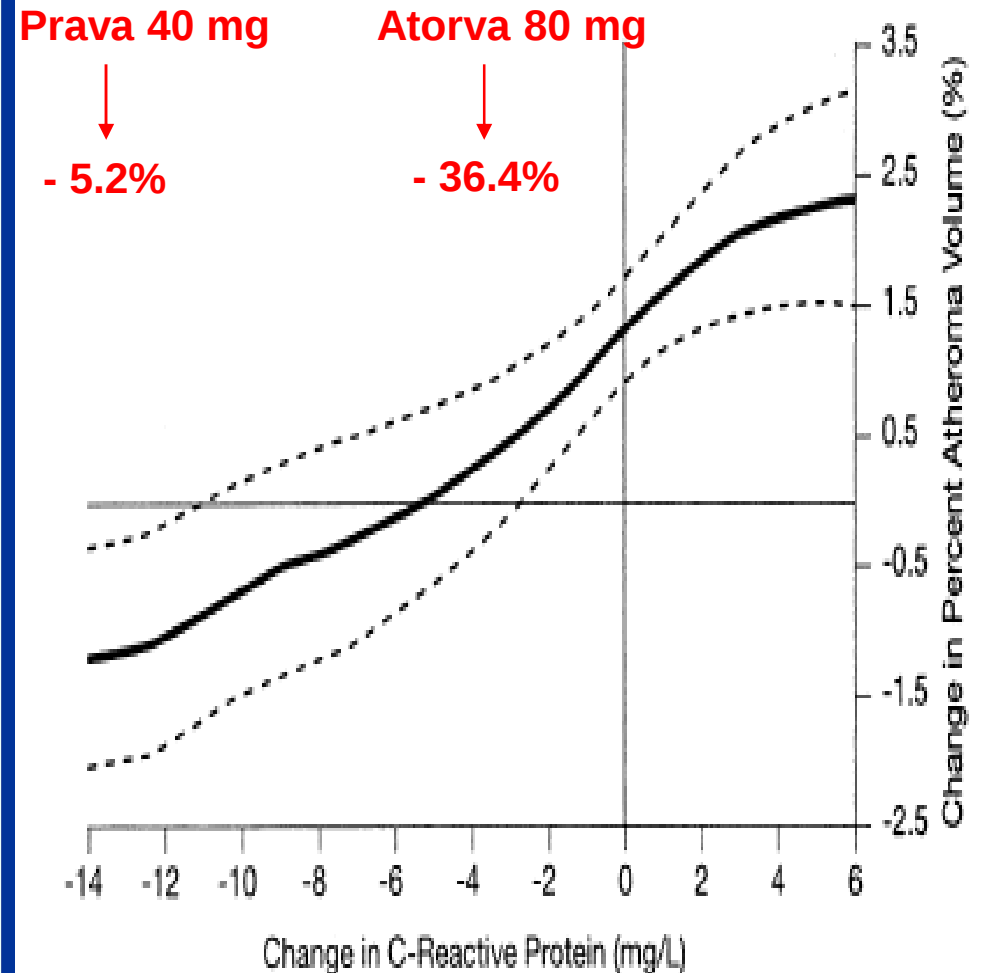
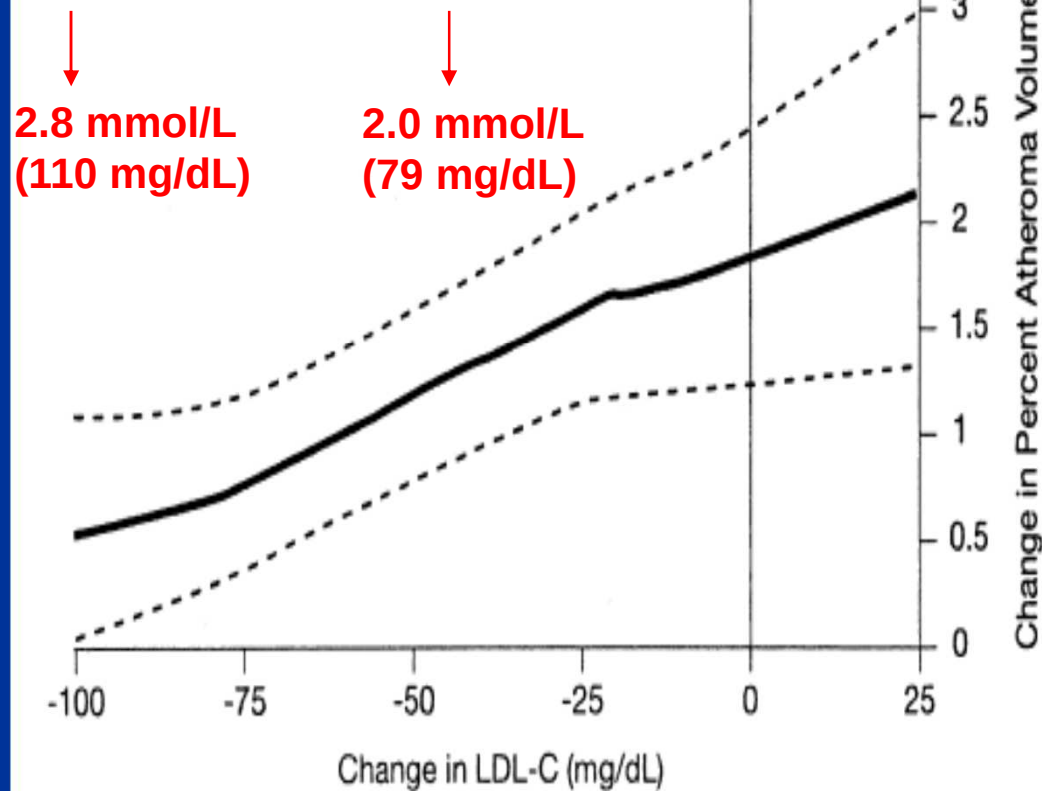


Ricker et al., Circulation, 1998; 98:839-844.

Un lien entre prévention et baisse de la CRP

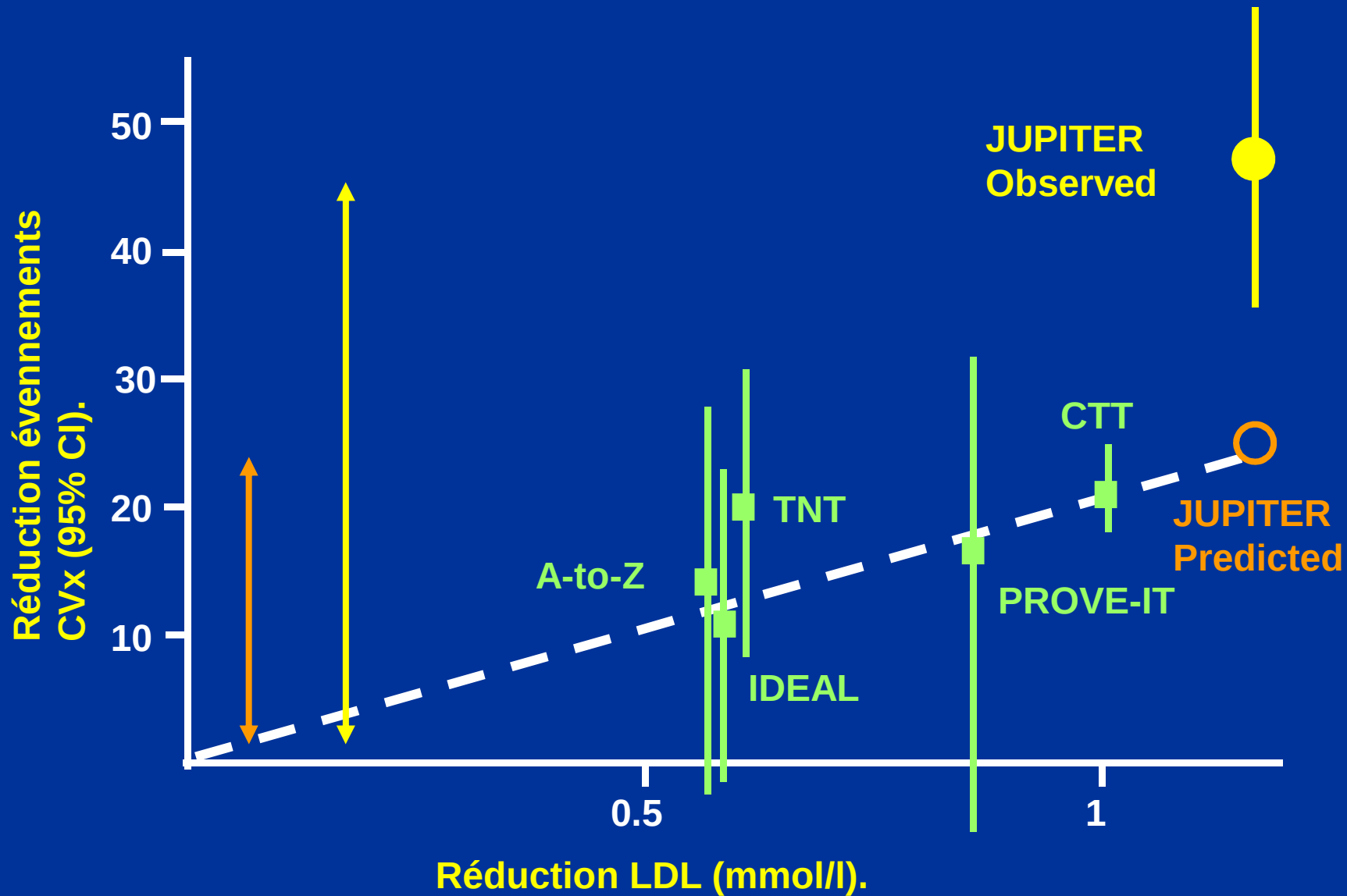
Reversal : 654 pts, (LDL : de 3,9 mmol/l – 1,5 g/l)

Prava 40 mg vs Atorva 80 mg



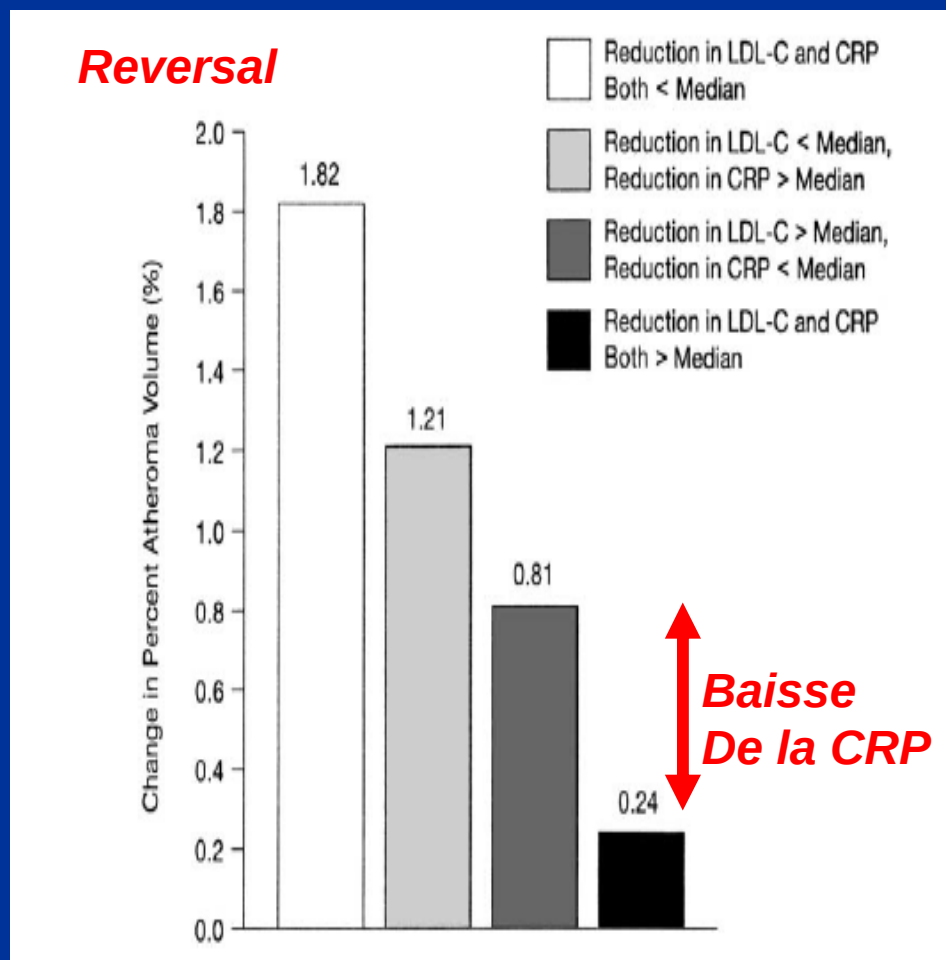
Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.

JUPITER Trial Design

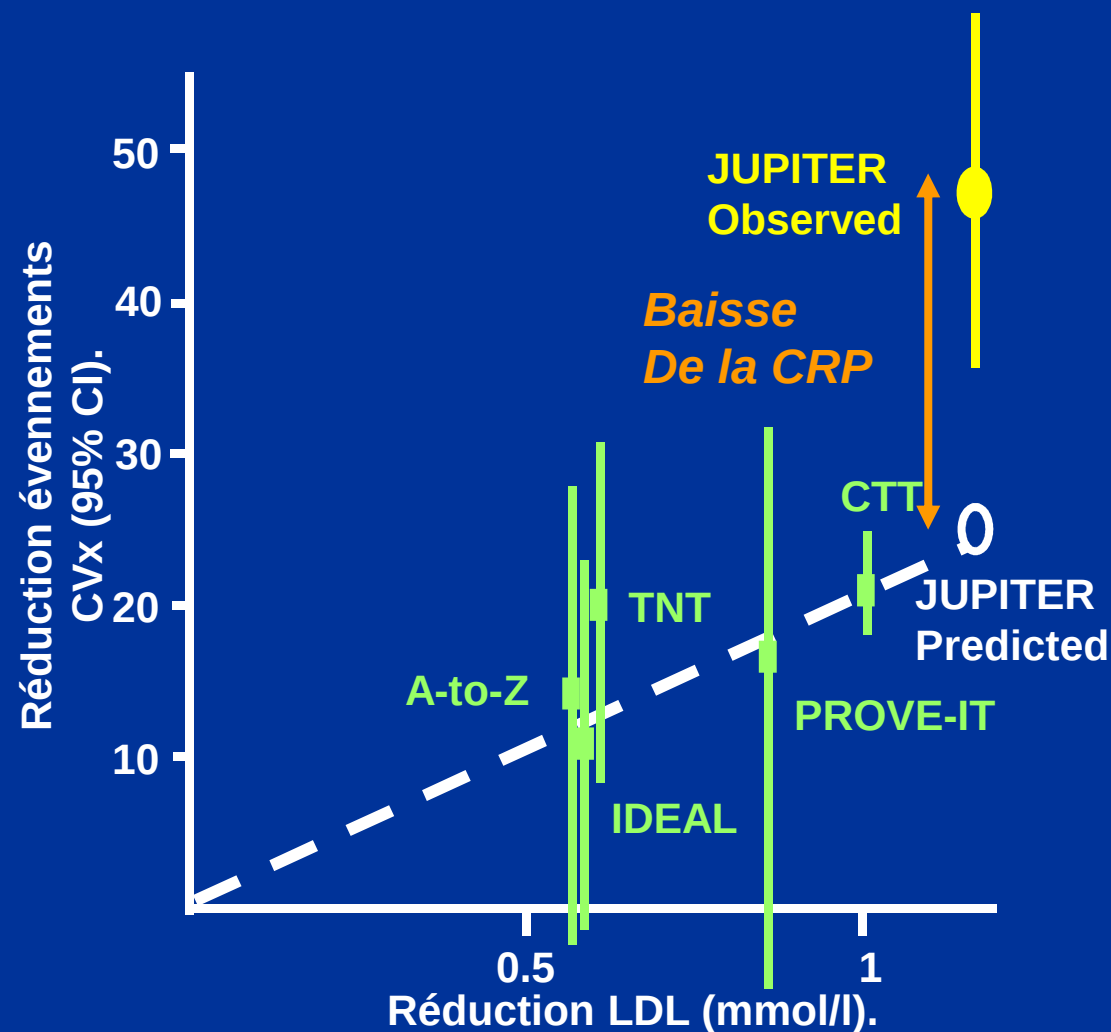


Ridker et al., NEJM, 2008.

La baisse de la CRP : une cible synergique avec le LDL cholestérol



Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.



Ridker et al., NEJM, 2008.

Polymorphisme génétique de la CRP ?

1) Le gène :

Localisé sur le bras long du Chromosome 1 (1q21-1q23)

Un seul Intron

Wong et al., 1985, J.Biol. Chem.

2) Polymorphismes génétiques décrit depuis 2002

Polymorphisme dans l'intron :

Szalai et al., Genes Immun, 2002

Polymorphisme dans le 2^e Exon :

Association avec les taux de base

Pas de lien avec le risque cardio-vasculaire

Zee and Ridker, Atherosclerosis, 2002

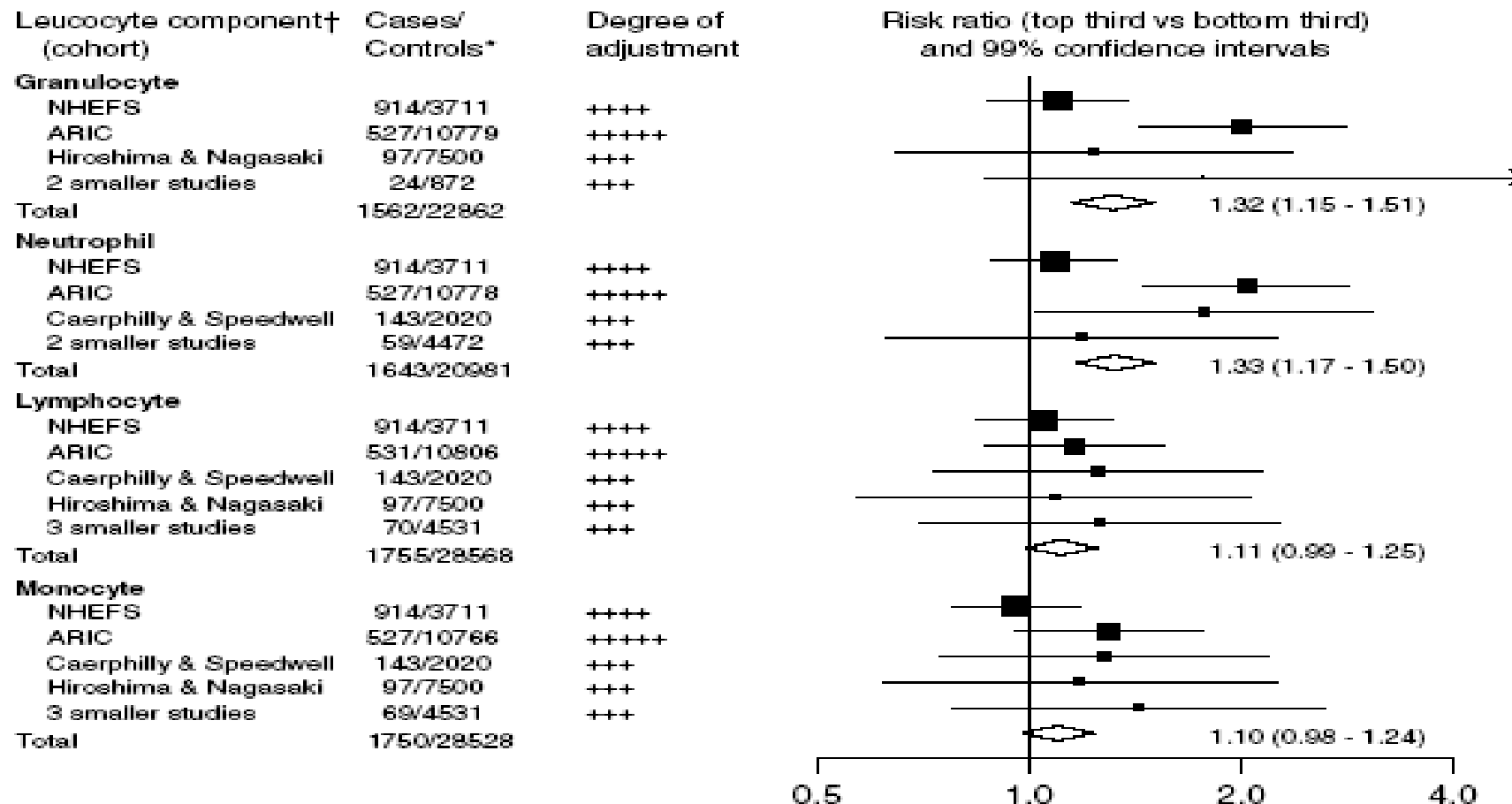
Variabilité du niveau de base et génétique :

52% pour la CRP (40-62%)

59% pour la SAA (49-67%)

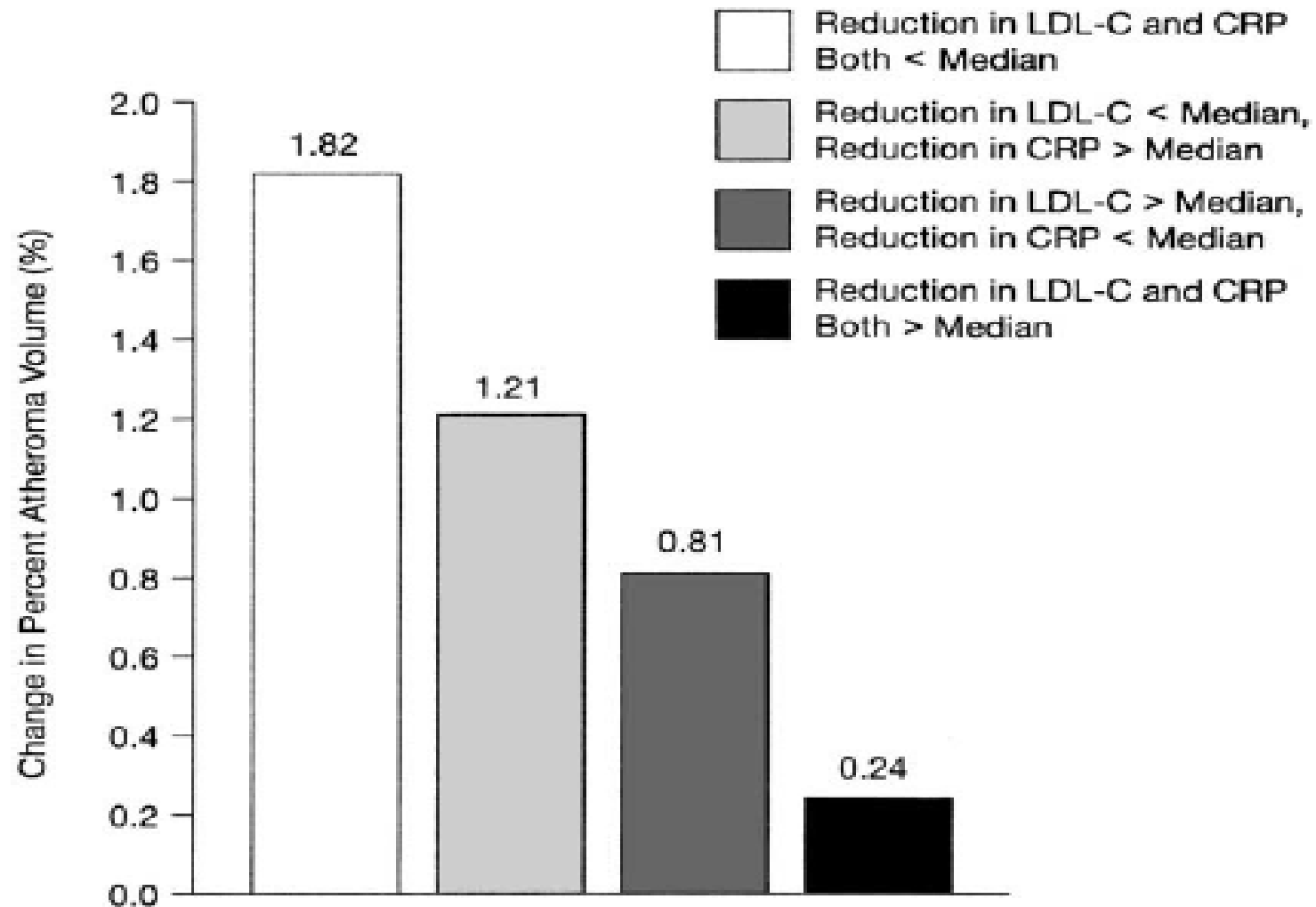
MacGregor et al. Clin Chem. 2004

Marqueurs systémiques de l'inflammation : les limites du compte leucocytaire



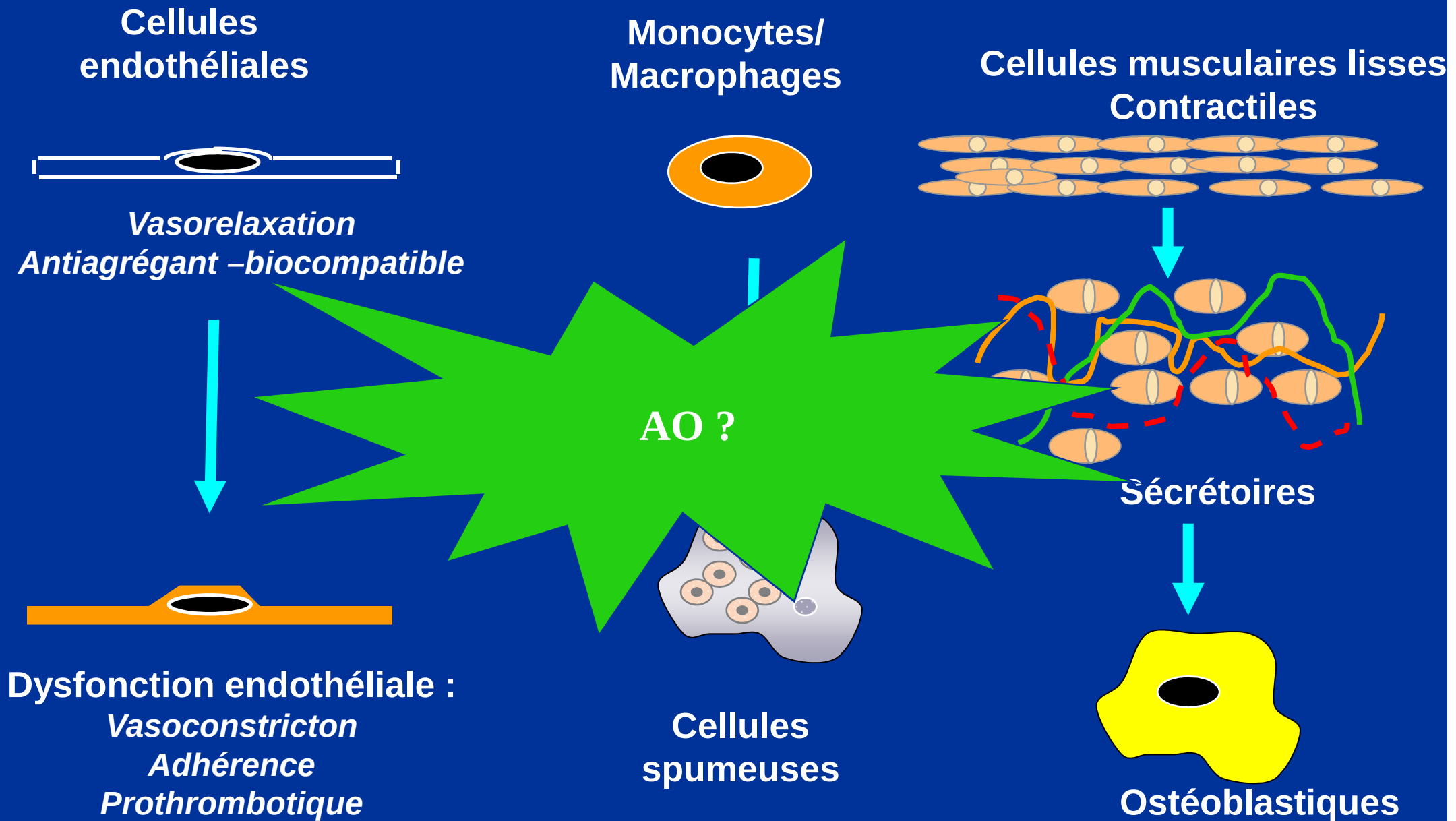
Méta-analyse (Wheeler et al., European eart Journal, 25: 1287-92)

Un lien entre prévention et baisse de la CRP

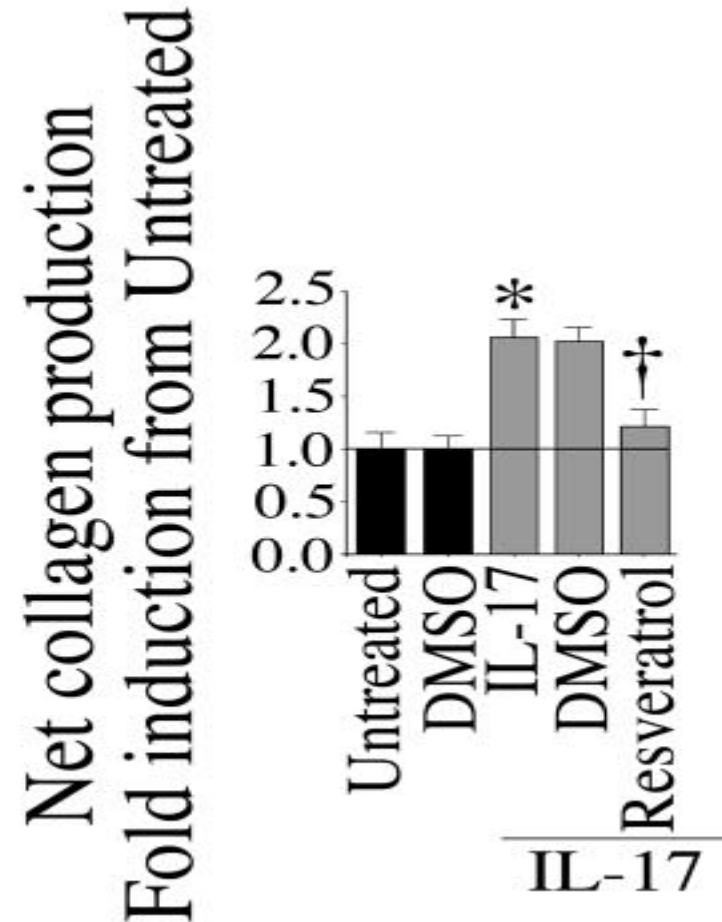
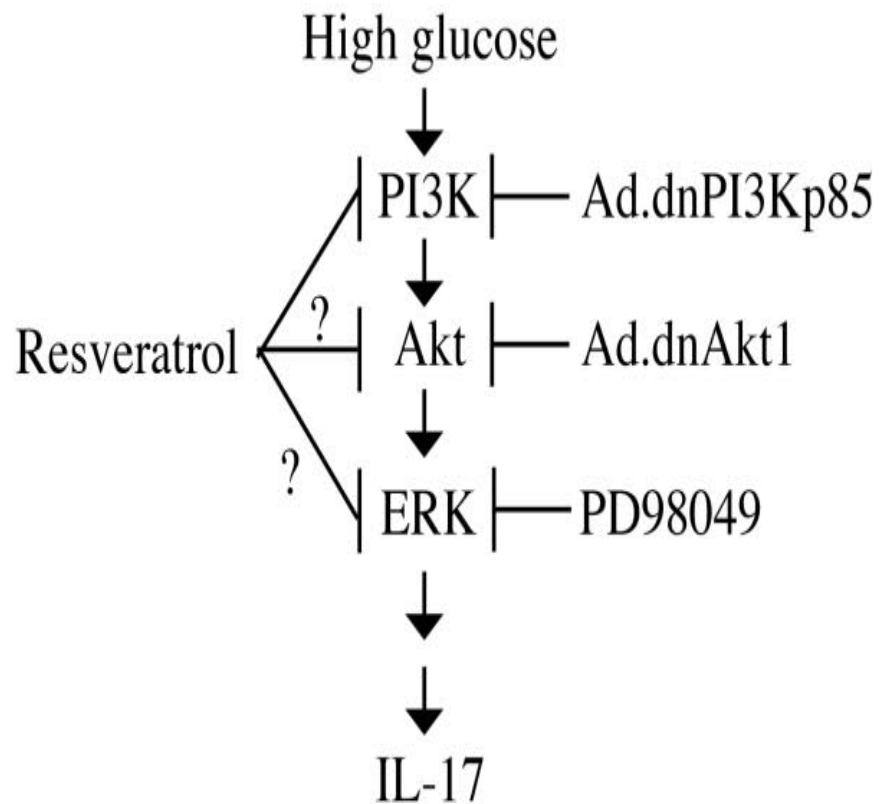


Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.

Stress oxydant et transdifférentiation cellulaire

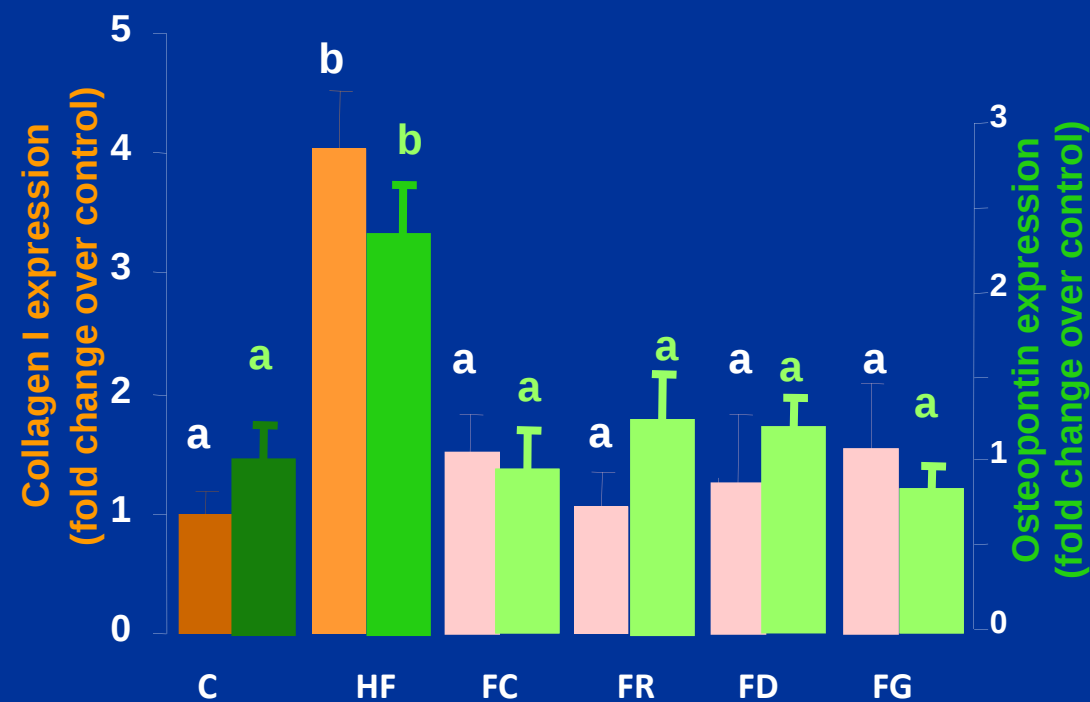
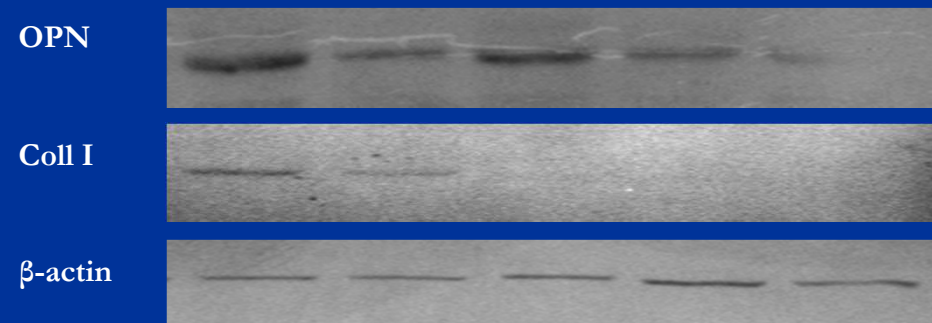
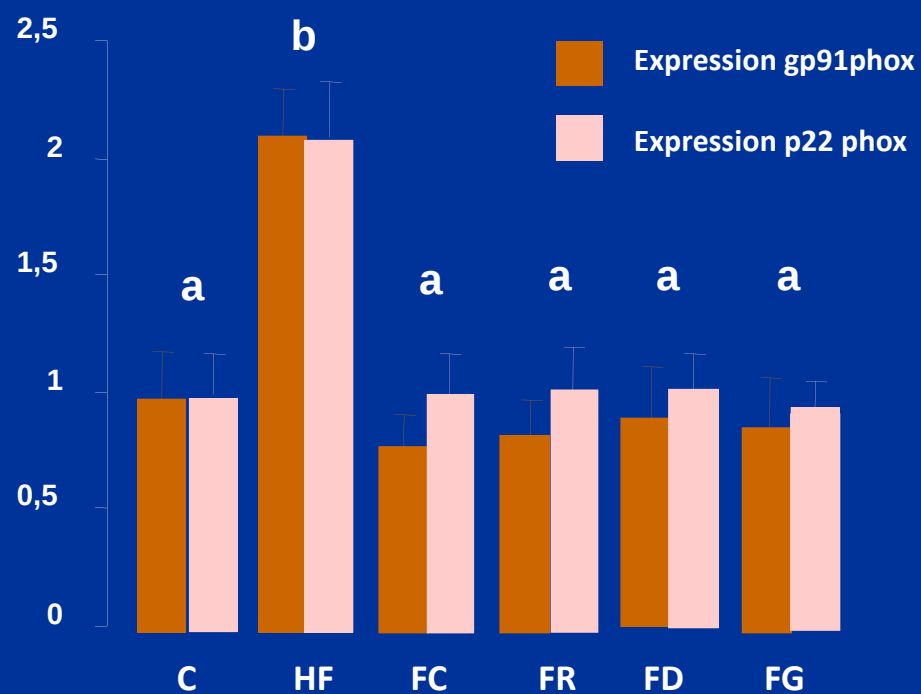
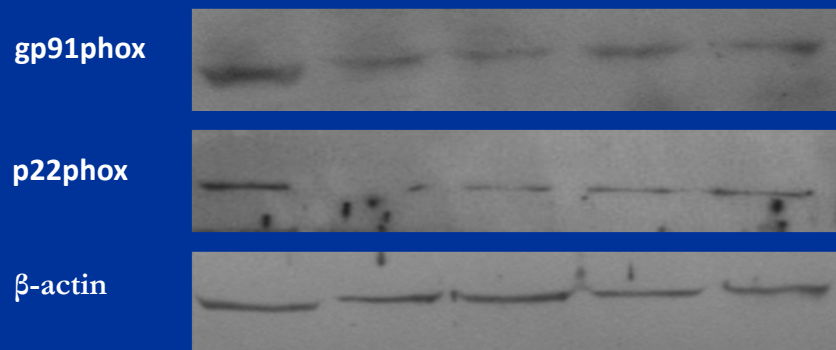


Le Resvératrol prévient la fibrose cardiaque



Venkatachalam K. et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:2078-2087, 2008

Les polyphénols diminuent l'expression de la NAD(P)H oxydase et la fibrose cardiaque dans un modèle High Fructose



Sutra T, Oiry C et al., J Agric Food Chem. sous presse

Inflammatory theory of atherosclerosis

Ross R., N. Engl. J. Med. 1999

Chemical
Aggression

Physical
Aggression

Immuno.
Aggression

Infectious
Aggression

Classical risk factors

Cholesterol, Smoking, Diabetes

SBP

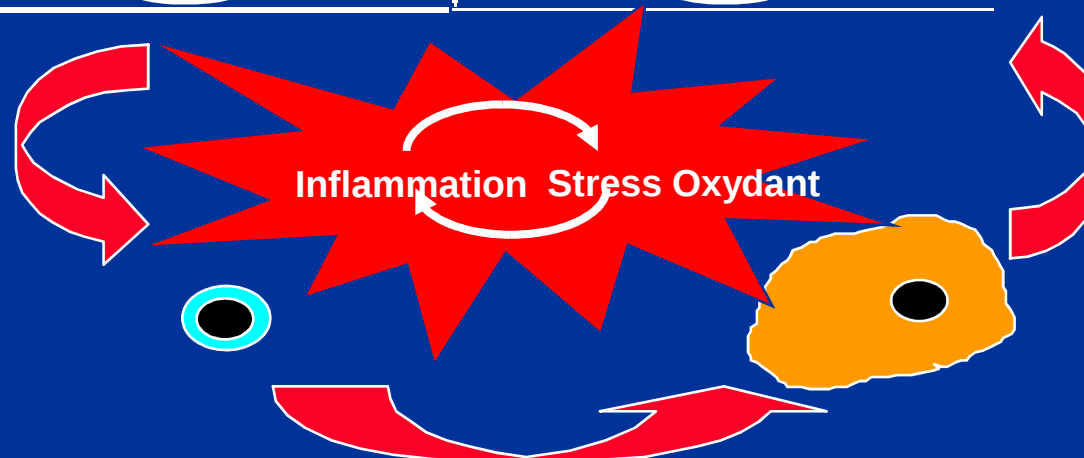
Angio-
plastic

Allograft
dysfunction

Chlamydia

Homocystein

Endothelial dysfunction

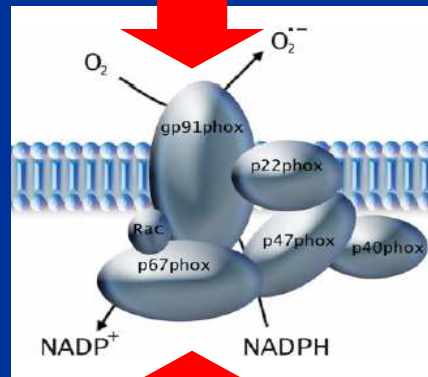


Déterminants de la production d'anion superoxyde en population ?

Analyse Univariée

Hcy($p<0.01$), CRP($p<0.01$), Fibrinogène ($p<0.01$), α -1 glycoprotéine acide ($p=0.03$), Albumine($p=0.01$), TG($p=0.02$), CT($p=0.05$)

478 sujets âgés
304 F / 174 H
79,5 $\pm$ 8,1 ans

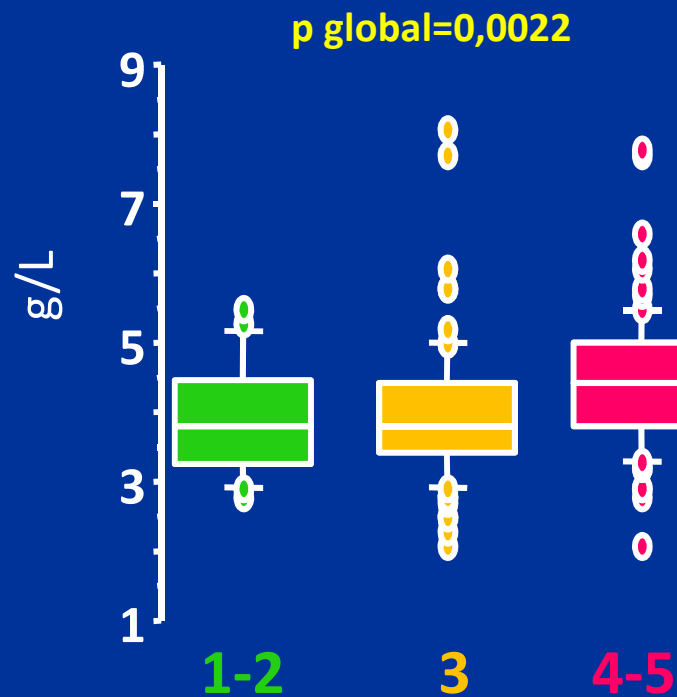


Analyse Multivariée : Déterminants de la production d' $O_2^{\bullet-}$
Homocystéine ($p<0.02$), CRP ($p<0.01$)

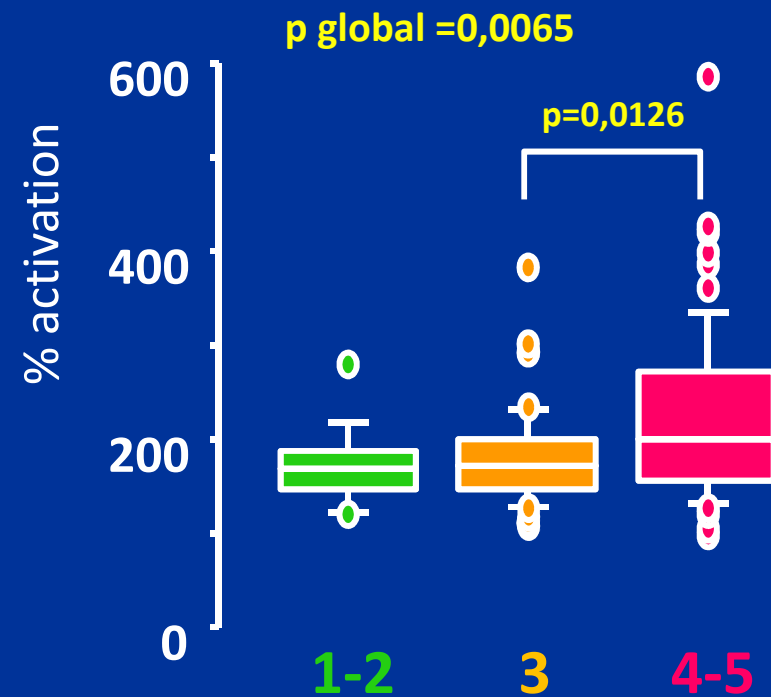
(Ventura et al, Free Radical Biol Med, 2009)

Les données cliniques de l'IRC ?

Fibrinogène



Anion superoxyde



Stade IRC

Morena et al., Free Radical Research, June 2011; 45(6): 735–745

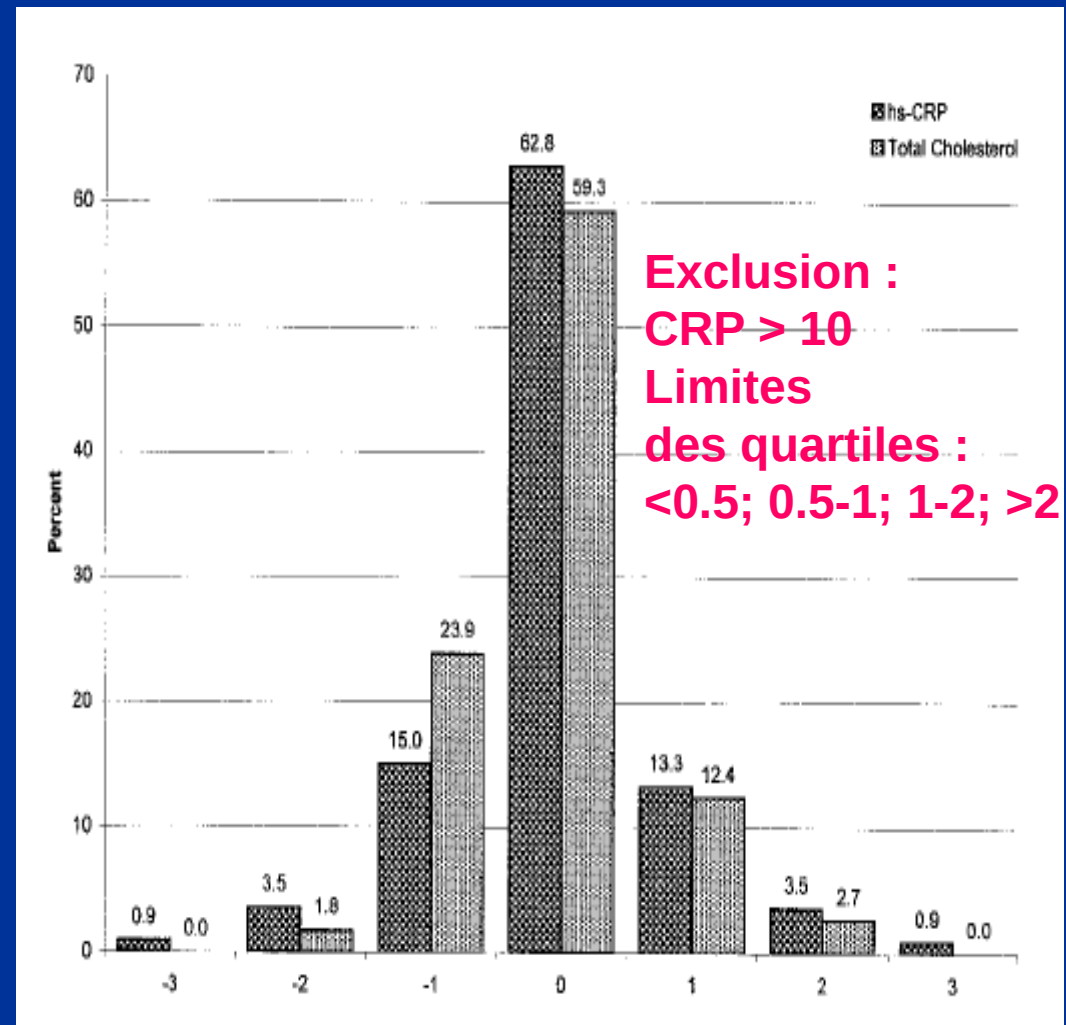
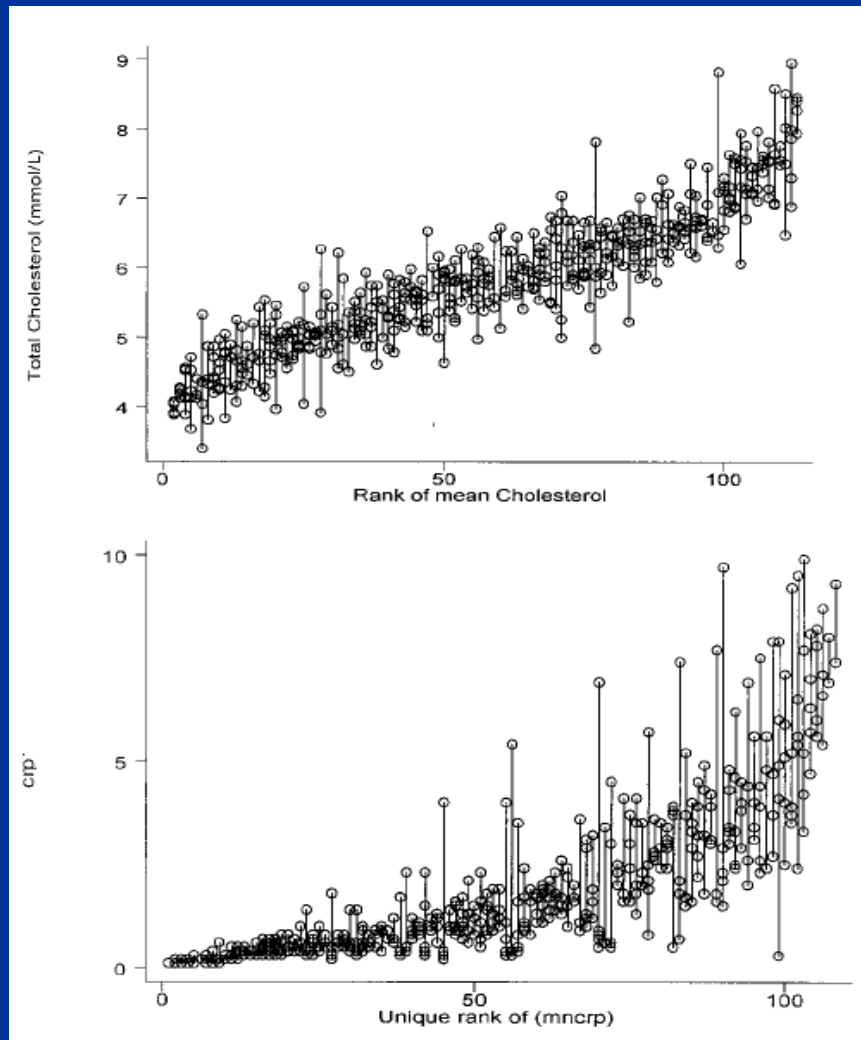
Déterminants de la production d'anion superoxyde en IRC ?

<i>Variable</i>	<i>OR [CI 95%]</i>	<i>P-value</i>
Fibrinogen (activity) (g/L)		
<3.7	1	0.044
≥3.7	2.70 [1.03-7.10]	
HDL cholesterol (mmol/L)		
<1.42	2.39 [0.84-6.74]	0.042
[1.42-1.75[	1	
≥1.75	3.84 [1.34-10.96]	
MDRD (mL/min/1.73m ²)		
<30	2.55 [1.02-6.40]	0.046
≥30	1	
Intact PTH (pg/mL)		
<72	1	0.52
≥72	1.35 [0.54-3.36]	
Hemoglobin (g/dL)		
<12.6	1	0.37
≥12.6	0.67 [0.28-1.61]	

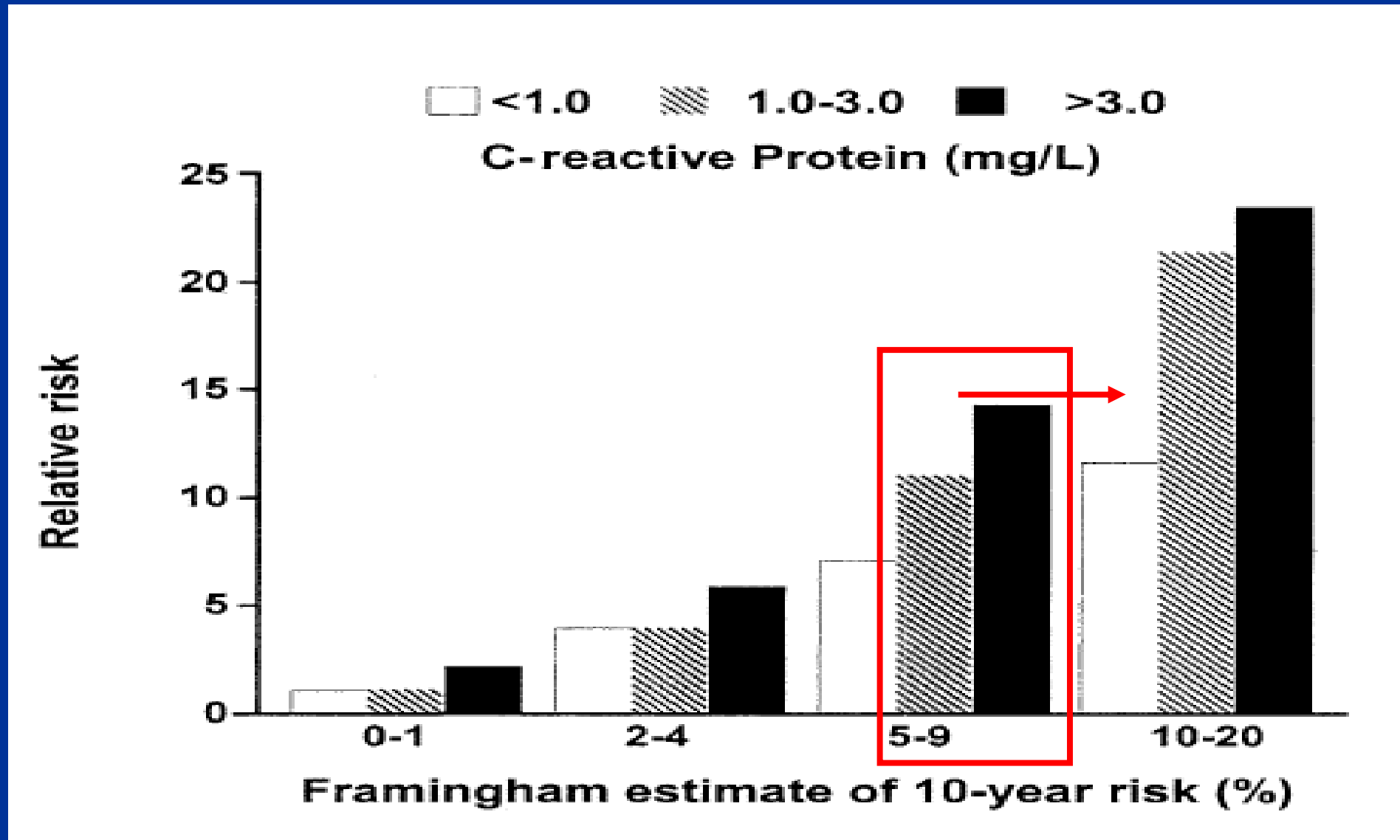
Morena et al., Free Radical Research, June 2011; 45(6): 735–745

Variabilité en population :

(N= 113 sous groupe de Season; 4 mesures sur 1 an)



La CRP : une efficacité quel que soit le stade



Ridker et al., NEJM 2002; 347:1557-65

CRP et Pentraxines : structures archaïques et Conservées .

