

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

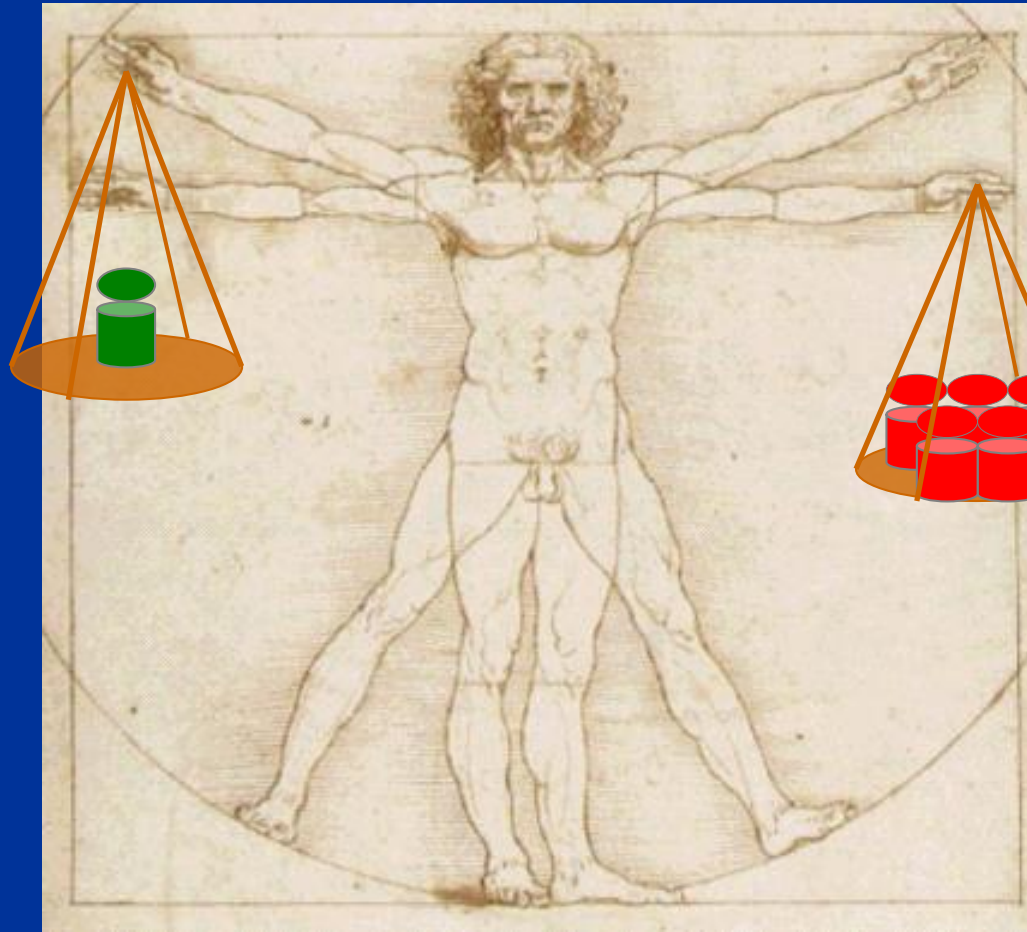
J.P. Cristol, M. Morena, A.M. Dupuy.



Le Stress Oxydant pour les Nuls ...

Antioxydants:

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



Oxydants:

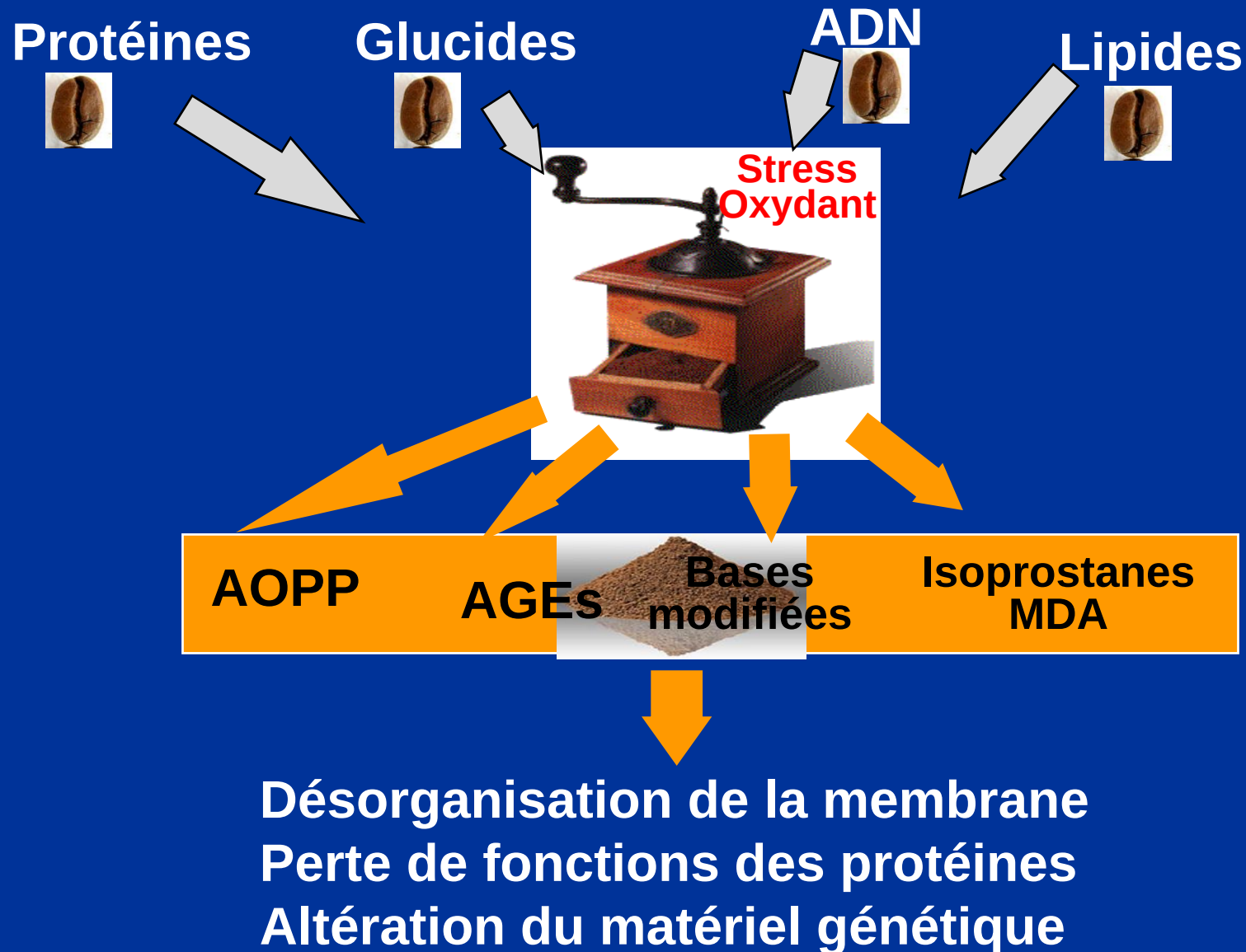
$O_2^{\circ -}$, OH° , 1O_2 , H_2O_2
 $^{\circ}NO$, $ONOO^-$
 $HOCl$,
 LOO° , $LOOH$

Existe-t-il des marqueurs de production d'oxydants ?

Peut-on apprécier les mécanismes de défense ?

Existe-t-il des marqueurs de déséquilibre ?

Stress Oxydant : cibles moléculaires



Stress Oxydant : un système informatif

Composants cellulaires



Marqueurs du stress oxydant
Éléments de toxicité

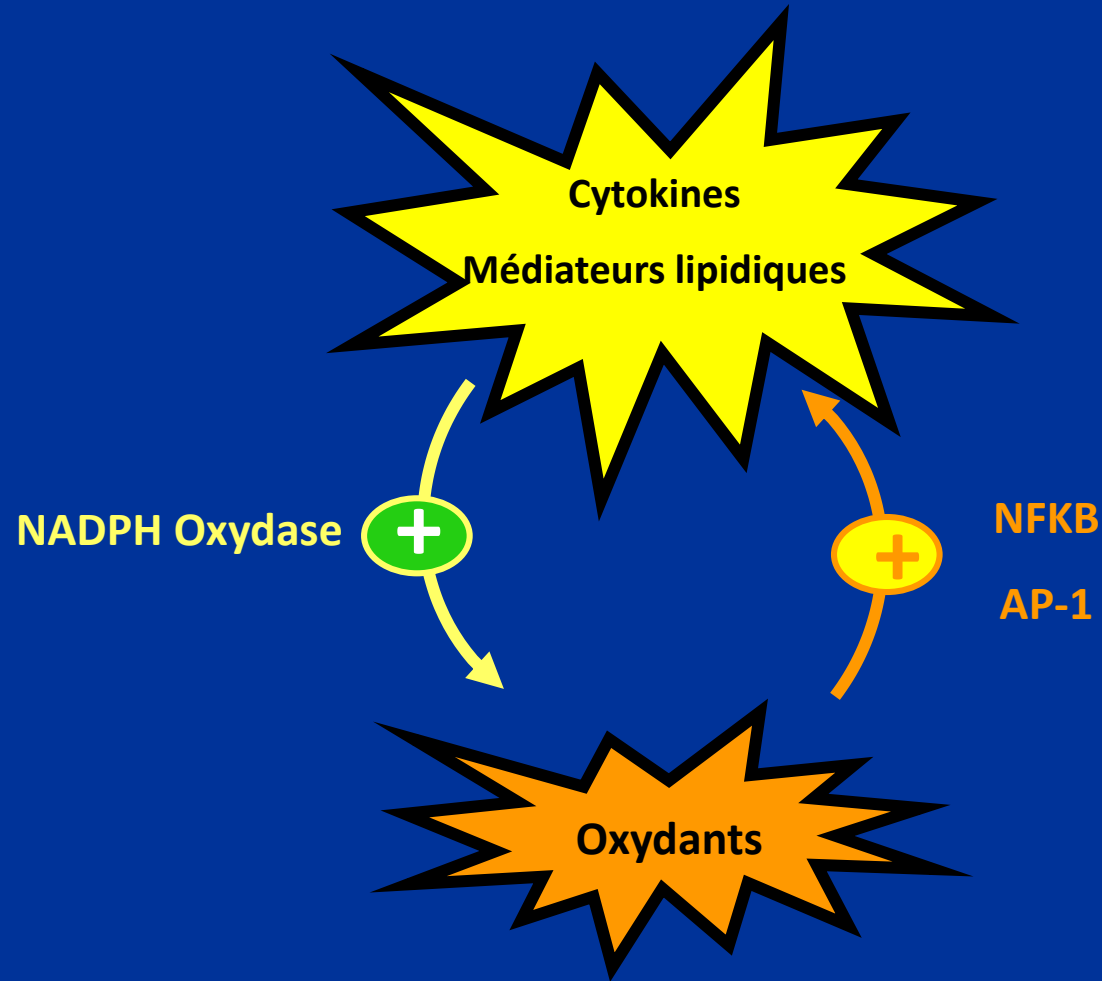
Facteurs de
Transcription



Synthèse de novo
de protéines ...

Proinflammatoires

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



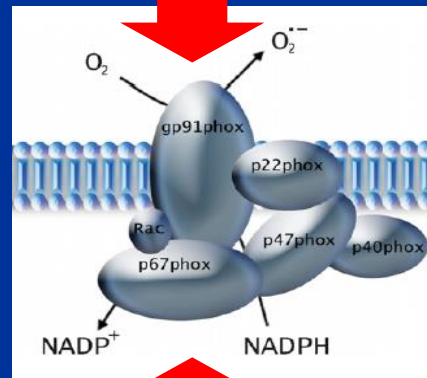
(Lavrosky et al., Exp. Gerontol. 2000)

Inflammation / stress oxydant et IRC : « *Incidis in Scyllam cupiens vitare Charybdim* »

Analyse Univariée

MDRD ($p < 0.004$), Fibrinogène ($p < 0.02$), HDL ($p = 0.03$), PTH ($p = 0.04$),
Hémoglobine ($p = 0.05$), HTA ($p = 0.08$)

n = 136
Stades 1-5



Analyse Multivariée : Déterminants de la production d' $O_2^{\bullet-}$
Fibrinogène ($p < 0.04$), HDL ($p < 0.04$), MDRD ($p < 0.04$)

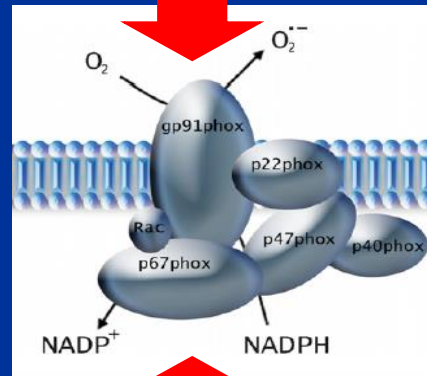
Une hypothèse de travail ...

Une réalité clinico-biologique en gériatrie ?

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)

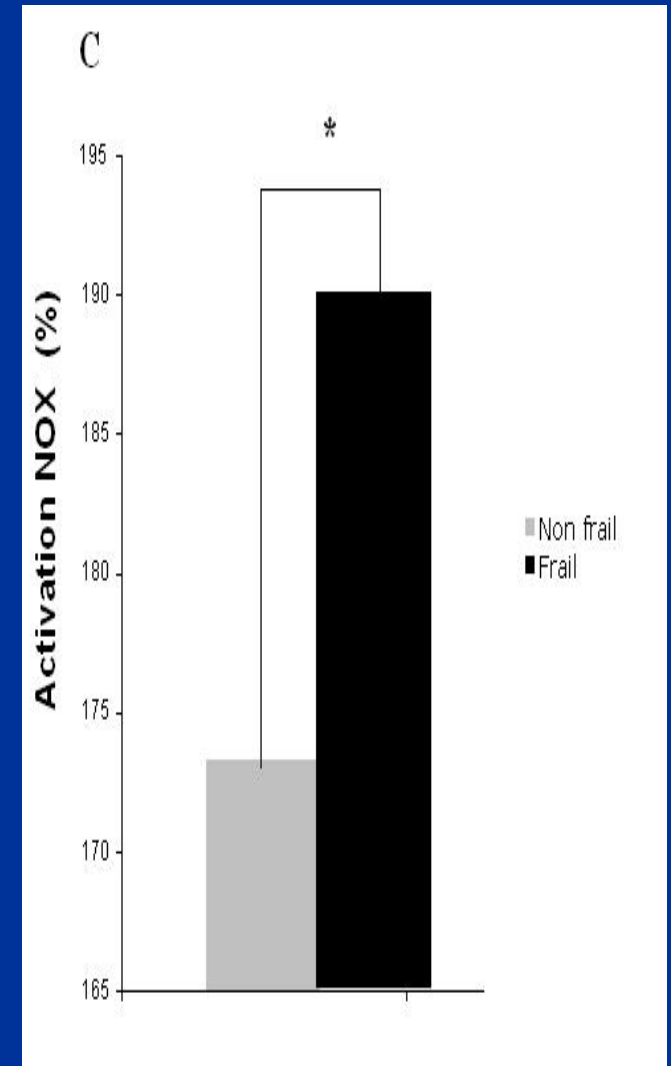
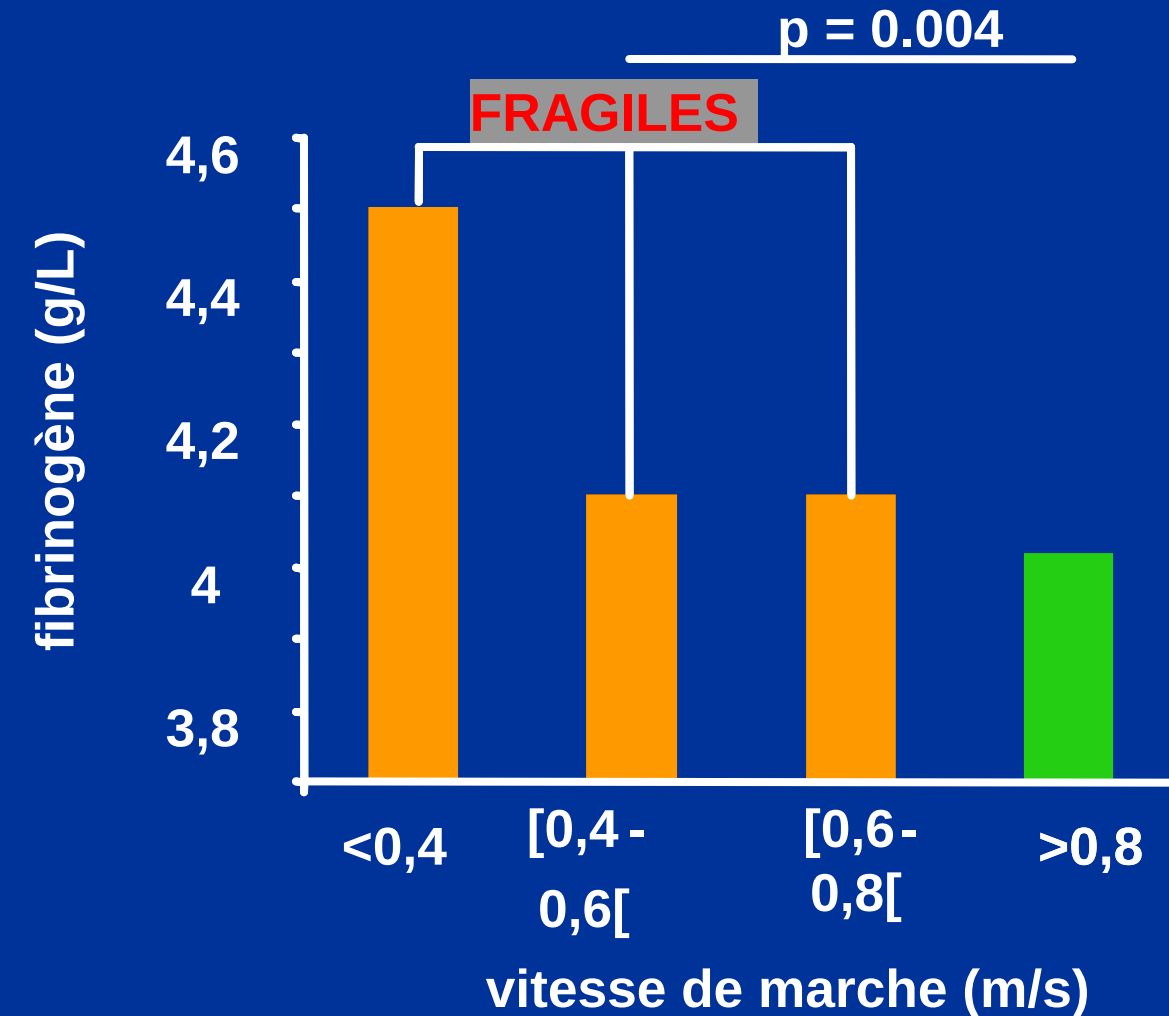
n = 478
> 65 ans



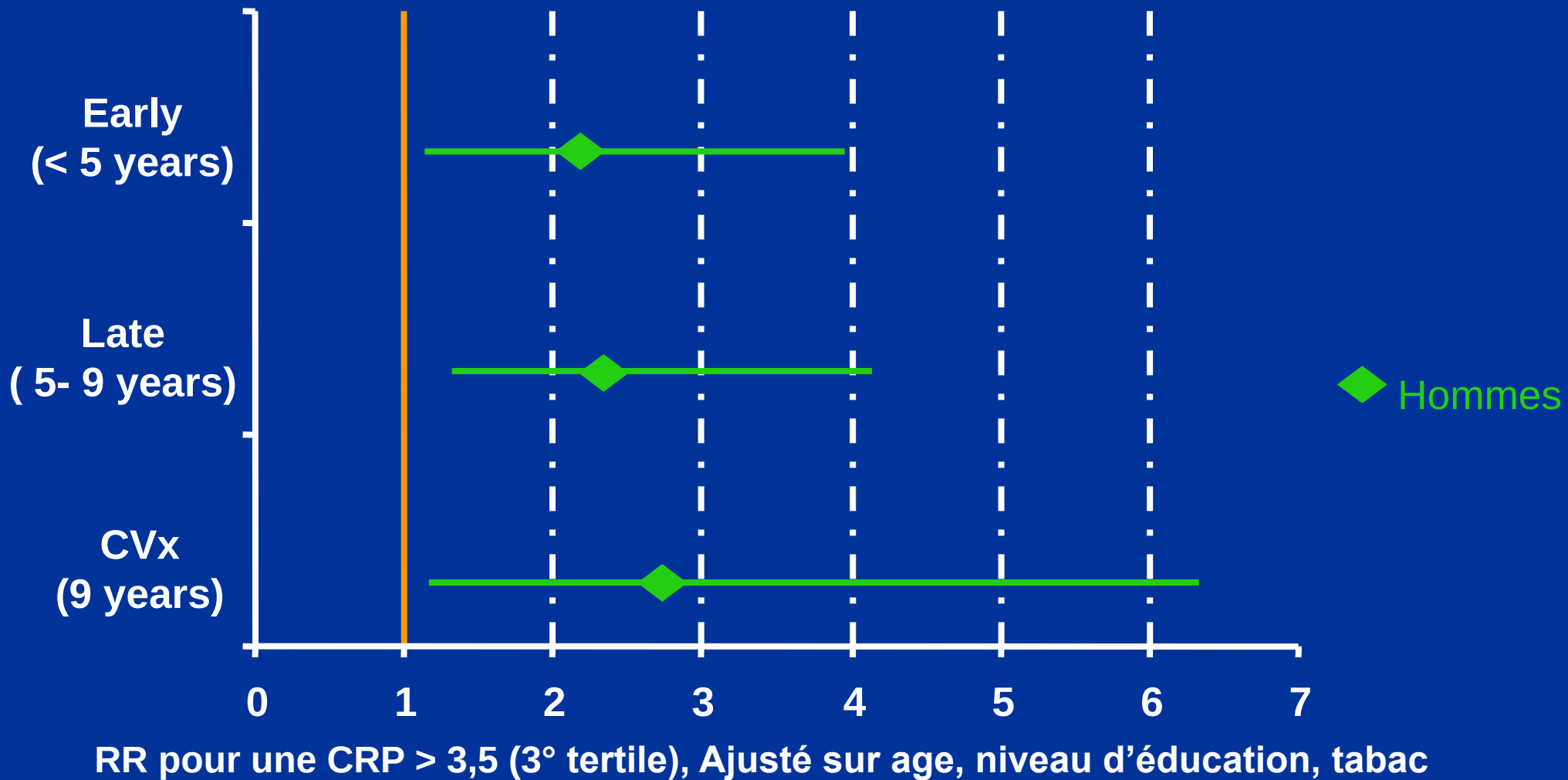
In vitro ?

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

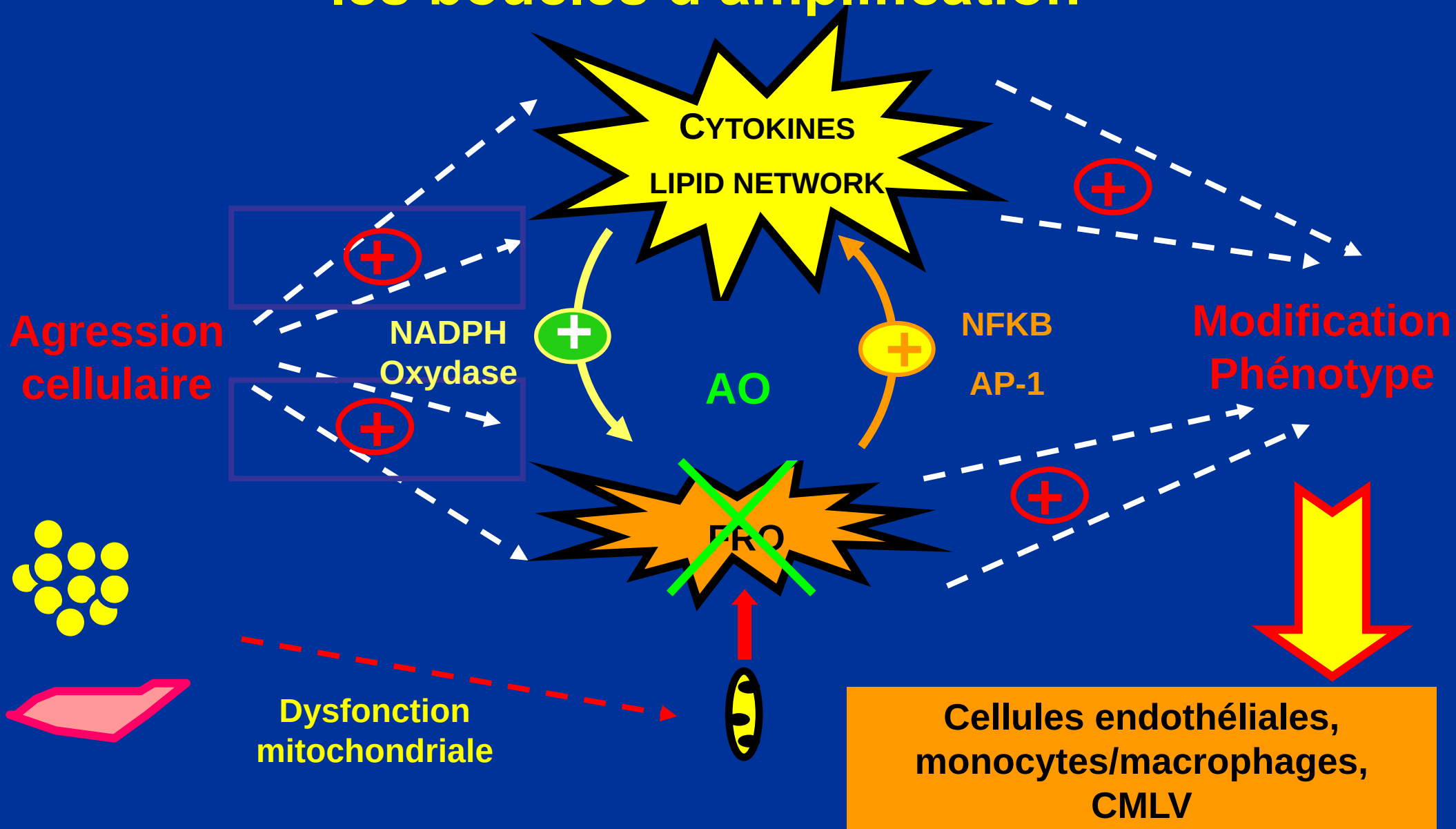
Inflammation/Stress Oxydant et syndrome de fragilité



L'inflammation un facteur de mortalité dans POLA



Stress oxydant et inflammation : les boucles d'amplification



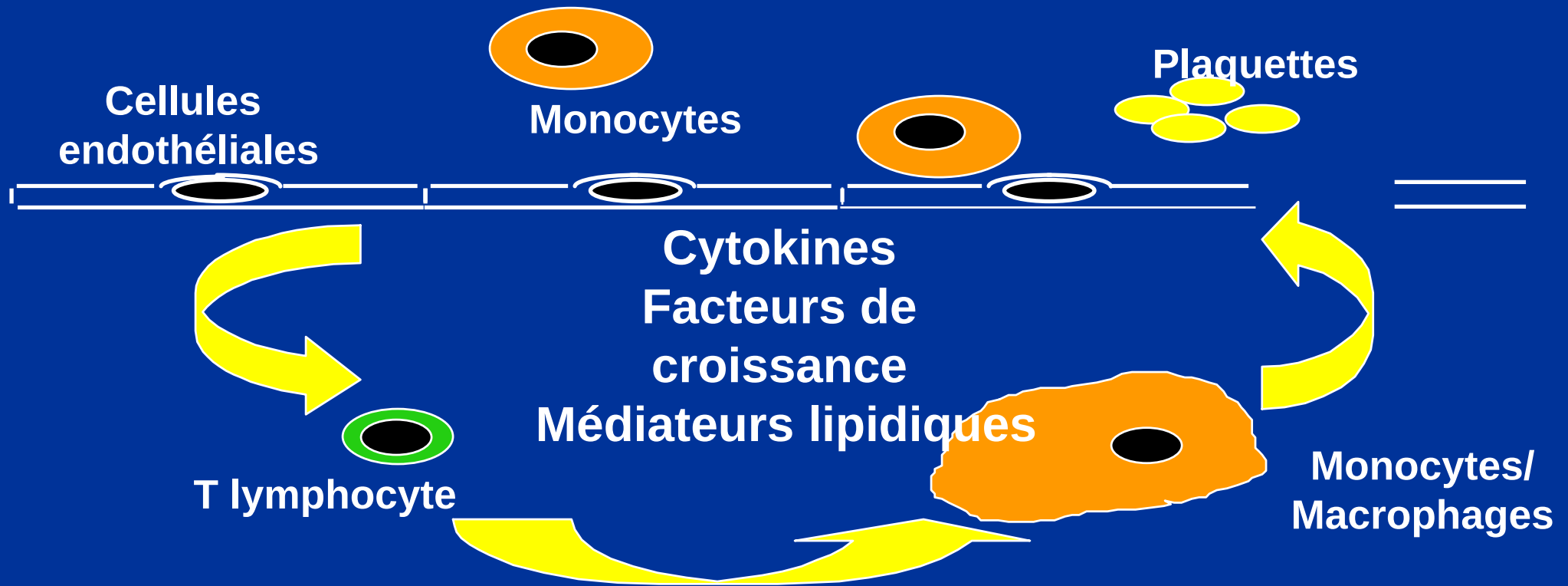
Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant :

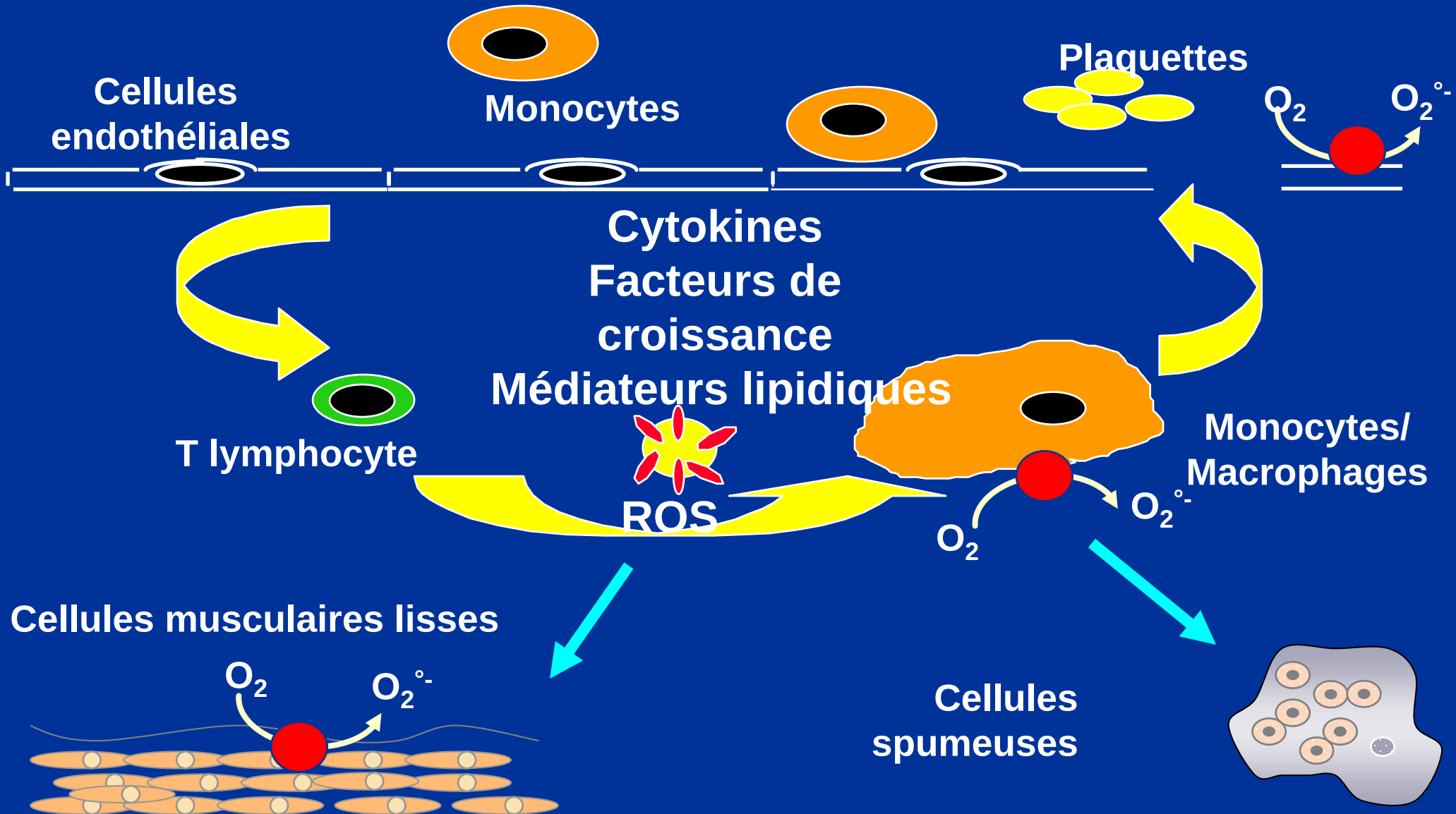
- Résulte d'un déséquilibre entre production de FRO et AO
- A un rôle toxique ... et un rôle informatif
- SO et inflammation sont étroitement liés
- Les boucles d'amplification participent à la transdifférentiation cellulaire

II) L'inflammation dans le risque vasculaire ?

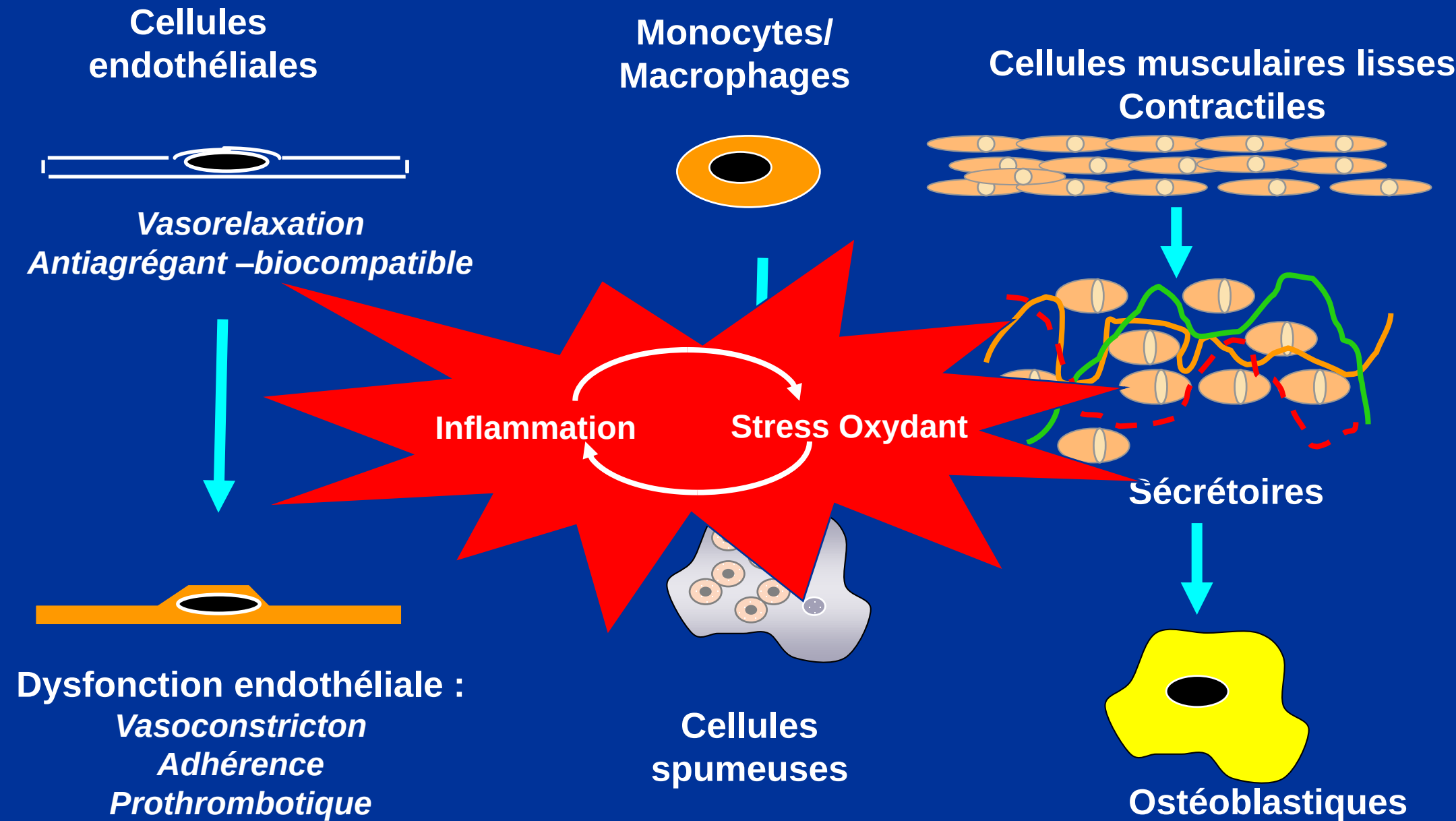
L'inflammation sous endothéliale : Étape précoce de l'athérogenèse



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



Stress oxydant et transdifférentiation cellulaire



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

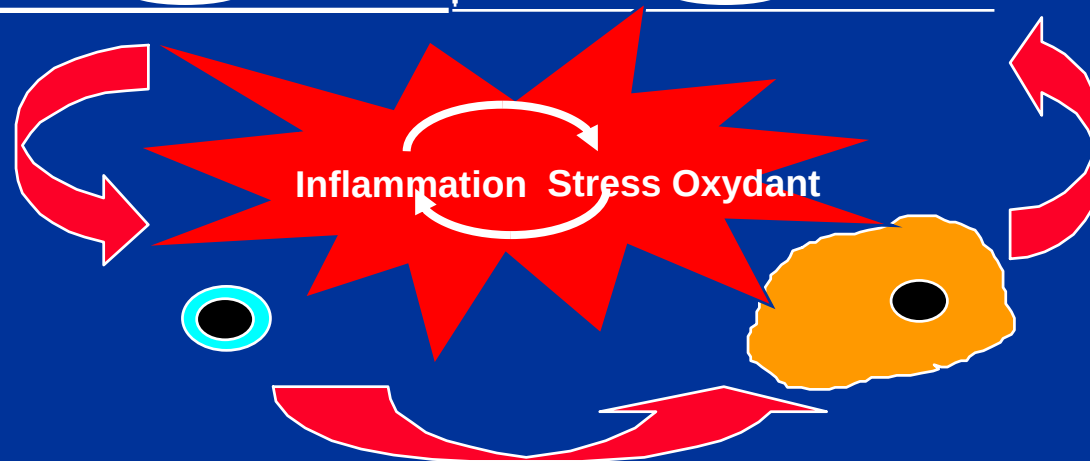
Angio-
plastic

Allograft
dysfunction

Chlamydia

Homocystein

Endothelial dysfunction

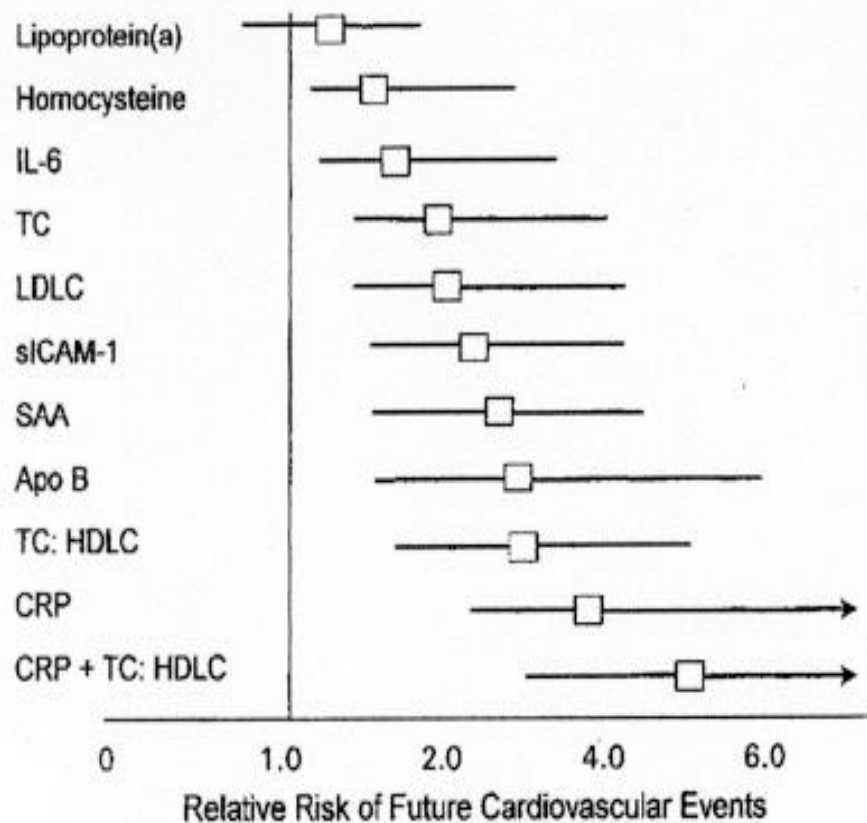


Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogénèse :

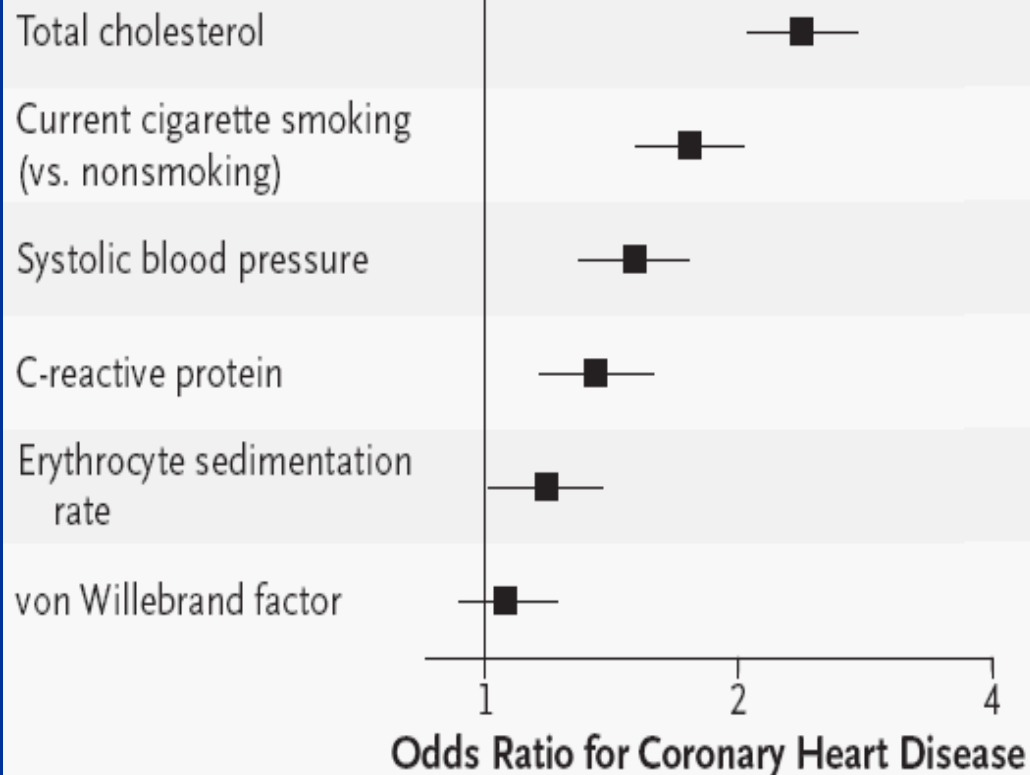
Marqueurs (répartition tertile : haut vs bas)	RR (intervalle de confiance 95%)
Fibrinogène	1,8 (1,6 – 2)
CRP	1,7 (1,4 – 2,1)
Albumine	1,5 (1,3 – 1,7)
Compte Leucocytaire	1,4 (1,3 – 1,5)

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

CRP et autres facteurs de risque biologiques :



Risk Factor

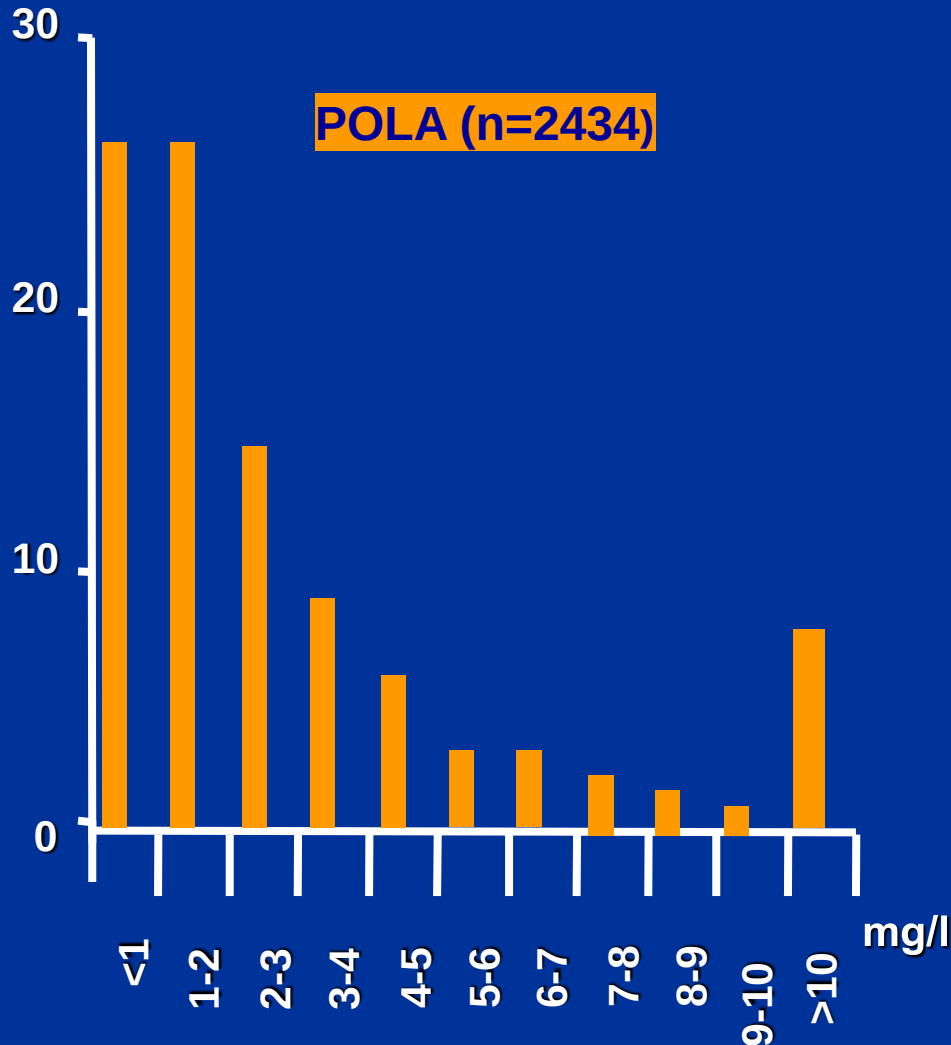


Blake and Ridker,
Circulation Research, 2001; 89:763-771

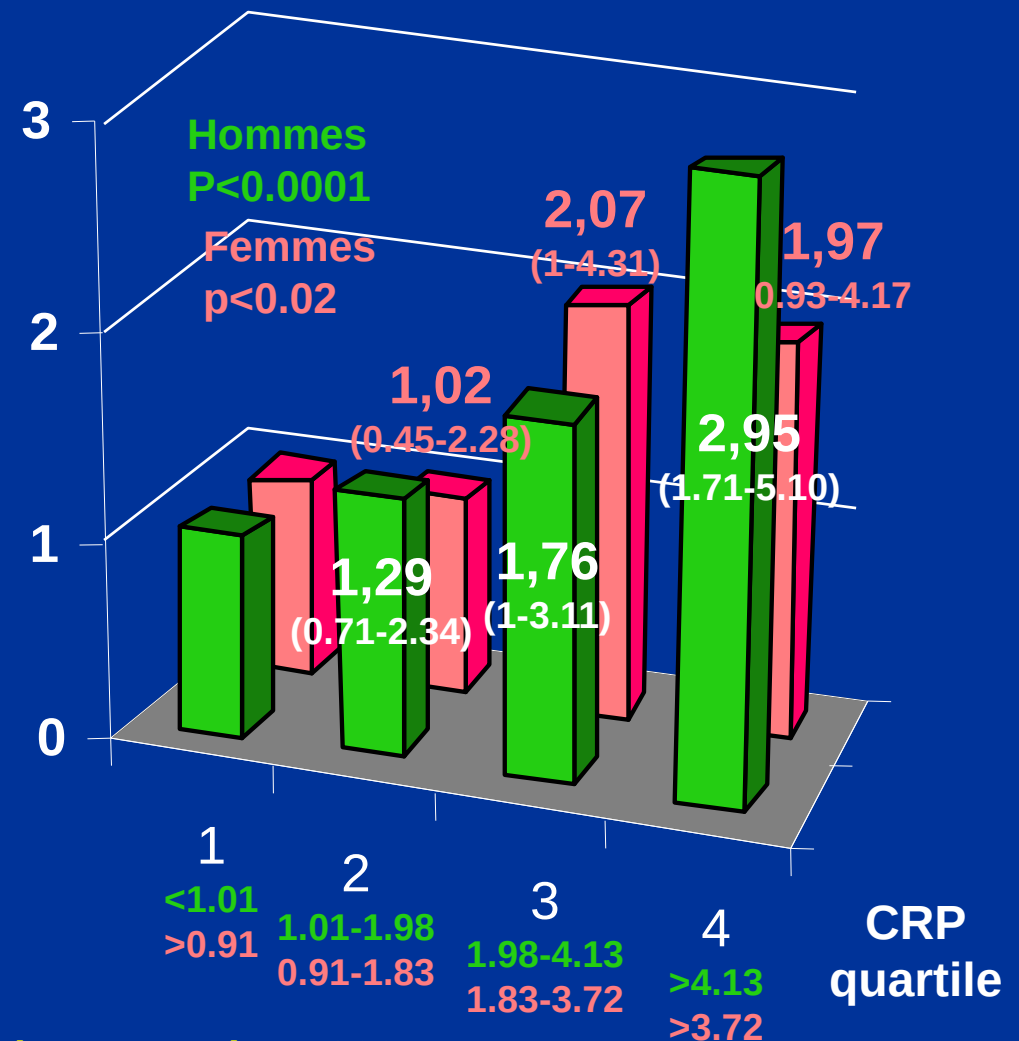
Danesh et al.
N. Engl. J. Med 2004, 350(14): 1387-97)

CRP : un facteur de risque dans POLA

% Patients

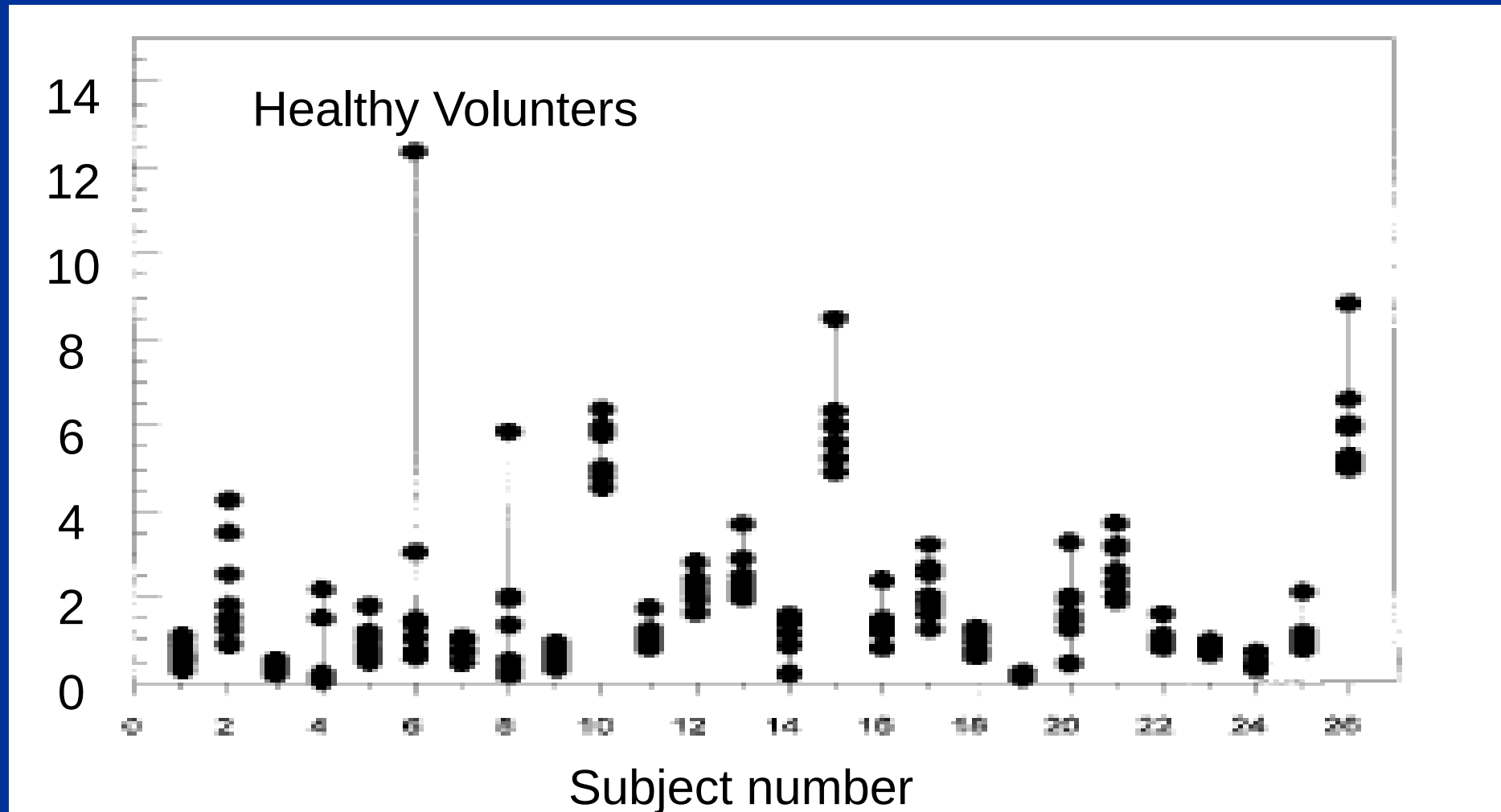


OR Mal. CVx (analyse multivariée)



Dupuy et al., Gerontology 2005

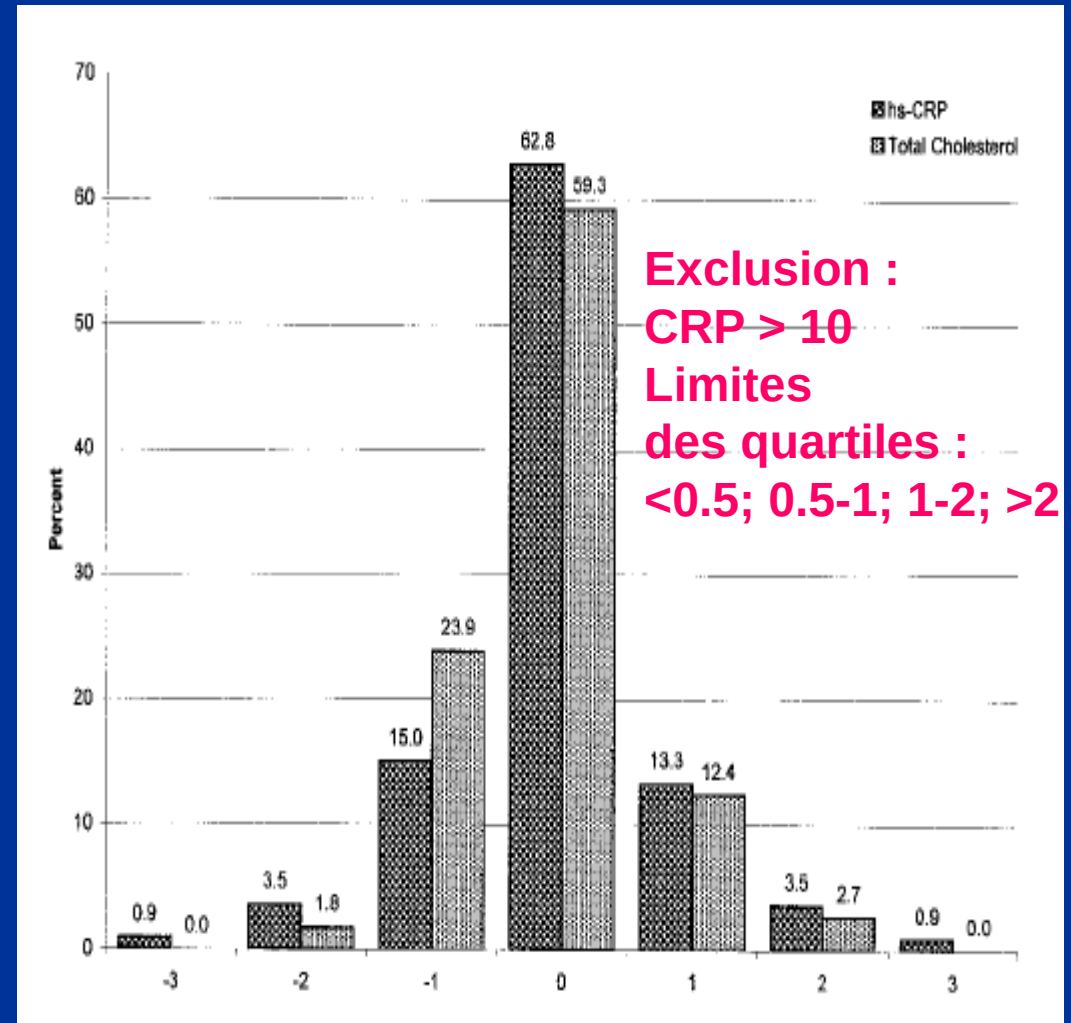
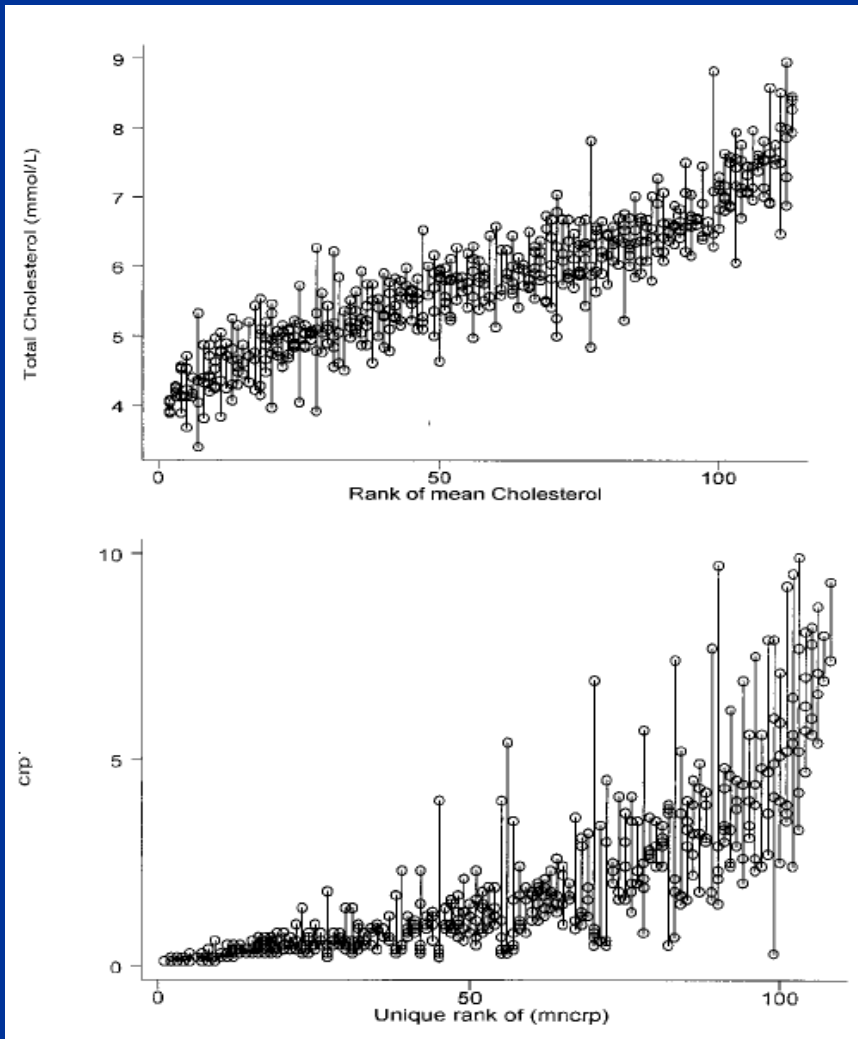
Variabilité intraindividuelle de la CRP ?



Campbell et al., Ann. Clin. Biochem., 2002; 39:85-88

Variabilité en population :

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



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 plus semaines d'intervalle
- considérer la moyenne des valeurs

Pearson et al., Circulation 2003; 107:499-511

La CRP : Les recommandations

1) AFSSAPS 2005 :

En l'état actuel des connaissances, les dosages de CRP, Lp(a), et homocystéine, ainsi que des explorations telles que l'ECG, l'ECG d'effort, l'imagerie carotidienne, la mesure de l'épaisseur intima-média, ne sont pas justifiés de manière systématique chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques. Leur intérêt doit faire l'objet d'une évaluation et de recommandations spécifiques.

2) HAS 2010 : UTILISATION DES MARQUEURS CARDIAQUES DANS LA MALADIE CORONARIENNE ET L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ L'ADULTE EN MÉDECINE AMBULATOIRE

Des dosages « ultrasensibles » de la CRP ont été développés dans les années 90 et peuvent être utilisés comme marqueur pronostique dans les pathologies coronariennes et pour la stratification du risque en prévention primaire.

3) ESC/EAS Guidelines :

« Moderate risk :

Subjects are considered to be at moderate risk when their SCORE is $\geq 1\%$ and $\geq 5\%$ at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this risk category. This risk is further modulated by a family history of premature CAD, abdominal obesity, physical activity pattern, HDL-C, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogen, homocysteine, apo B, and social class.”

Evidences regarding reclassification or contribution to risk assessment when non traditionnal risk factors are considered

Recommendation 1. If, after quantitative risk assessment, a risk-based treatment decision is uncertain, assessment of 1 or more of the following—family history, **hs-CRP**, CAC score, or ABI—may be considered to inform treatment decision making.

(Grade E, Expert Opinion); ACC/AHA COR I Ib, LOE B

Recommendation 2. CIMT is not recommended for routine measurement in clinical practice for risk assessment for a first ASCVD event.

(Grade N, No Recommendation For or Against); ACC/AHA Class III: No Benefit, LOE B

- *Based on new evidence reviewed during ACC/AHA update of the evidence.*

Recommendation 3. The contribution to risk assessment for a first ASCVD event using ApoB, chronic kidney disease, albuminuria, or cardiorespiratory fitness is uncertain at present.

Evidences regarding reclassification or contribution to risk assessment when non traditionnal risk factors are considered

Measure	Support Revising Risk Assessment Upward	Do Not Support Revising Risk Assessment
Family history of premature CVD	Male <55 years of age Female <65 years of age (1 st degree relative)	Occurrences at older ages only (if any)
hs-CRP	≥2 mg/L	<2 mg/L
CAC score	≥300 Agatston units or ≥75 th percentile for age, sex, and ethnicity*	<300 Agatston units and <75 percentile for age, sex, and ethnicity*
ABI	<0.9	≥0.9

*For additional information, see <http://www.mesa-nhlbi.org/CACReference.aspx>.

ABI indicates ankle-brachial index; CAC, coronary artery calcium; CVD, cardiovascular disease; and hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant :

- Résulte d'un déséquilibre entre production de FRO et AO
- A un rôle toxique ... et un rôle informatif
- SO et inflammation sont étroitement liés
- Les boucles d'amplification participent à la transdifférentiation cellulaire

II) L'inflammation dans le risque vasculaire :

- Les biomarqueurs inflammatoires peuvent être utiles dans la stratification du risque
- La hs-CRP est le marqueur le plus reconnu malgré ses limites
- 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)*

Phosphocholine

Ca⁺⁺ dépendante

Histones,
Ribonucleoproteines...

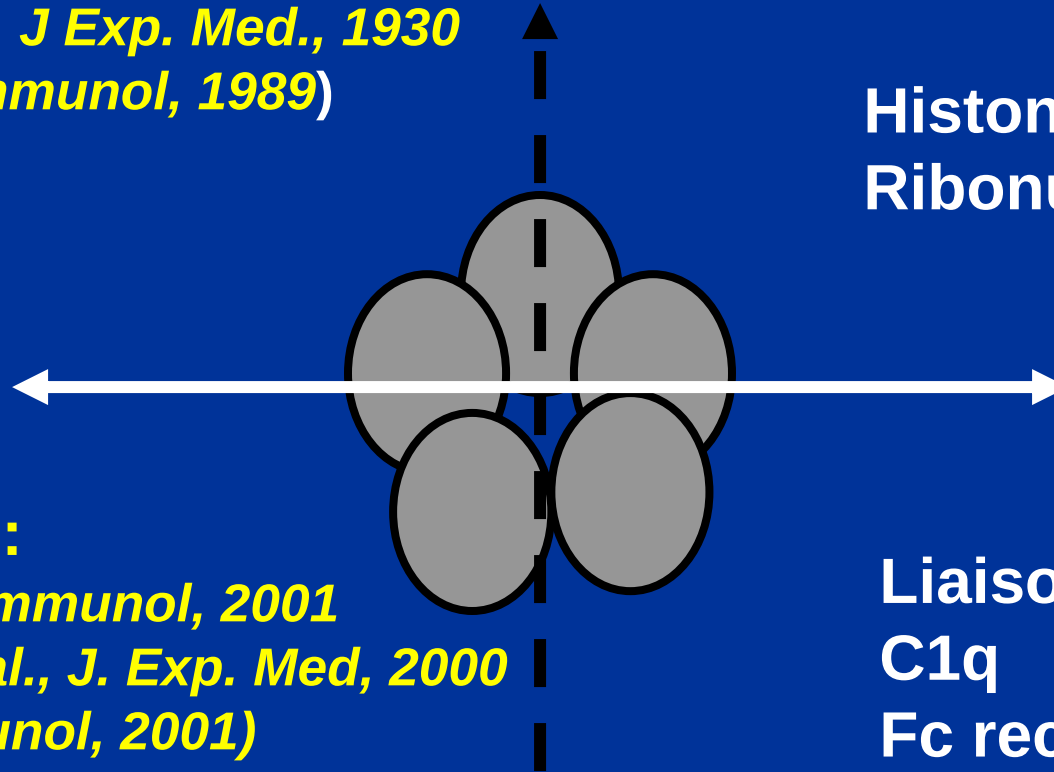
Face effectrice :

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

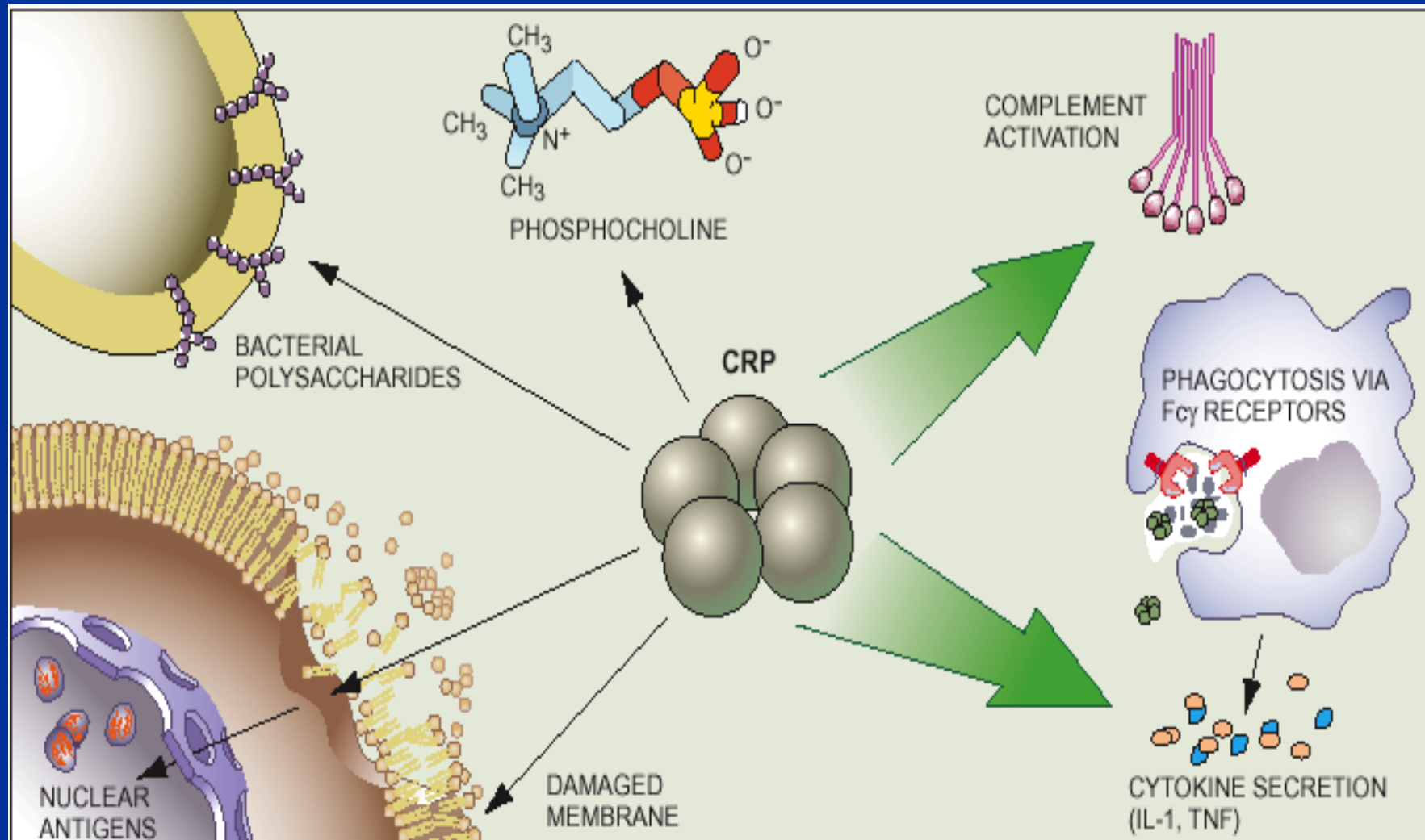
Liaison aux

C1q

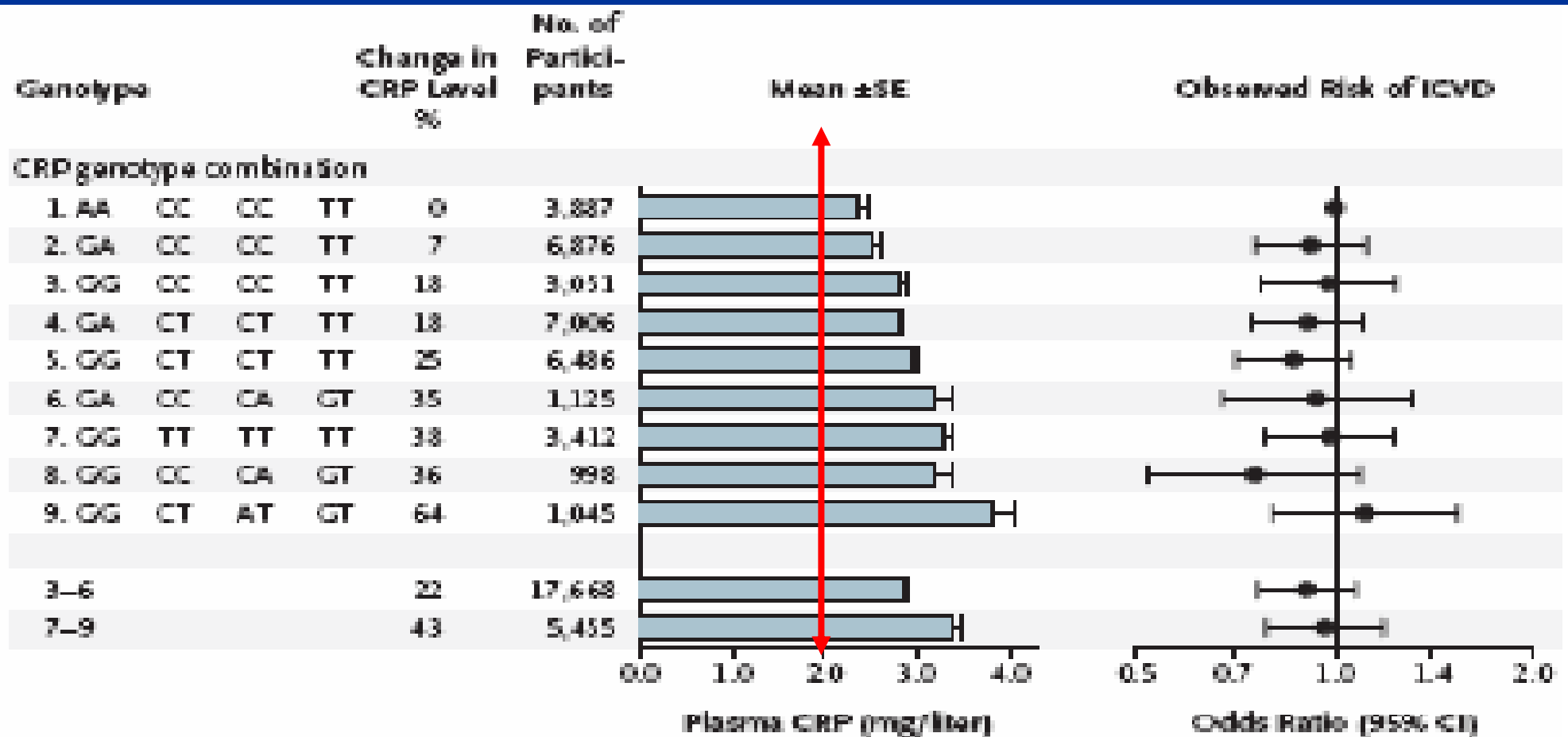
Fc recepteurs des IgI
(FcγRI et FcγRIIa)



Fonction : « Opsonophagocytosis »

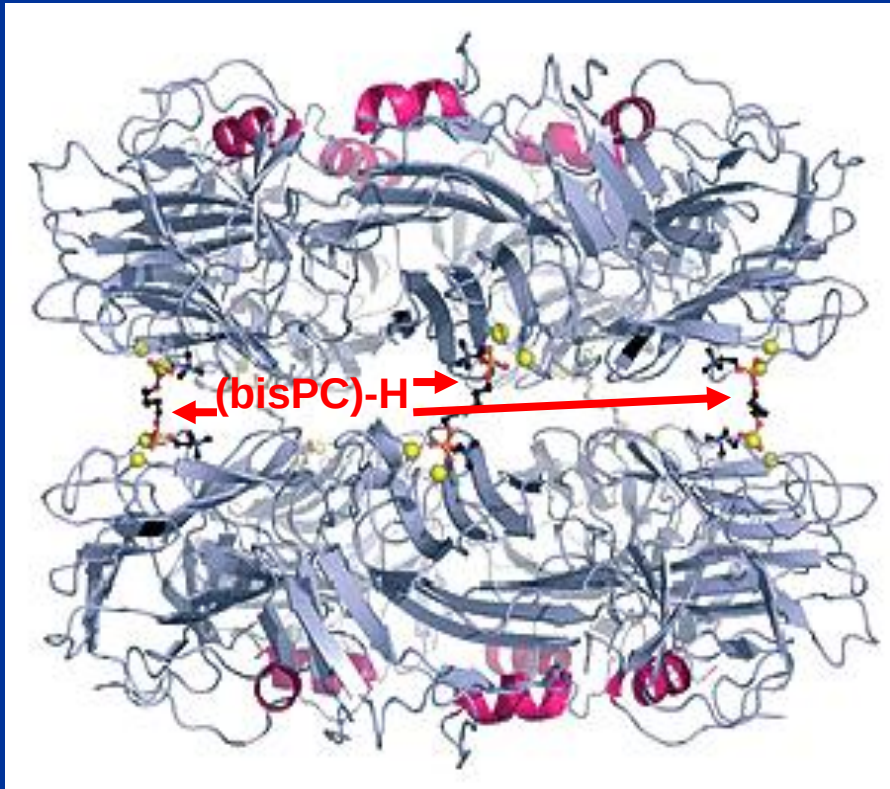


Polymorphisme de la CRP et risque vasculaire ?

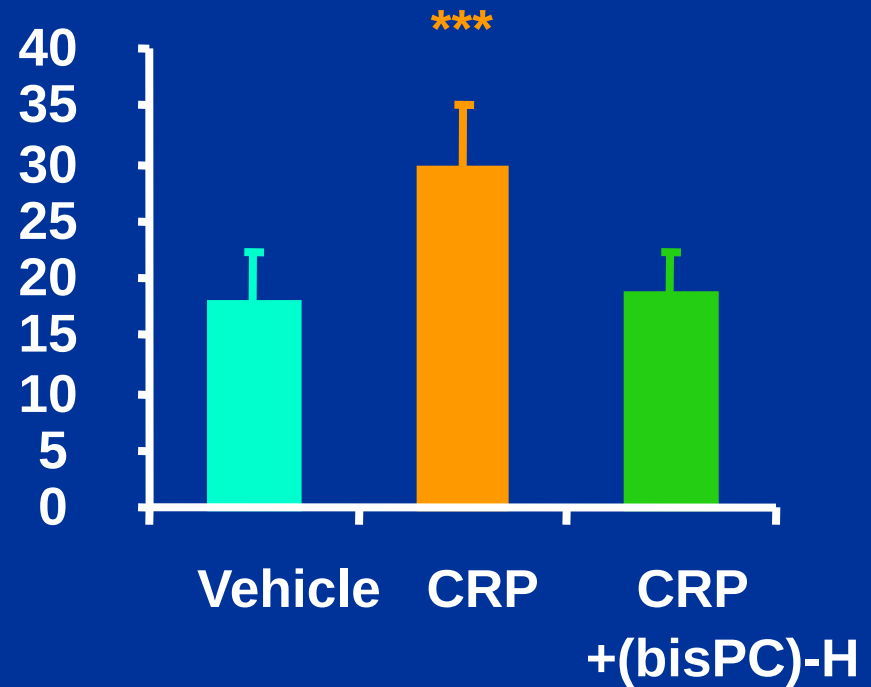


CRP : un amplificateur du risque vasculaire ?

Modèles animaux

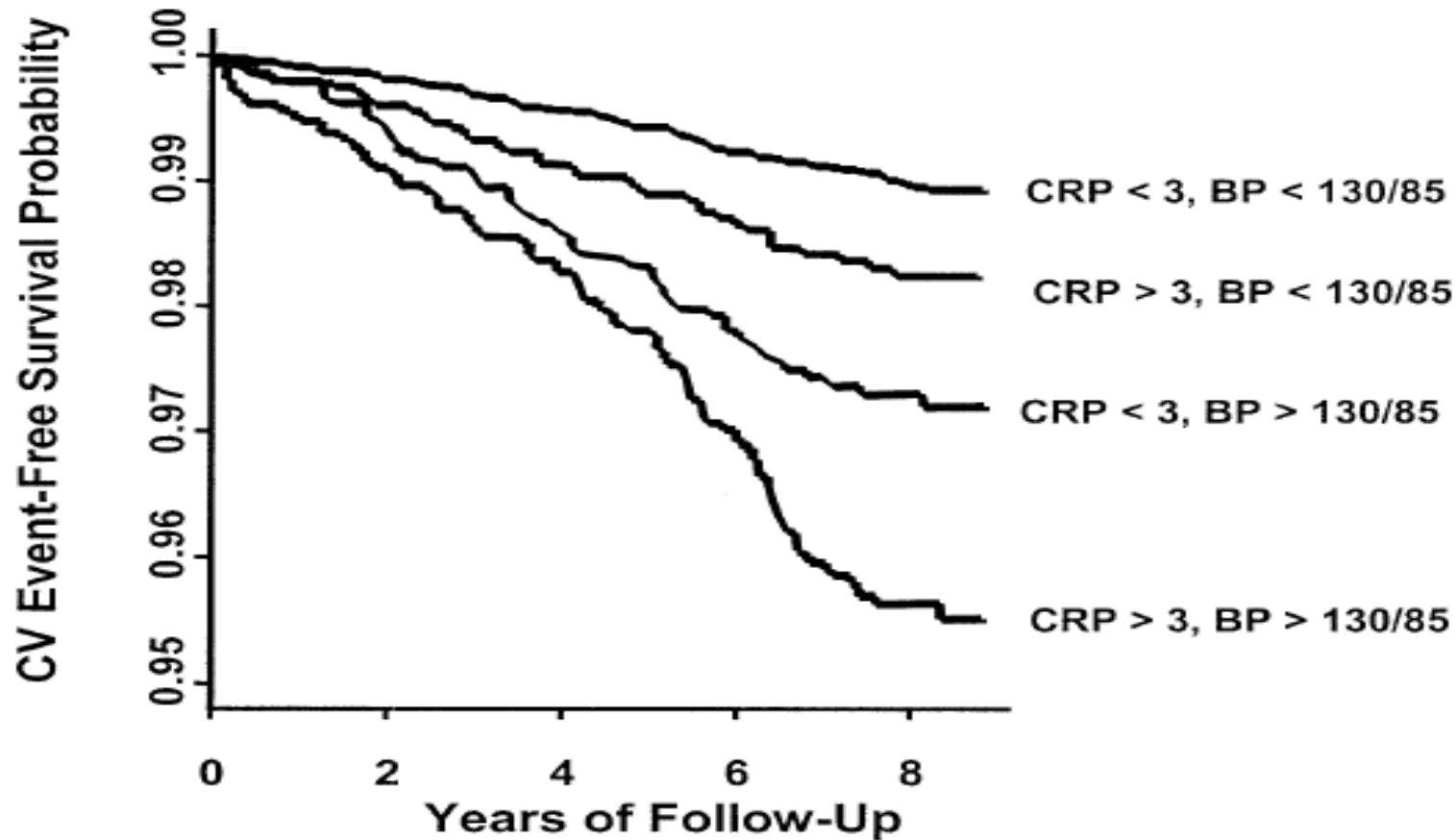


% Infarctus size



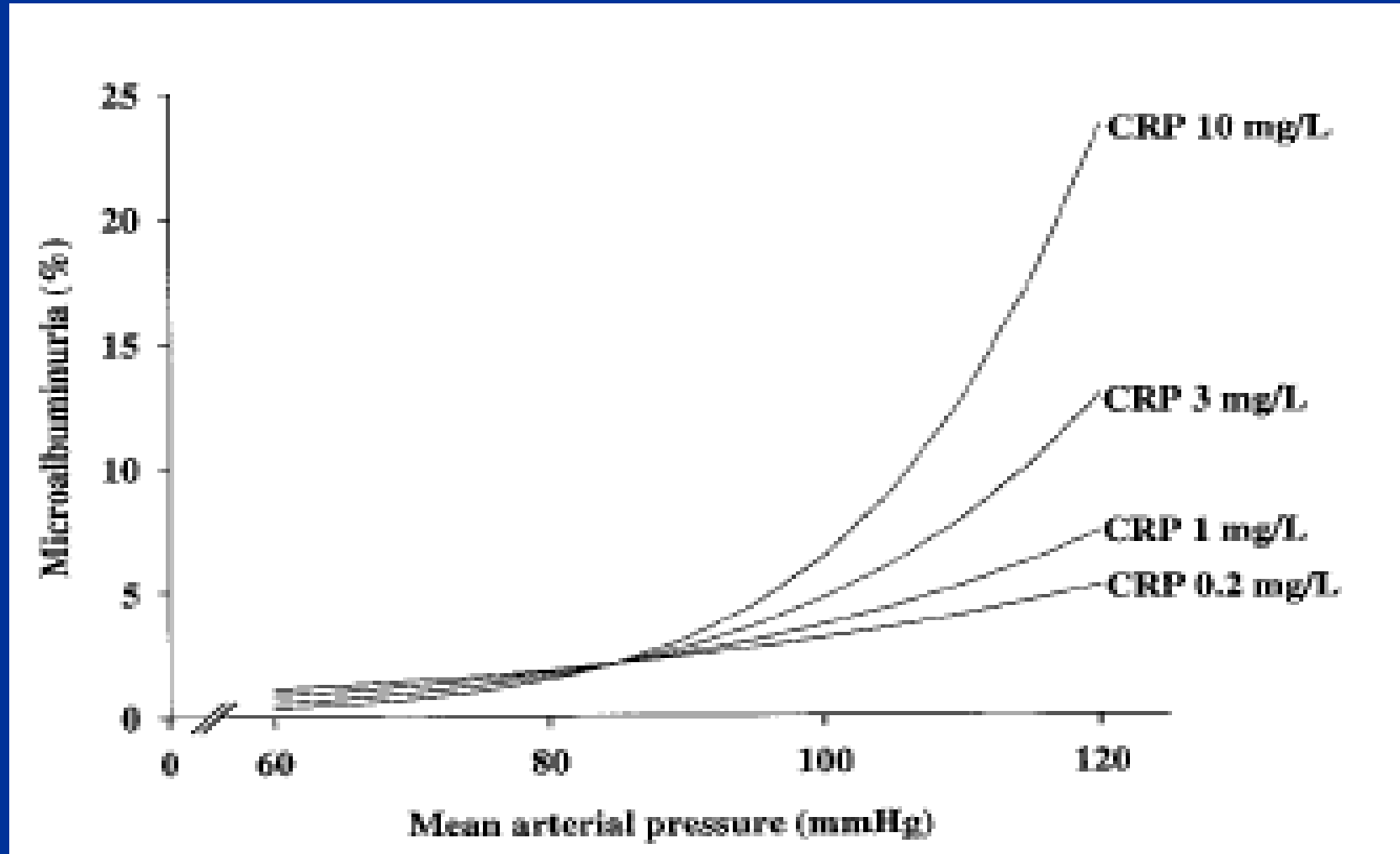
Pepys, Nature Nature. 2006 Apr 27;440(7088):1217-21.

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



Sattar et al., Circulation 2003

La CRP aggrave la relation entre hypertension et microalbuminurie (Etude PREVEND)



Stuveling EM et al. Hypertension. 2004;43(4):791-6.

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant :

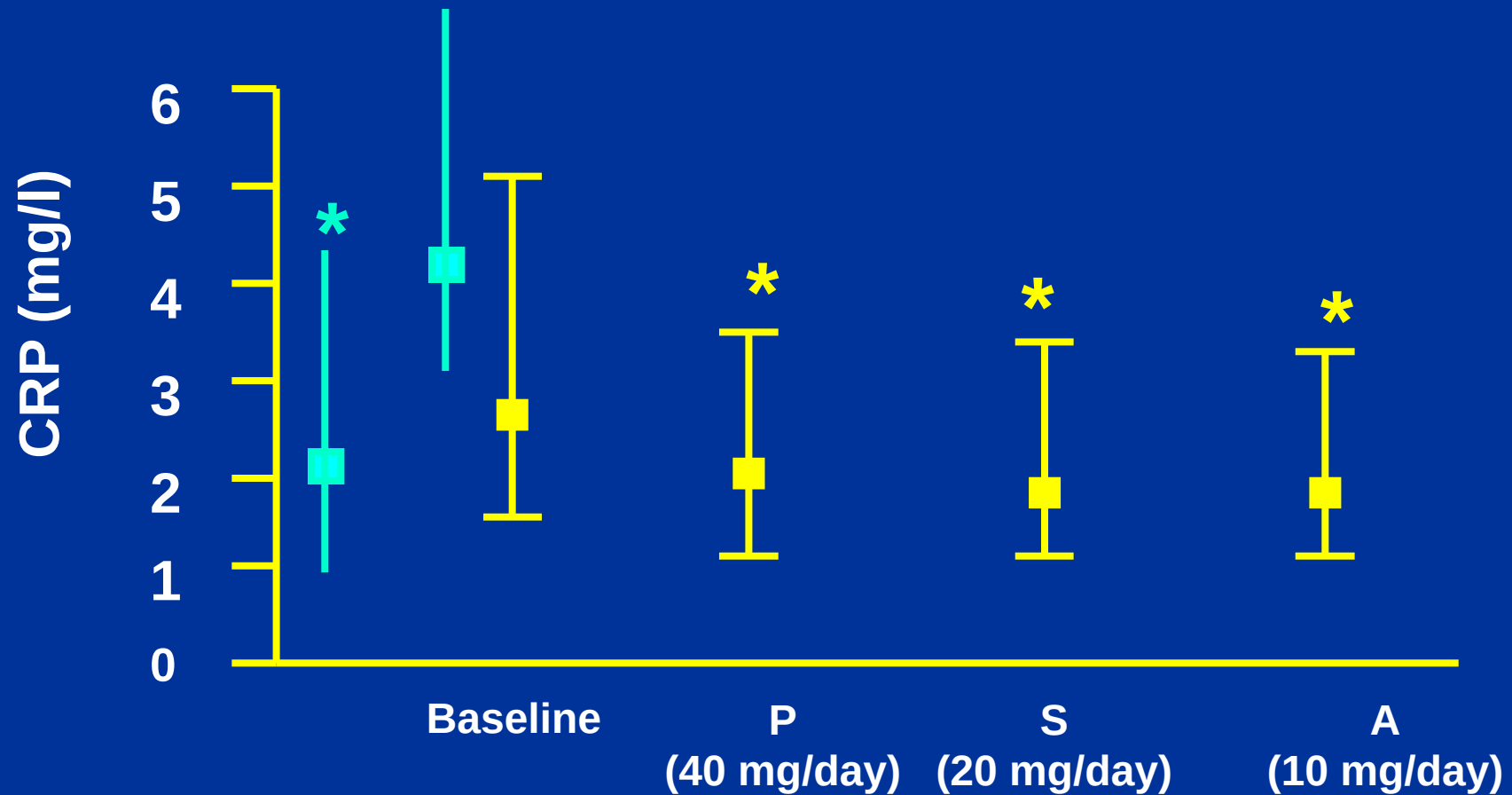
- Résulte d'un déséquilibre entre production de FRO et AO
- A un rôle toxique ... et un rôle informatif
- SO et inflammation sont étroitement liés
- Les boucles d'amplification participent à la transdifférentiation cellulaire

II) L'inflammation dans le risque vasculaire :

- Les biomarqueurs inflammatoires peuvent être utiles dans la stratification du risque
- La hs-CRP est le marqueur le plus reconnu malgré ses limites
- La CRP un marqueur et un amplificateur du risque vasculaire

III) Stress Oxydant et inflammation : quelles conséquences en prévention ?

Statines et baisse de la CRP



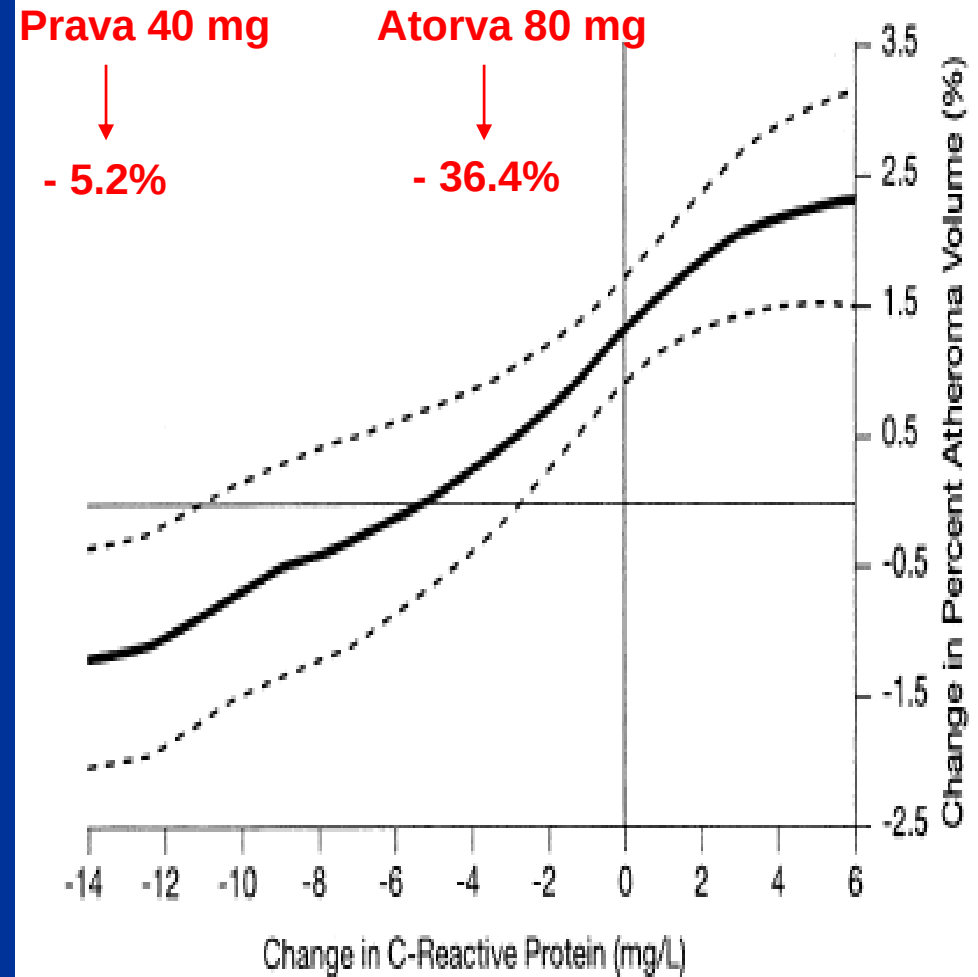
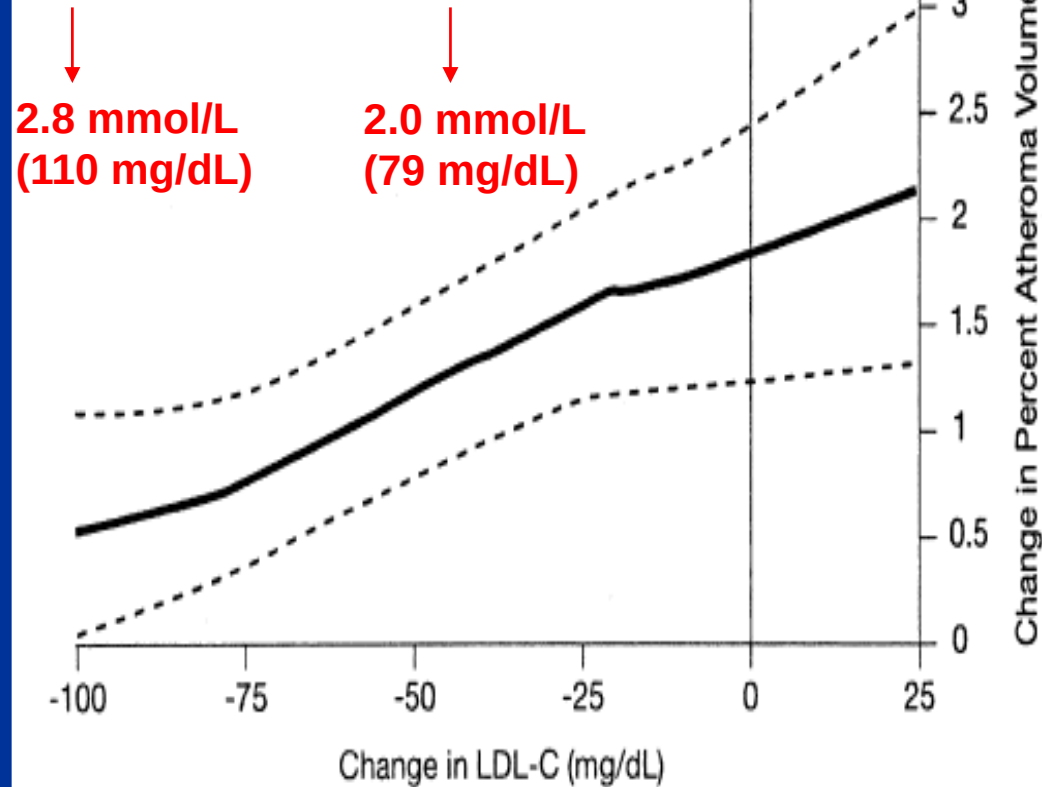
(Ridker et al., NEJM 2008)

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

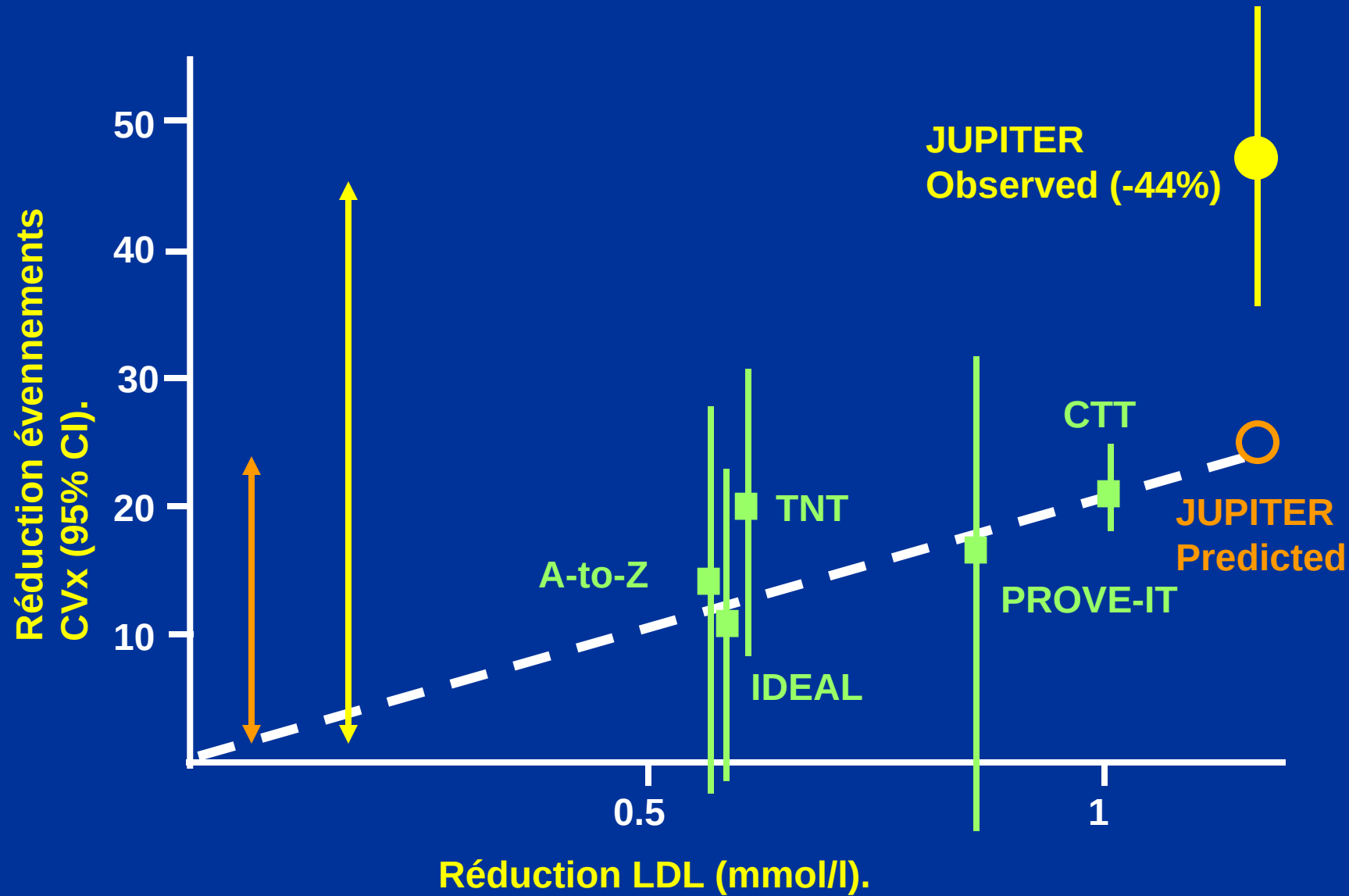
Un lien entre prévention et baisse de la CRP

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

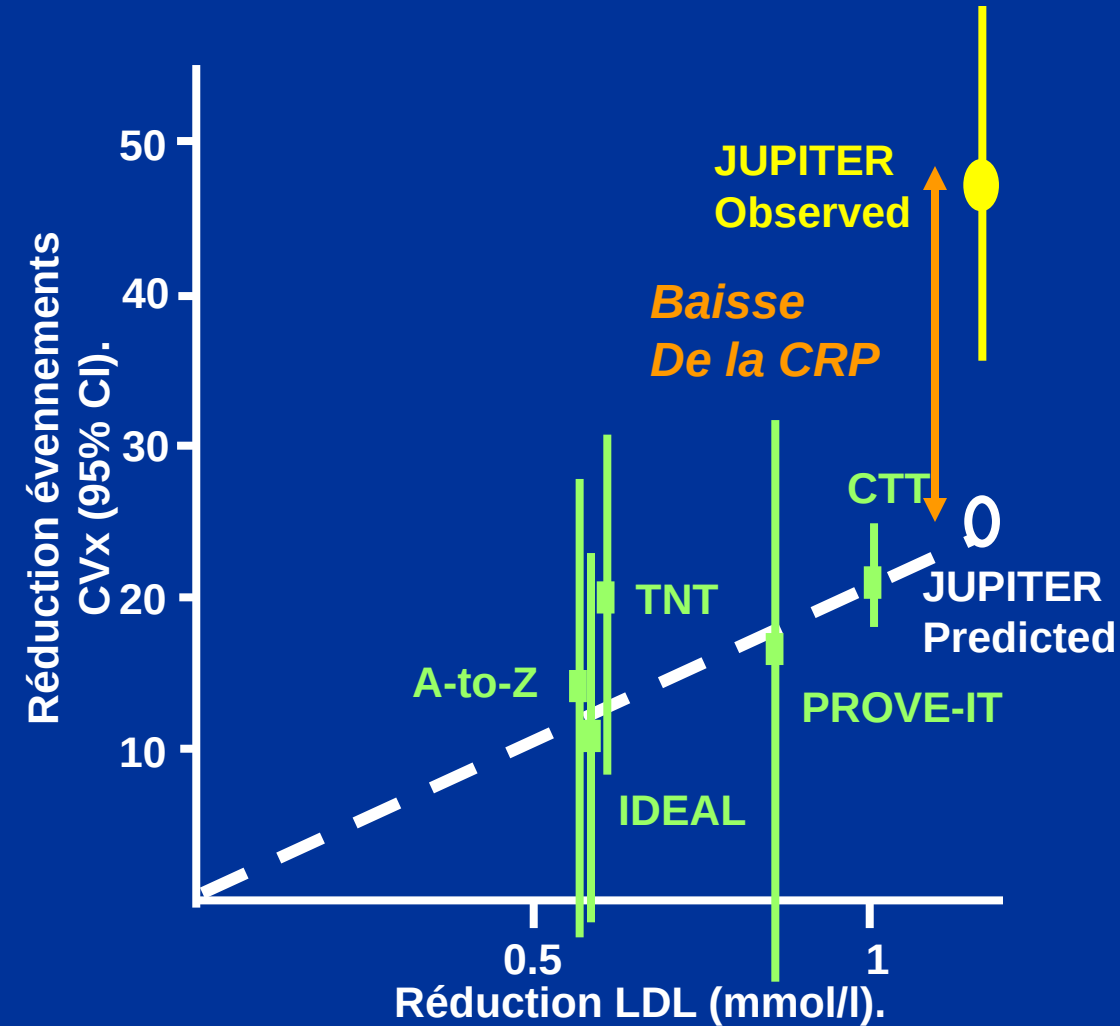
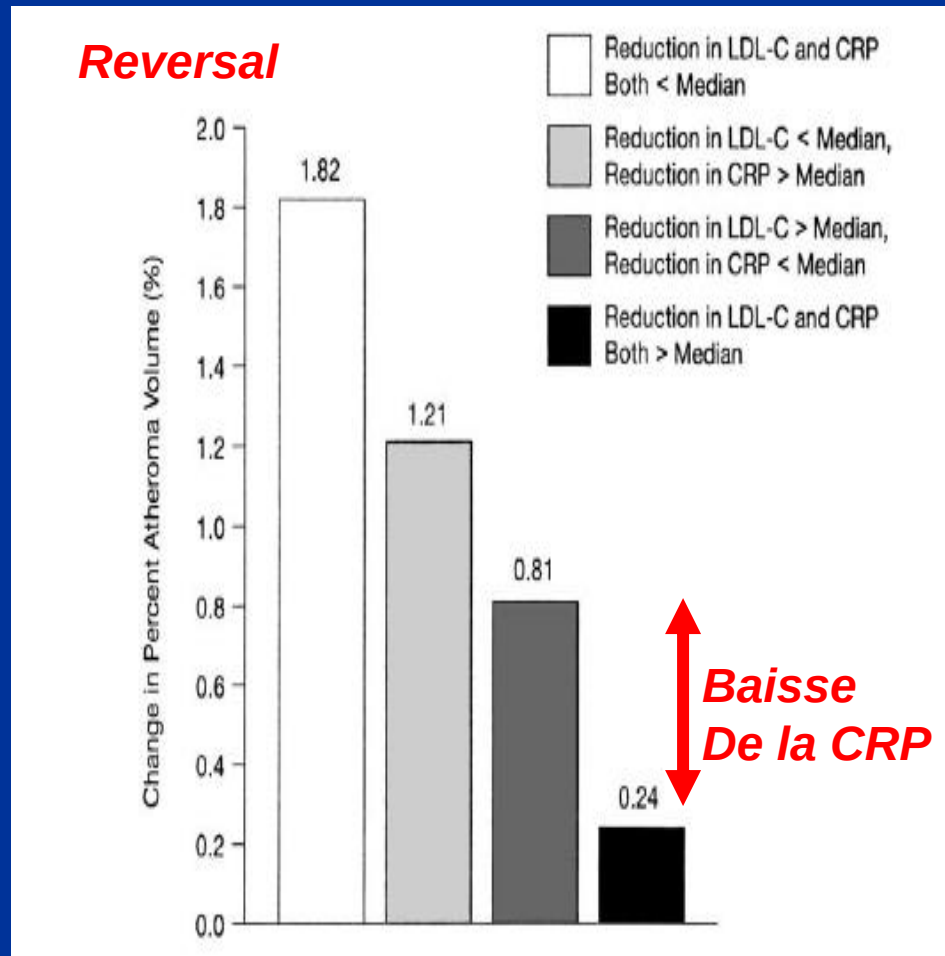
Prava 40 mg vs Atorva 80 mg



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



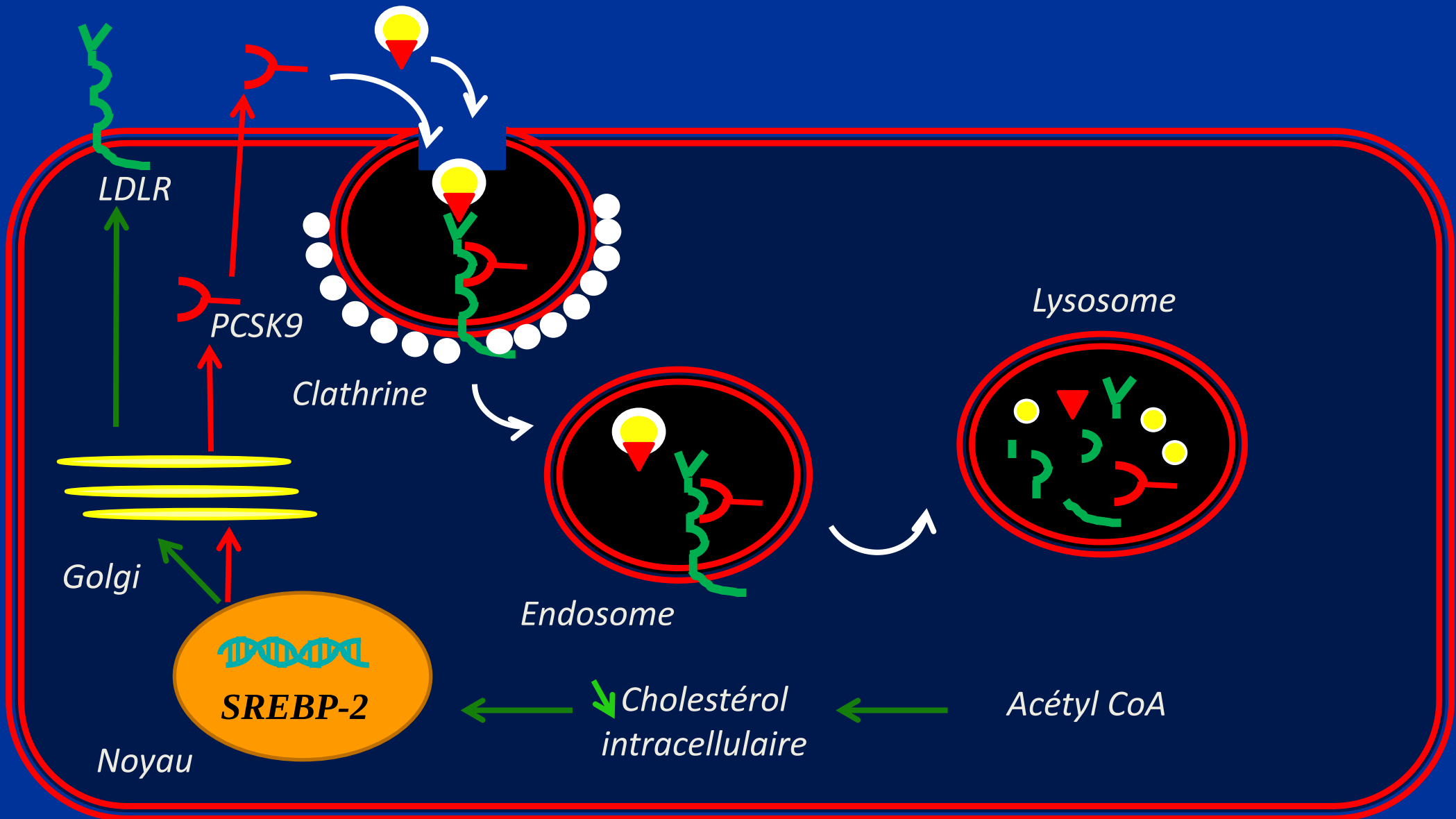
La baisse de la CRP : une cible synergique avec le LDL cholestérol



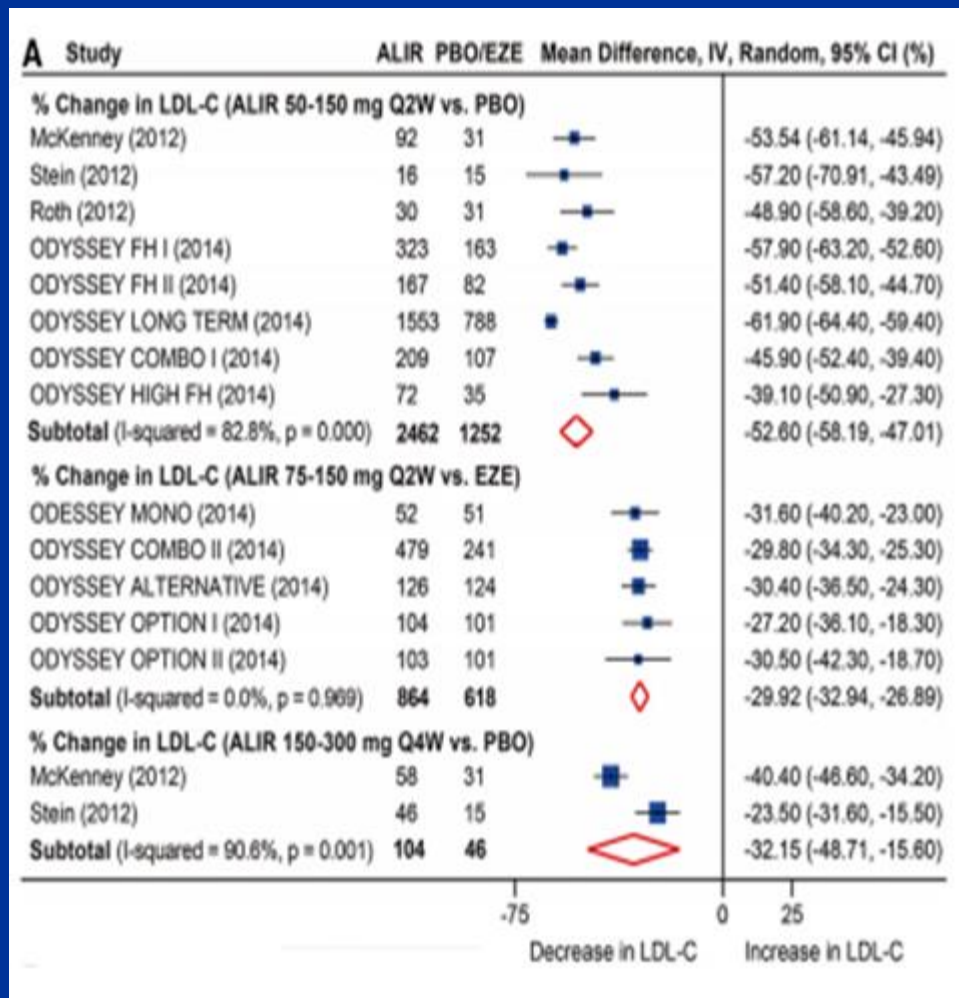
Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.

Ridker et al., NEJM, 2008.

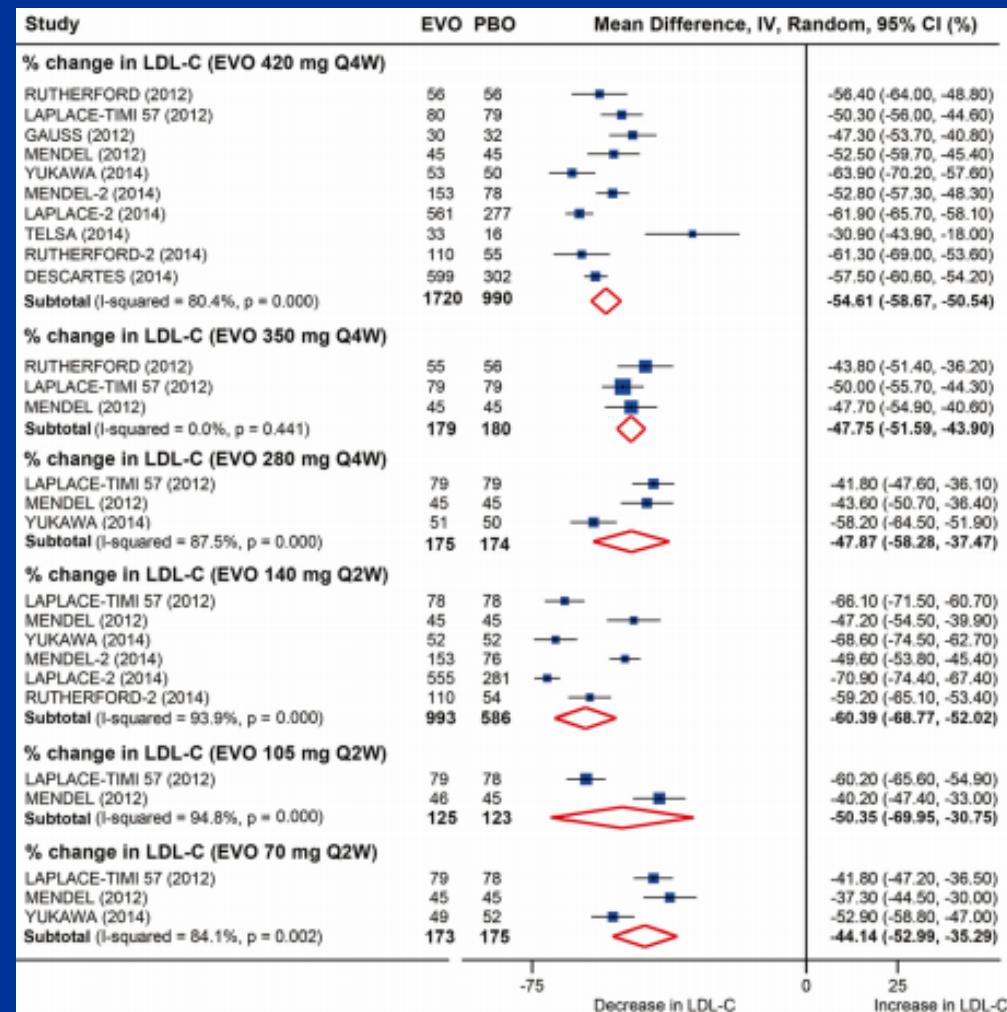
Effets pleiotropes des statines ou baisse du cholestérol : les premières leçons des anti-PCSK9



Les anti-PCSK-9 : Metaanalysis



Alirocumab (SAR236553 Sanofi)

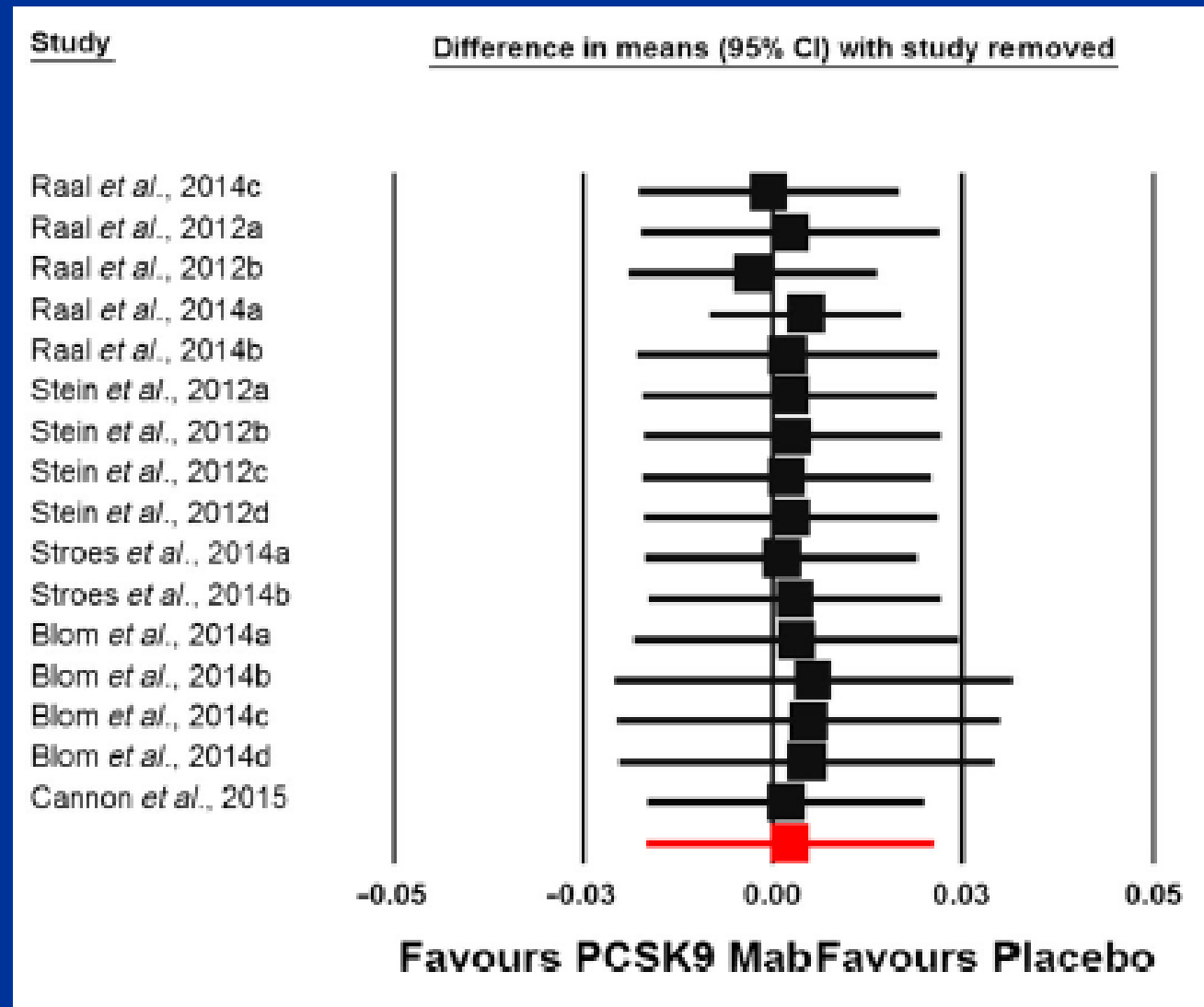


Evolocumab (AMG 145, AMGEN)

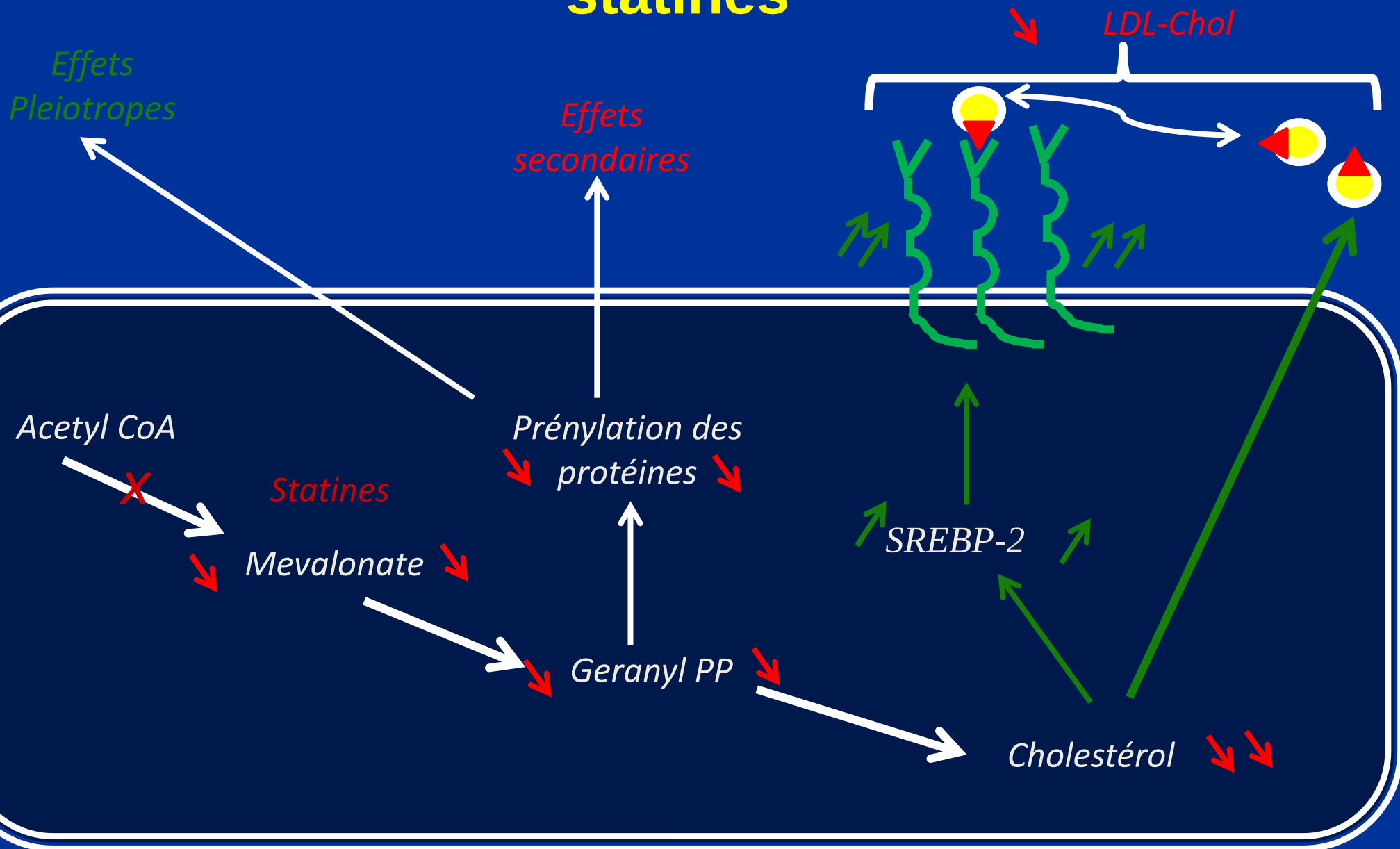
Zhang et al. BMC Medicine (2015) 13:123

Les anti-PCSK-9 ... et l'inflammation : Metaanalysis

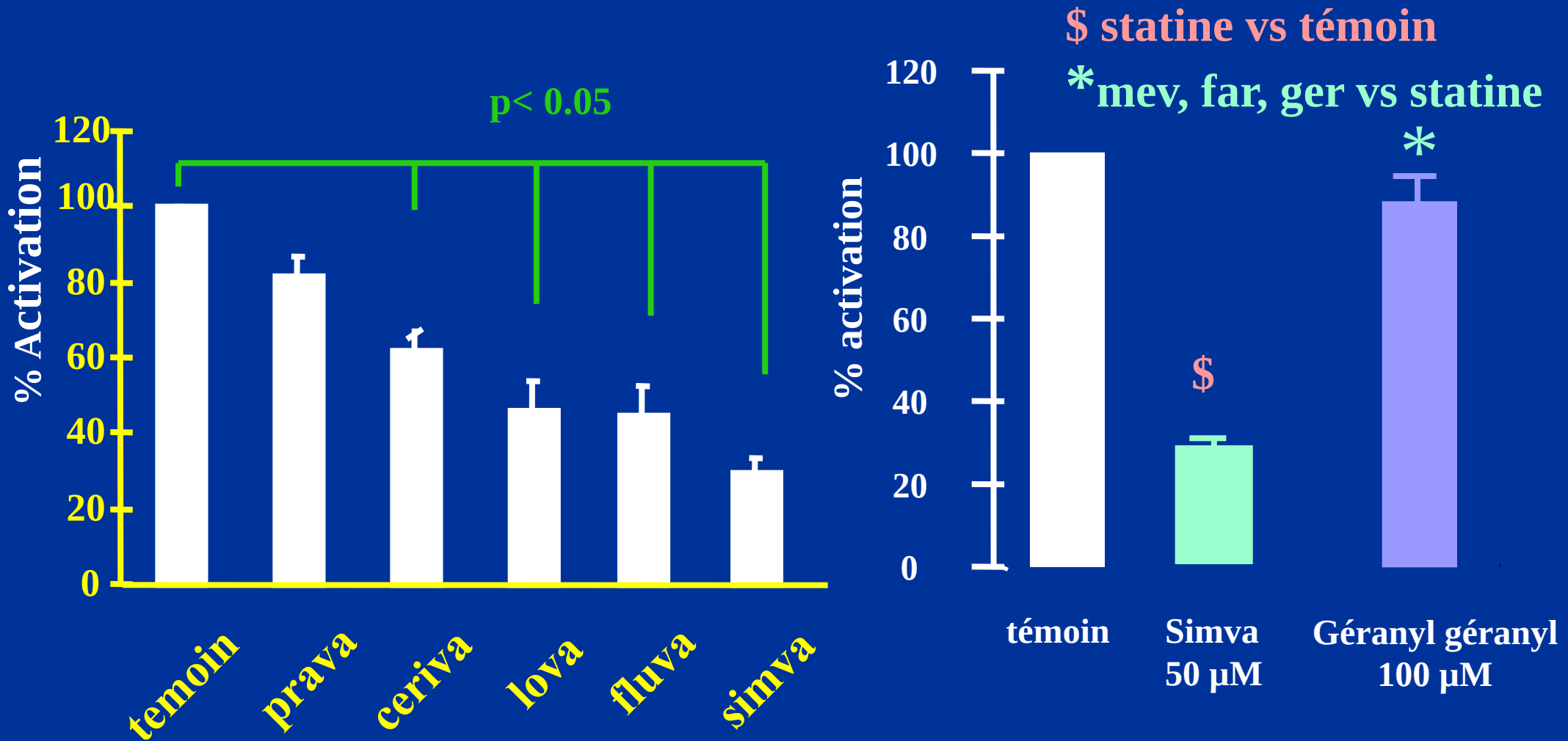
Sixteen treatment arms, with a total of 2546 participants



Effets pleiotropes et hypocholestérolémiants des statines

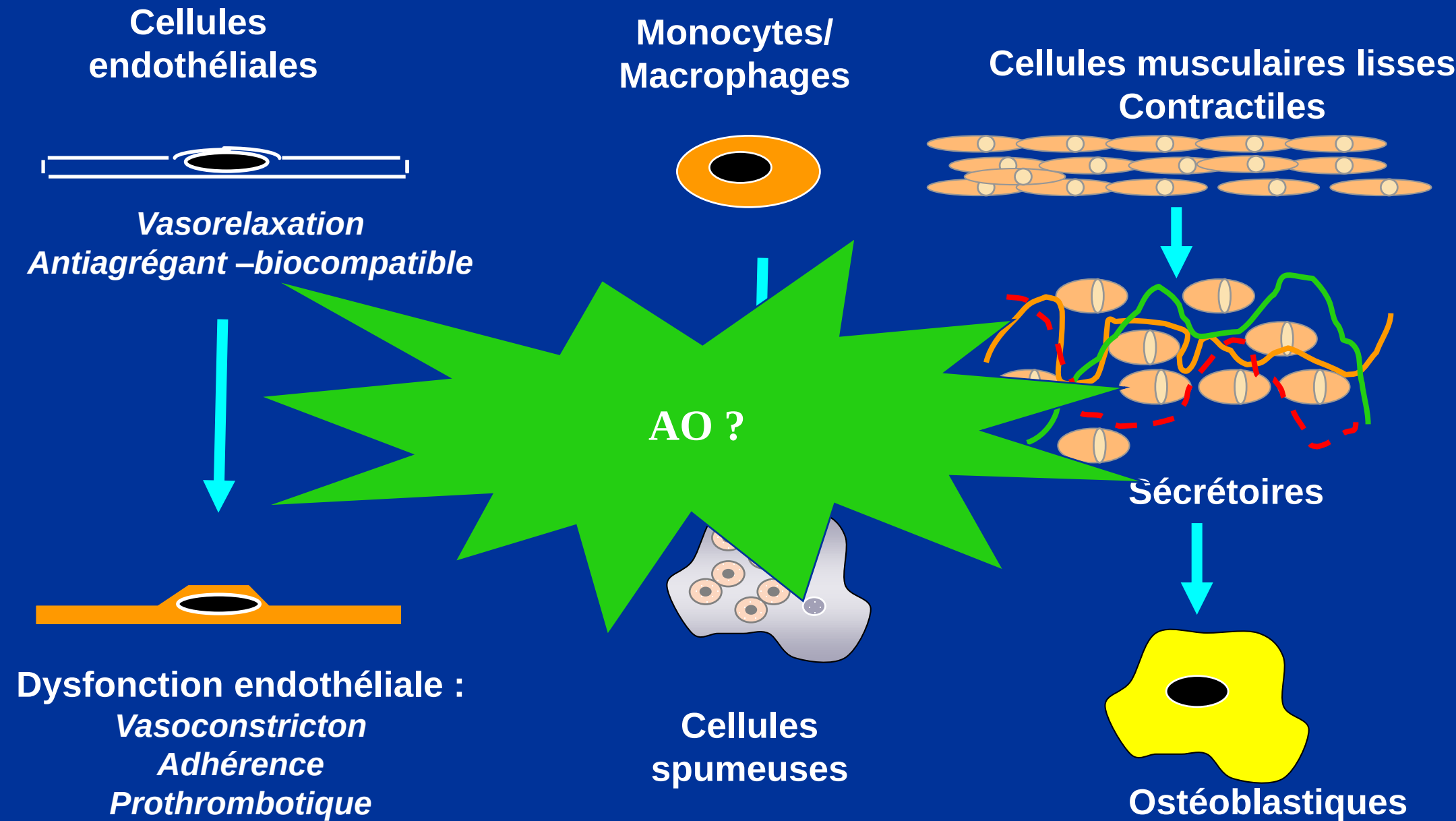


Effet anti-oxydant des statines

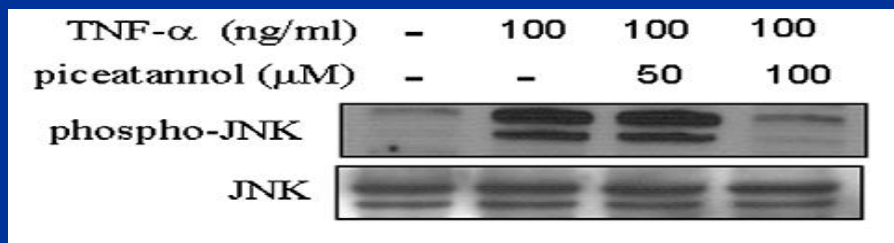
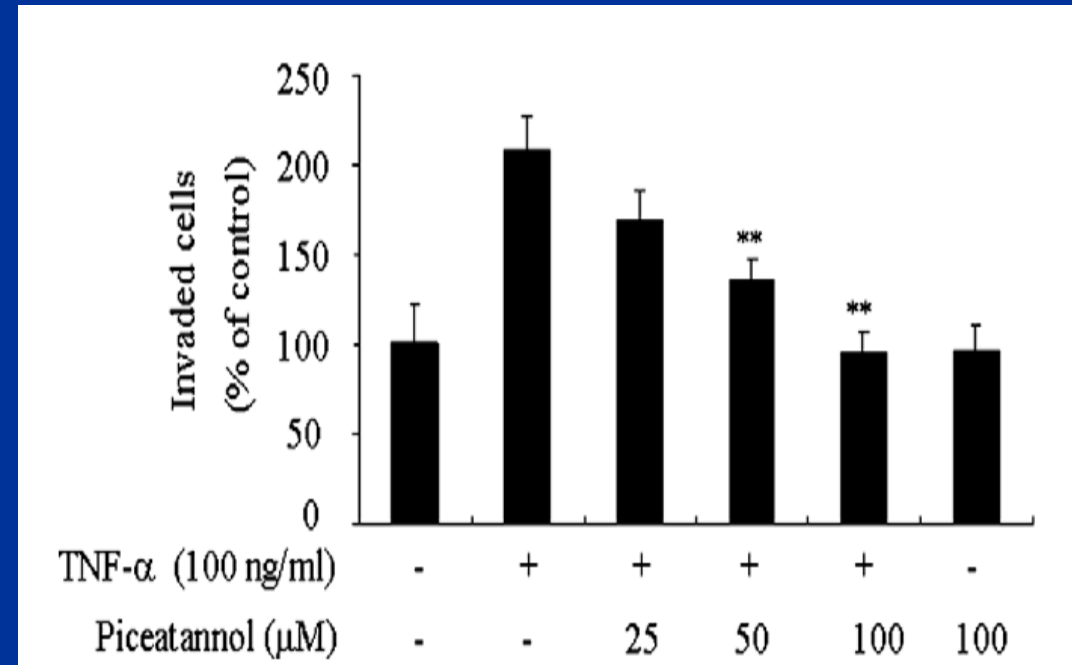
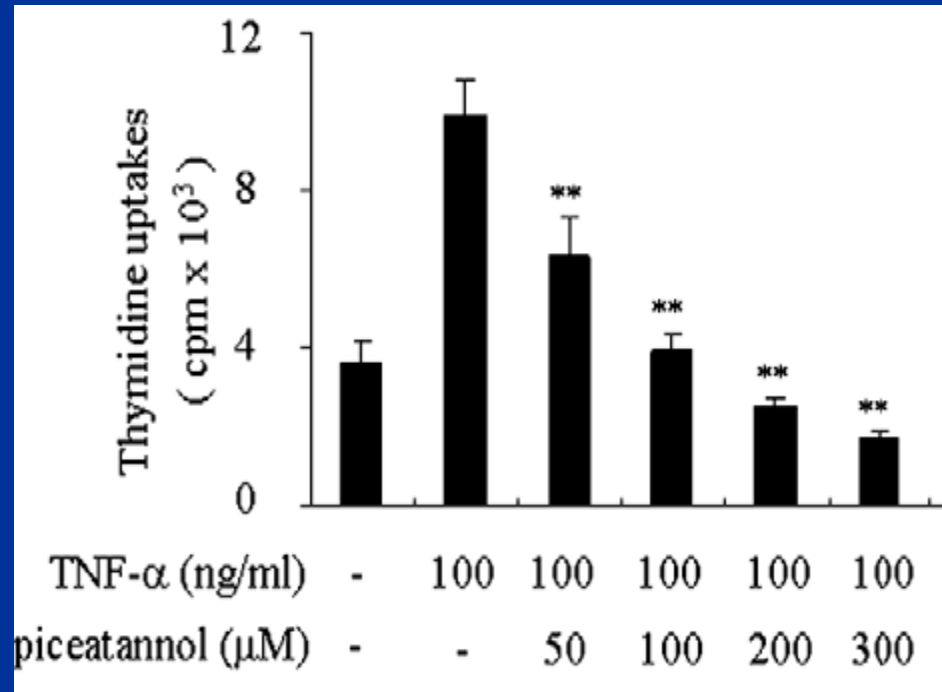


Delbosc et al., J. Cardiol. Pharmac. Cardiovasc Pharmacol. 2002 Oct;40(4):611-7.

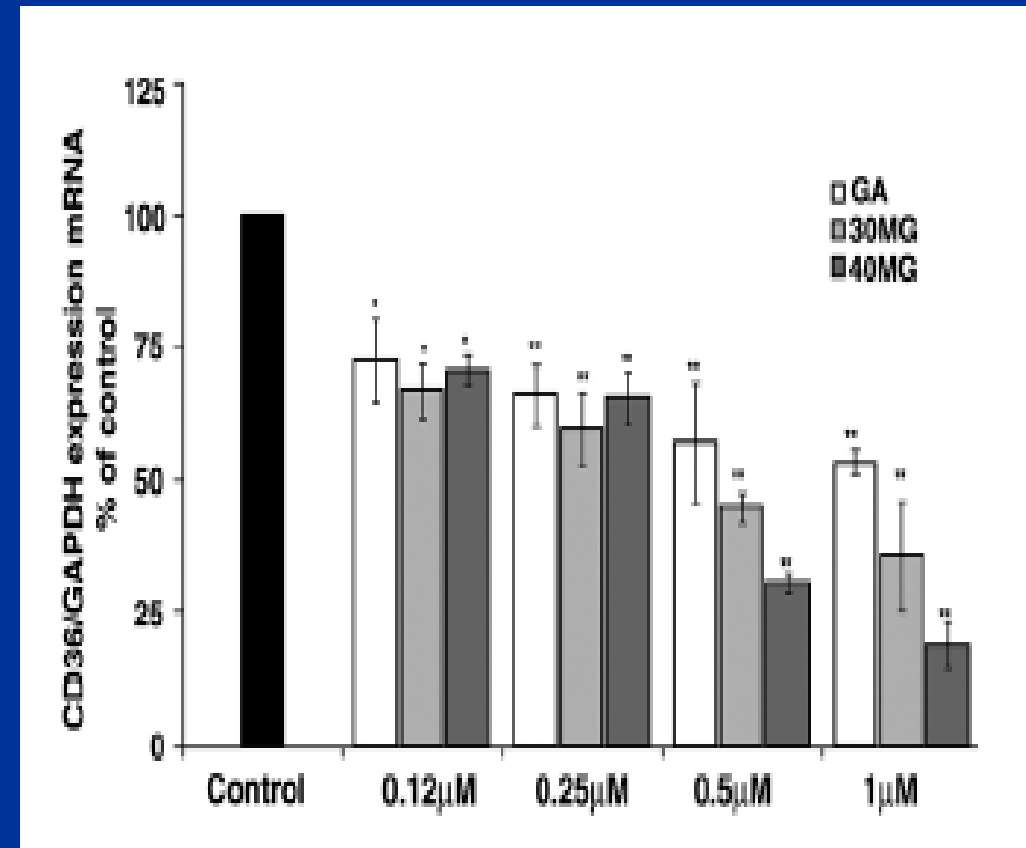
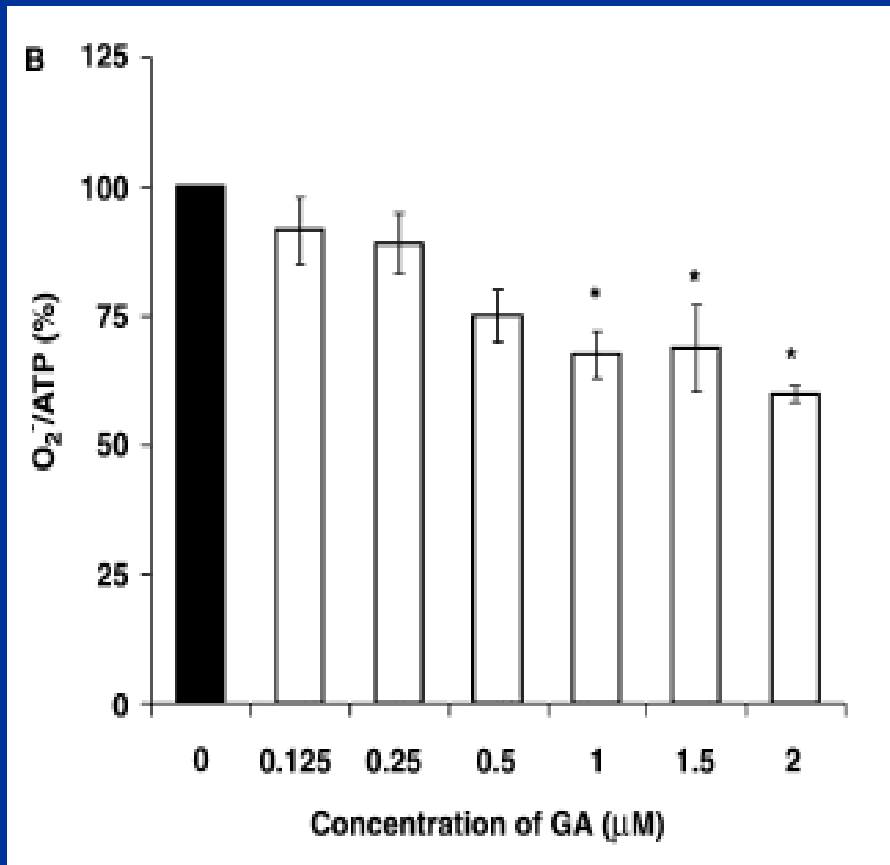
Stress oxydant et transdifférentiation cellulaire



Le piceatannol, un analogue du Resveratrol, inhibe la prolifération et la migration des CMLV

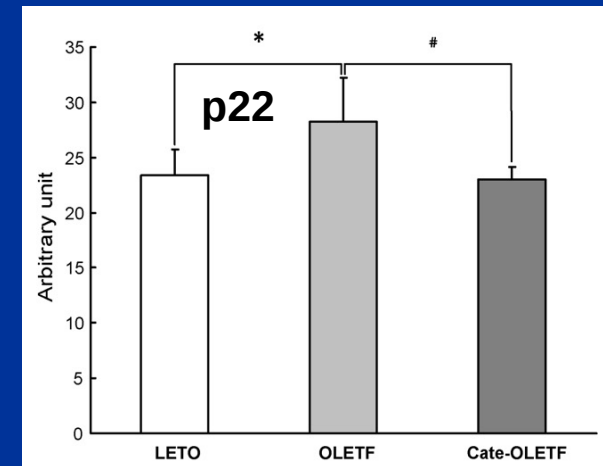
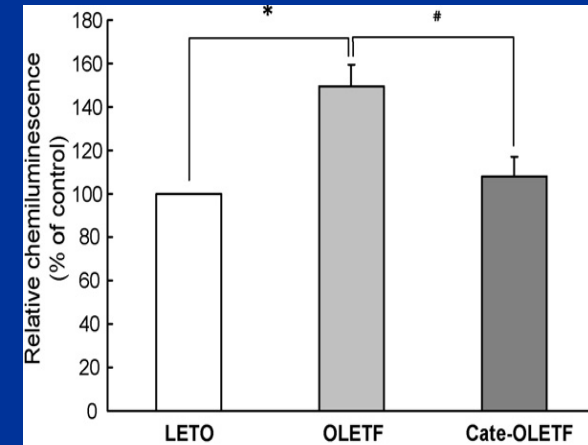
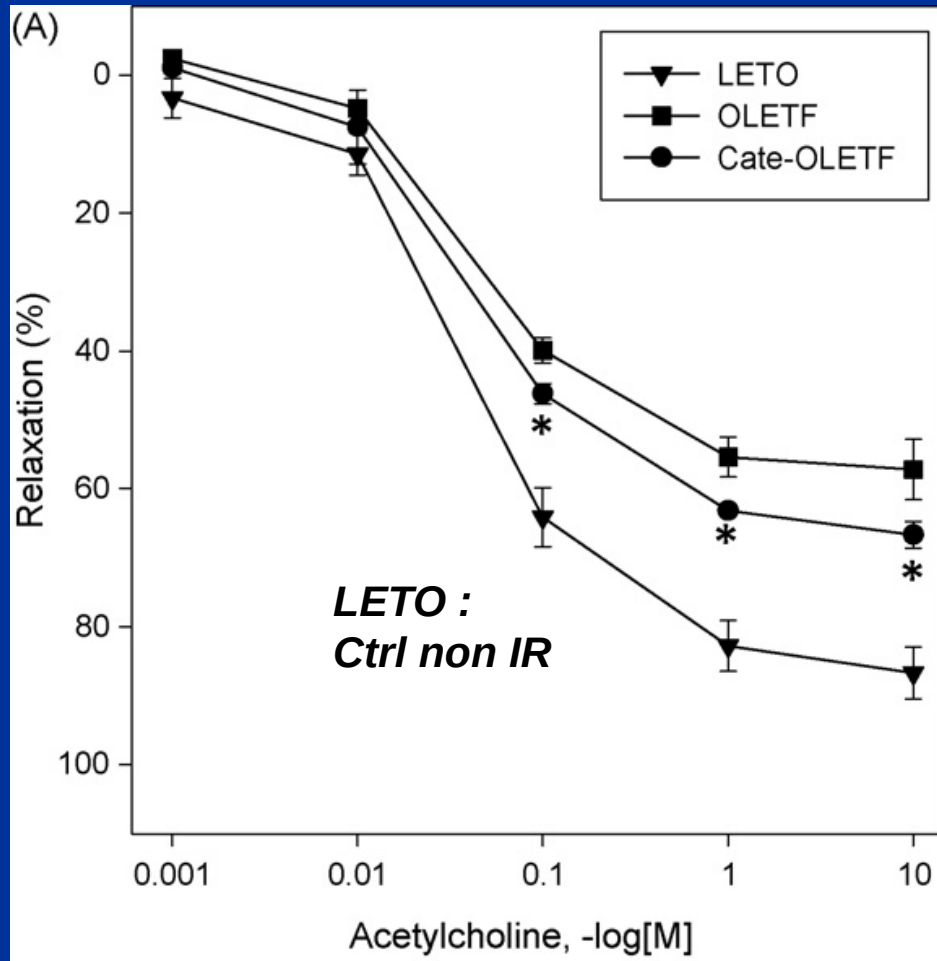


L'acide gallique prévient l'activation de la NADPH Oxydase et l'expression du CD 36



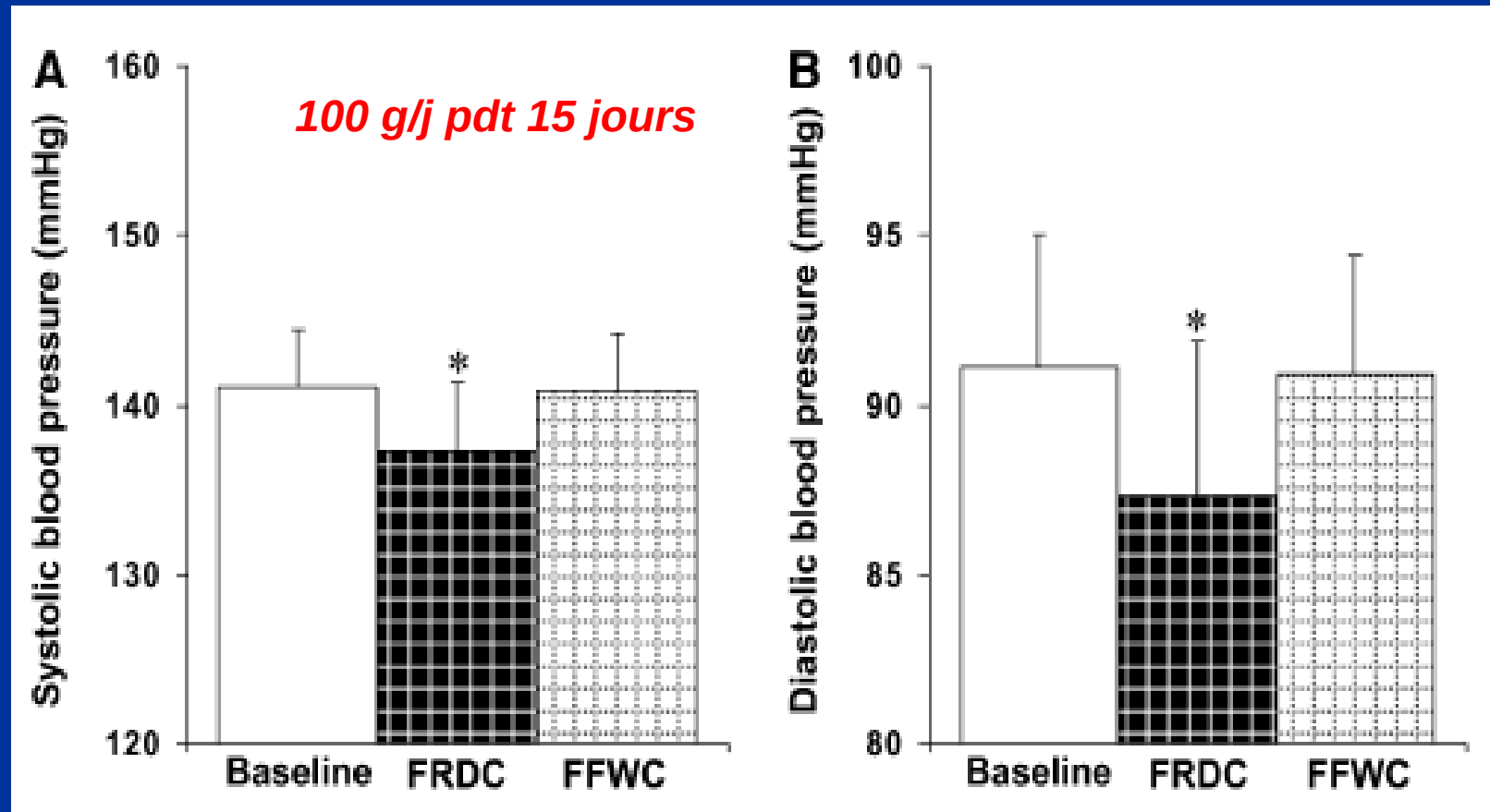
(Oliveira et al., FEBS letter, 2004)

La catechine prévient la dysfonction endothéliale chez des rats insulinorésistants



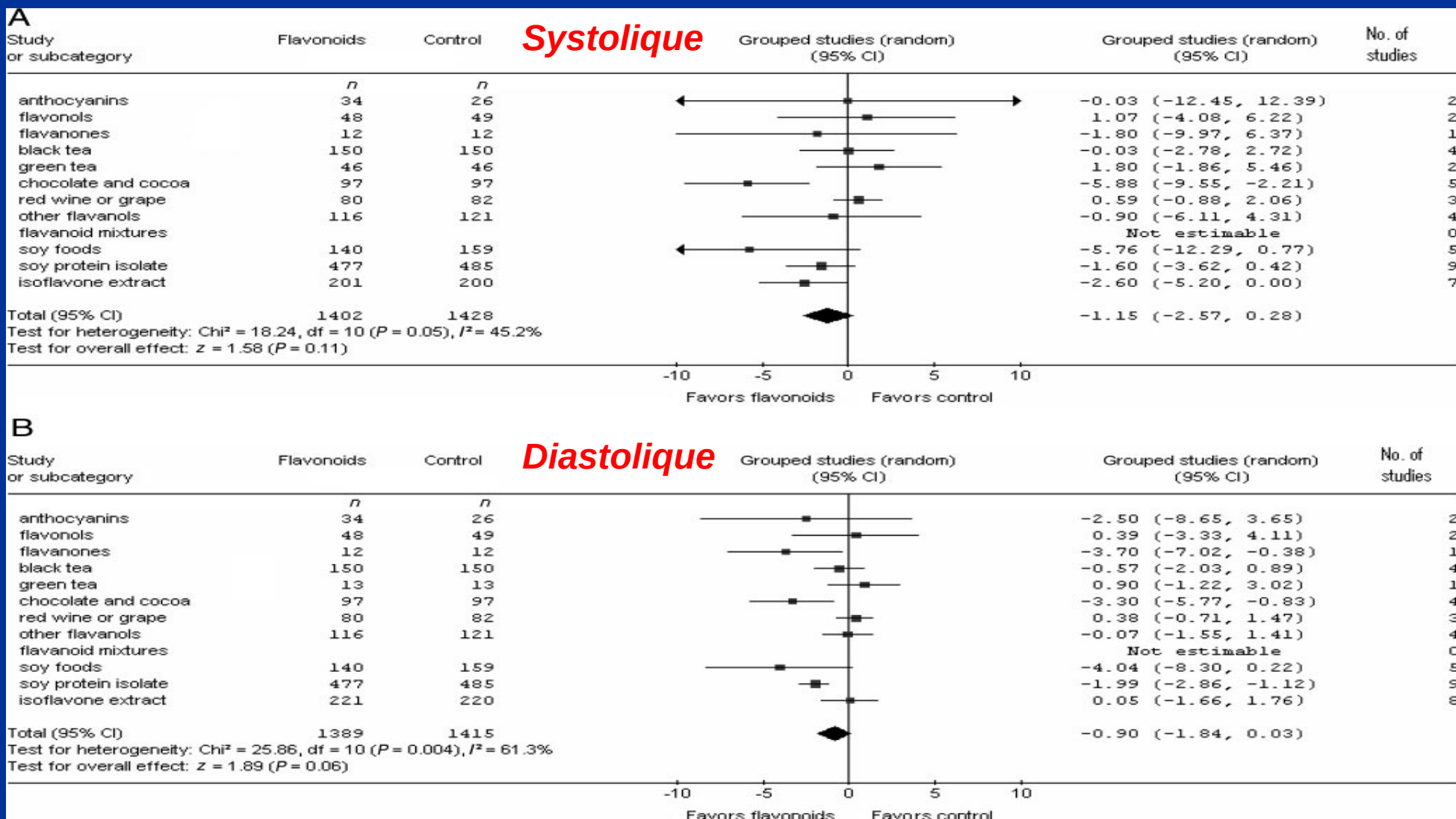
(Ihm SH et al., Atherosclerosis 206 (2009) 47–53)

Les polyphénols du chocolat ont un effet bénéfique sur la tension artérielle



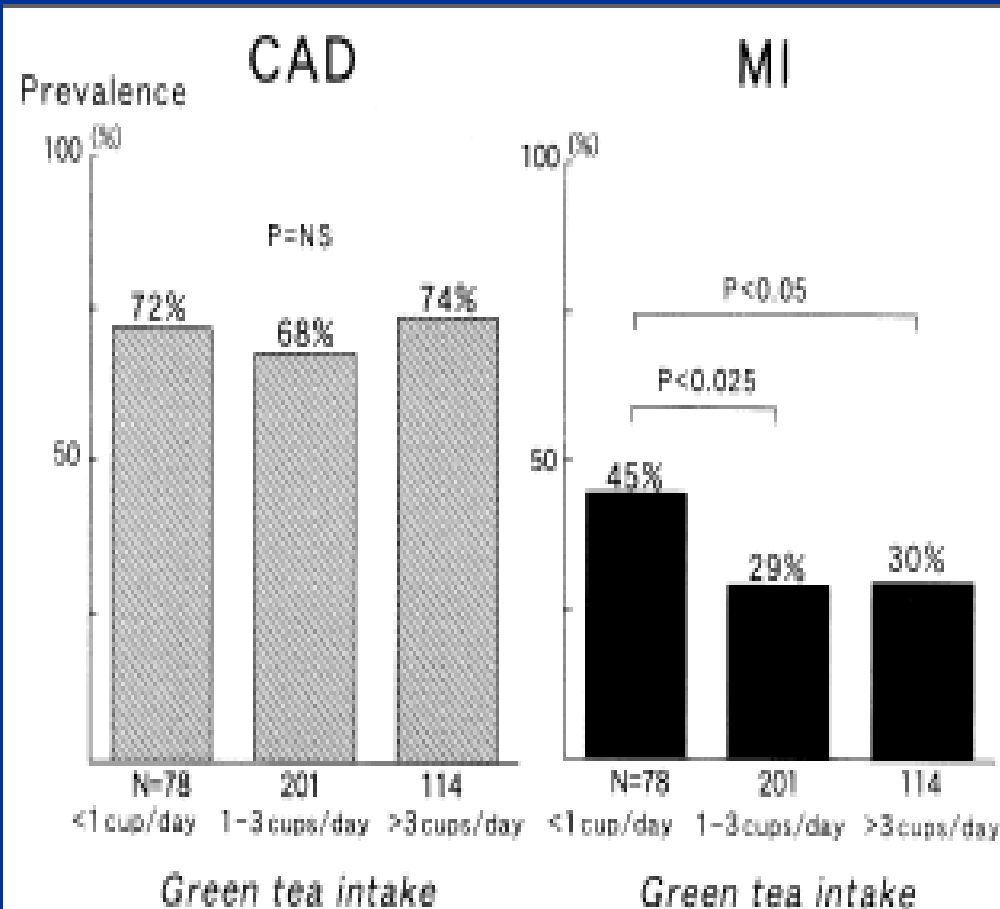
(Grassi D. et al., J. Nutr. 138: 1671–1676, 2008.)

Polyphénols et tension artérielle : métaanalyse



(Hooper L. et al., Am J Clin Nutr 2008;88:38 –50..)

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



Motif d'hospitalisation : suspicion de CAD

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

	Usual Weekly Tea Consumption			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

1900 patients IDM, 3,8 ans de suivi

Mukamal KJ et al. Circulation 2002;105: 2476-81.

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant :

- Résulte d'un déséquilibre entre production de FRO et AO
- A un rôle toxique ... et un rôle informatif
- SO et inflammation sont étroitement liés
- Les boucles d'amplification participent à la transdifférentiation cellulaire

II) L'inflammation dans le risque vasculaire :

- Les biomarqueurs inflammatoires peuvent être utiles dans la stratification du risque
- La hs-CRP est le marqueur le plus reconnu malgré ses limites
- La CRP un marqueur et un amplificateur du risque vasculaire

III) Stress Oxydant et inflammation : quelles conséquences en prévention ?

- La prévention de l'inflammation est une « piste thérapeutique »
- Les antioxydants doivent faire leur preuve

IV) ... Et si c'était vrai ?

La double face du stress Oxydant ?

