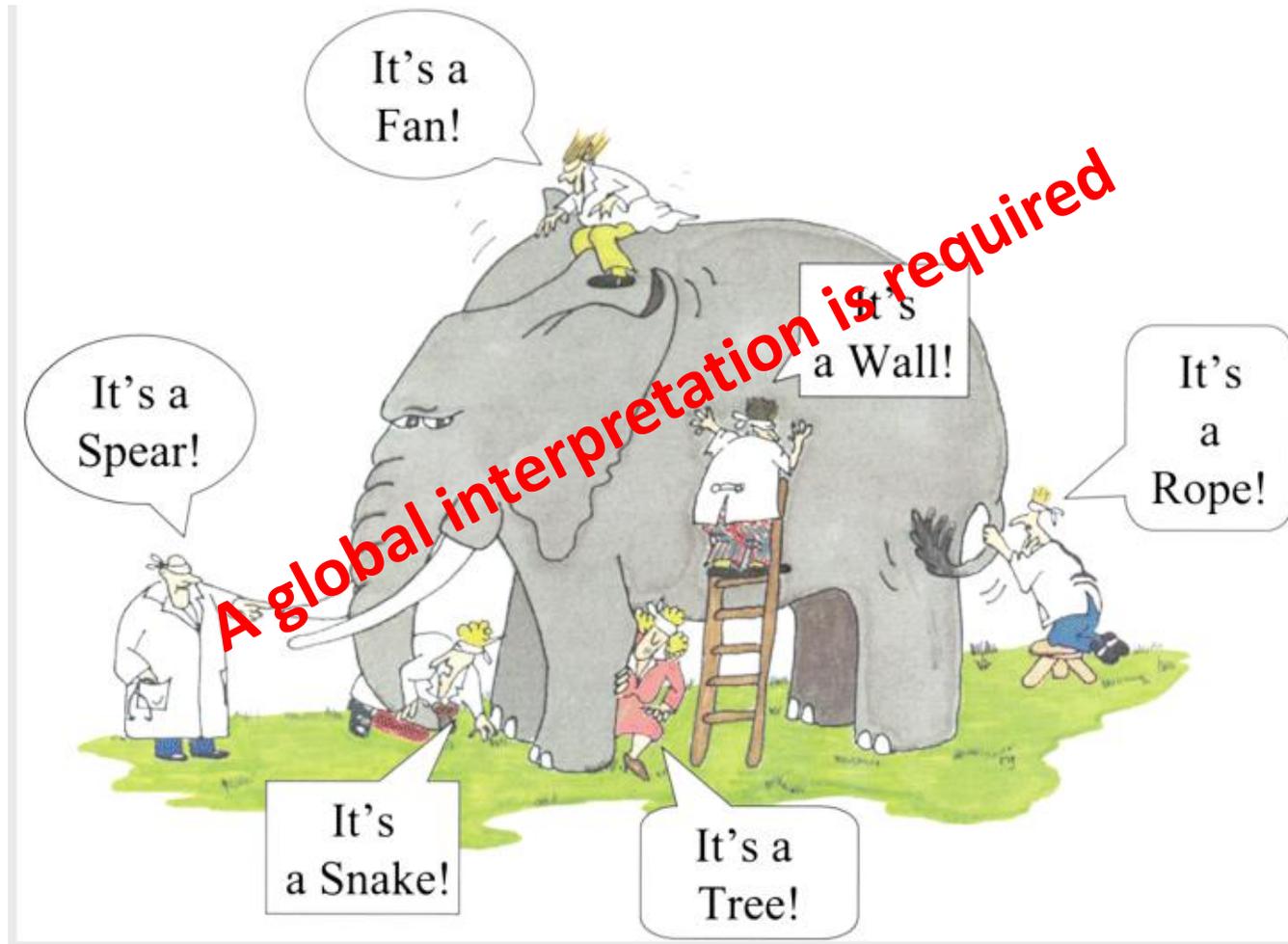


Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

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



Exploring oxidative stress : a difficult challenge

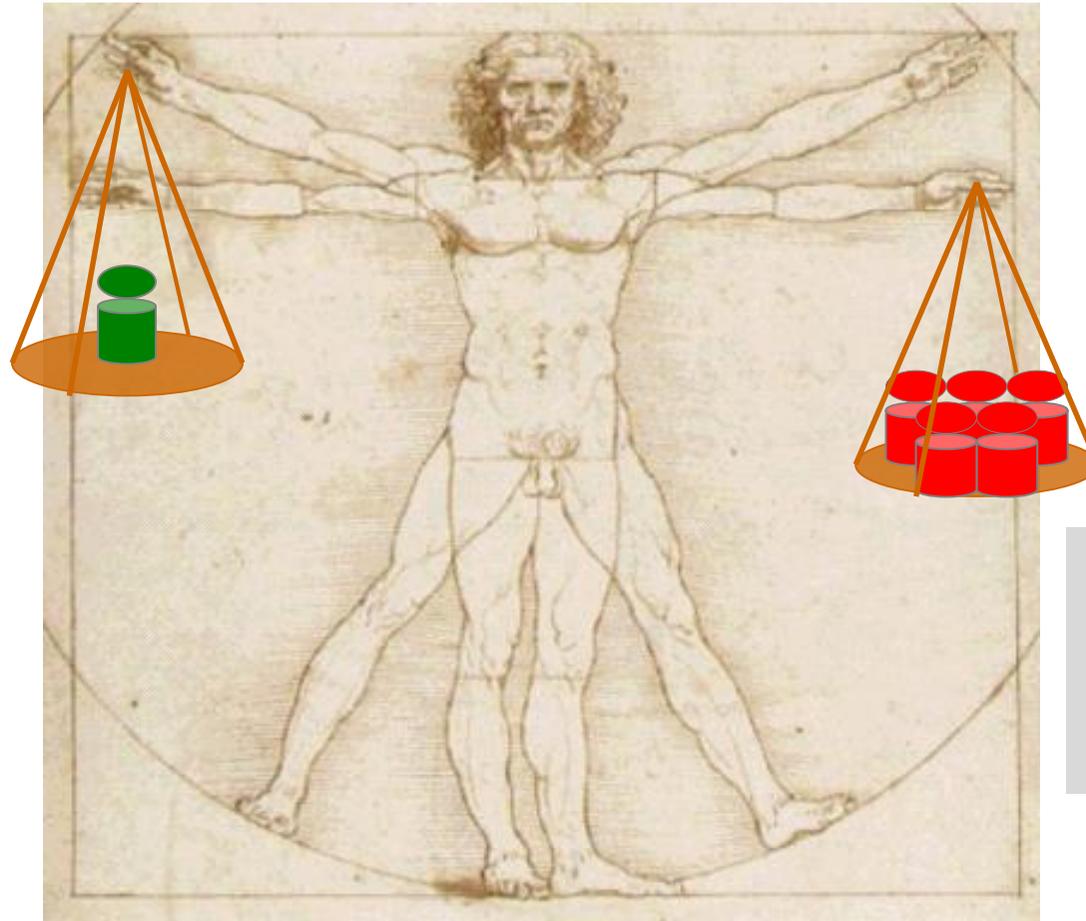


Jonathan Himmelfarb, Peter Stenvinkel, T Alp Ikizler and Raymond M Hakim, Kidney International (2002) 62, 1524–1538

Le Stress Oxydant pour les Nuls ...

Antioxydants:

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



Oxydants:

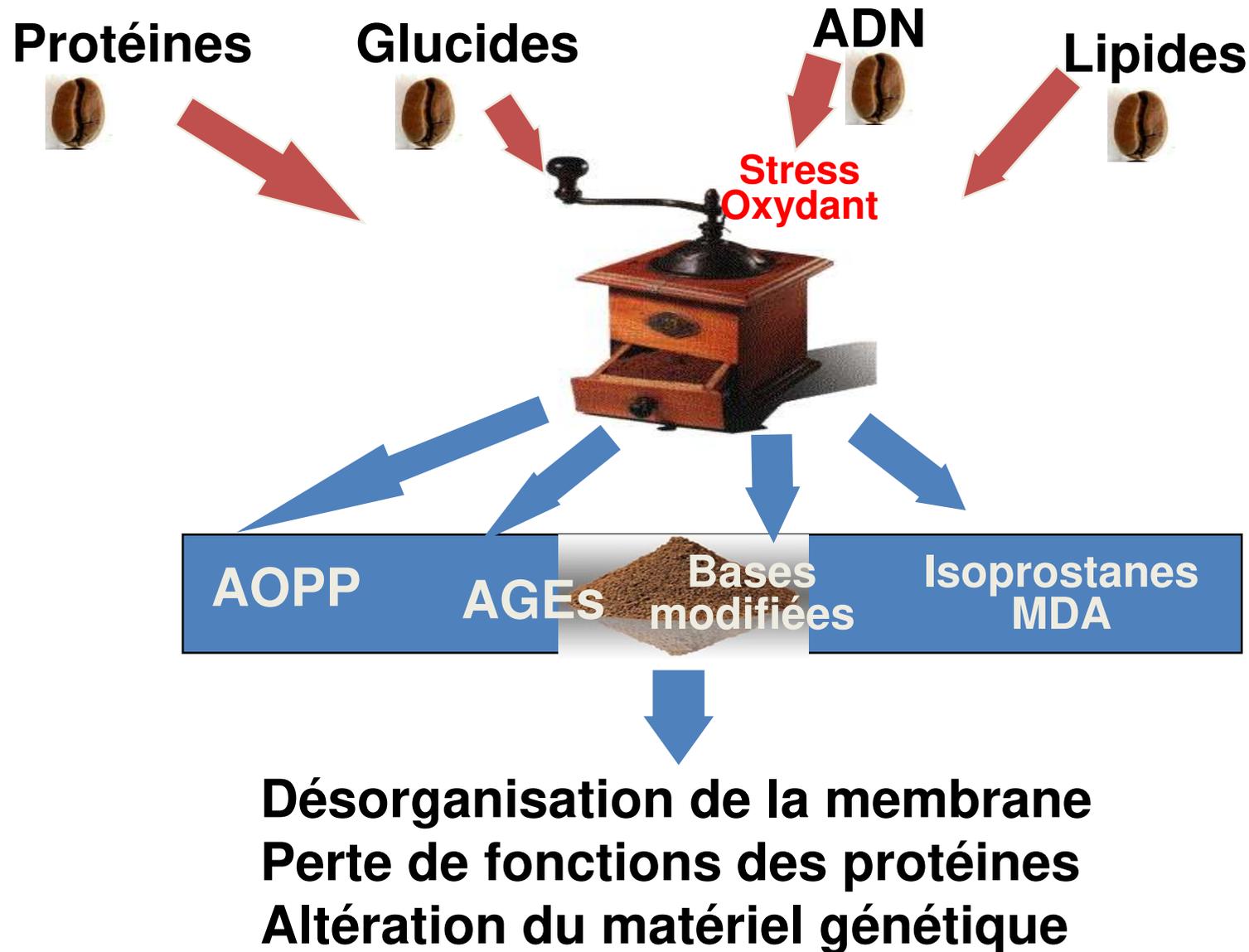
O_2^\bullet , OH^\bullet , 1O_2 , H_2O_2
 $^\bullet NO$, $ONOO^-$
HOCl,
 LOO^\bullet , LOOH

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 informatique

Composants cellulaires



Marqueurs du stress oxydant
Éléments de toxicité

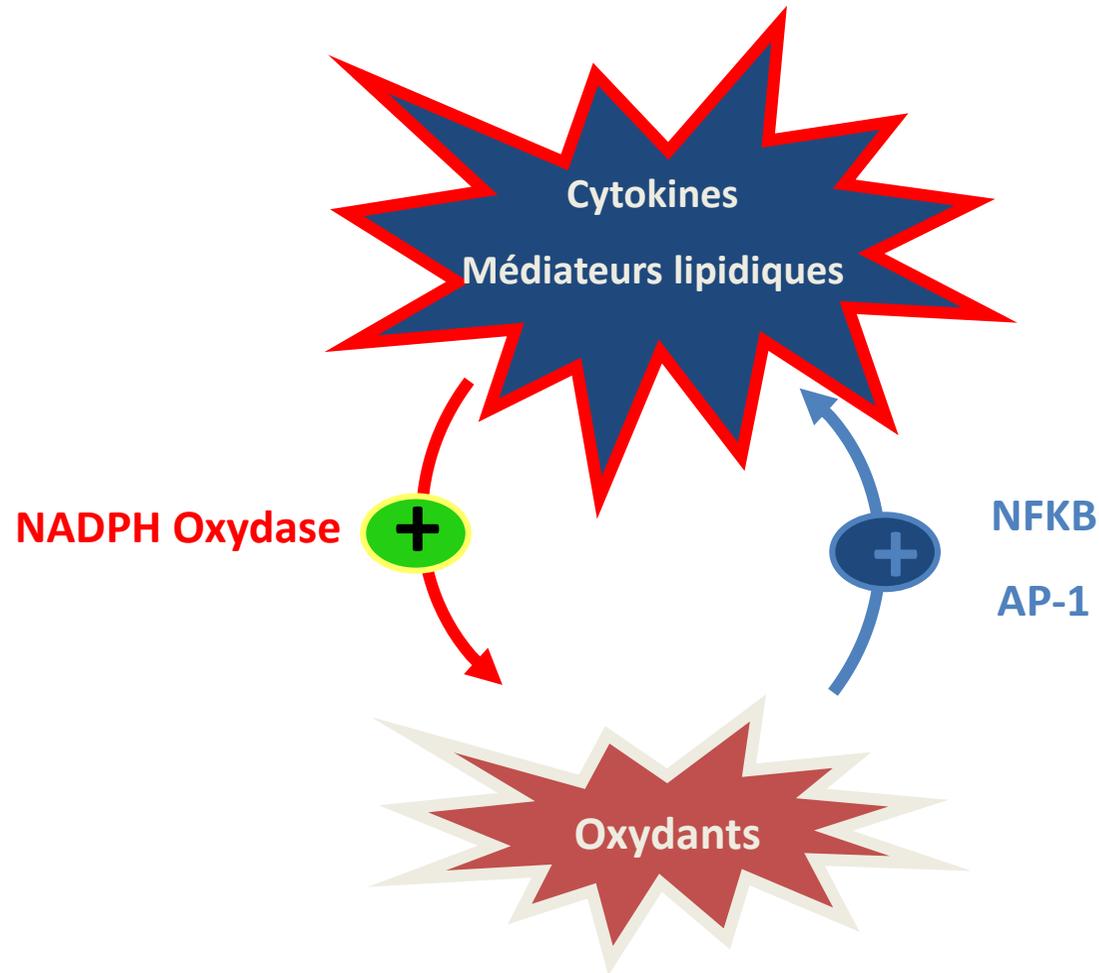
Facteurs de
Transcription



Synthèse de novo
de protéines ...

Proinflammatoires

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



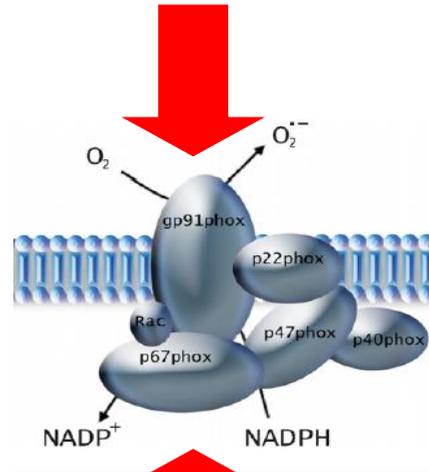
(Lavrosky et al., Exp. Gerontol. 2000)

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



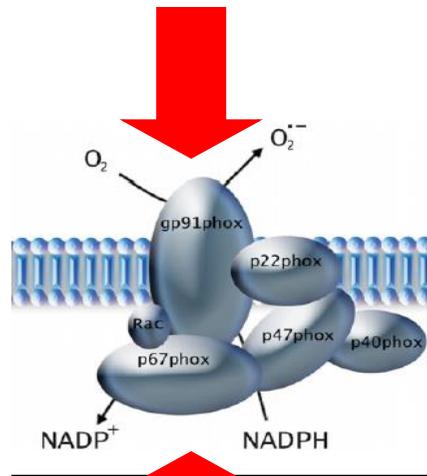
Analyse Multivariée : Déterminants de la production d' $O_2^{\bullet-}$
Fibrinogène ($p < 0.04$), HDL ($p < 0.04$), MDRD ($p < 0.04$)

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)

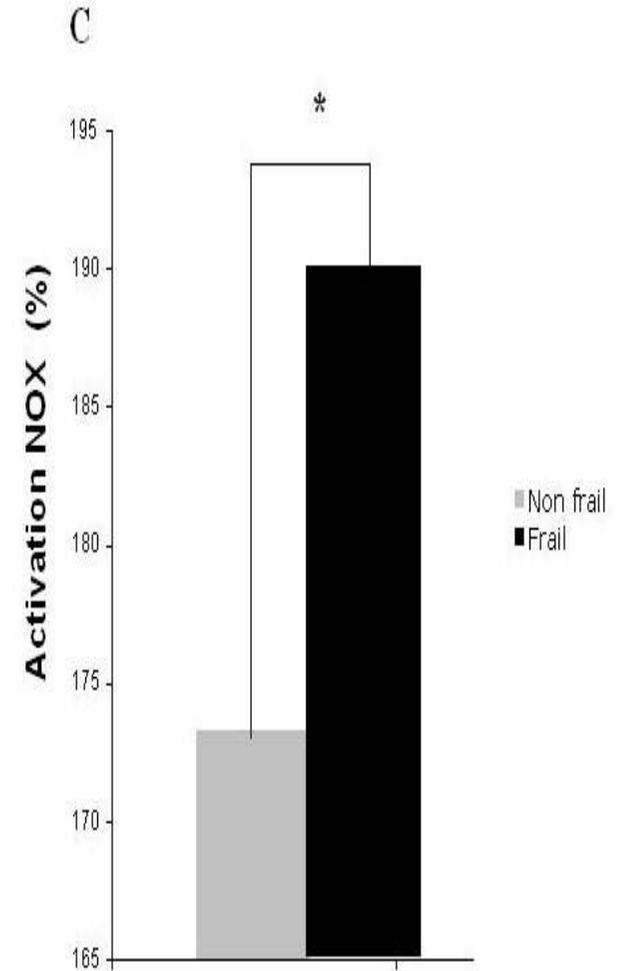
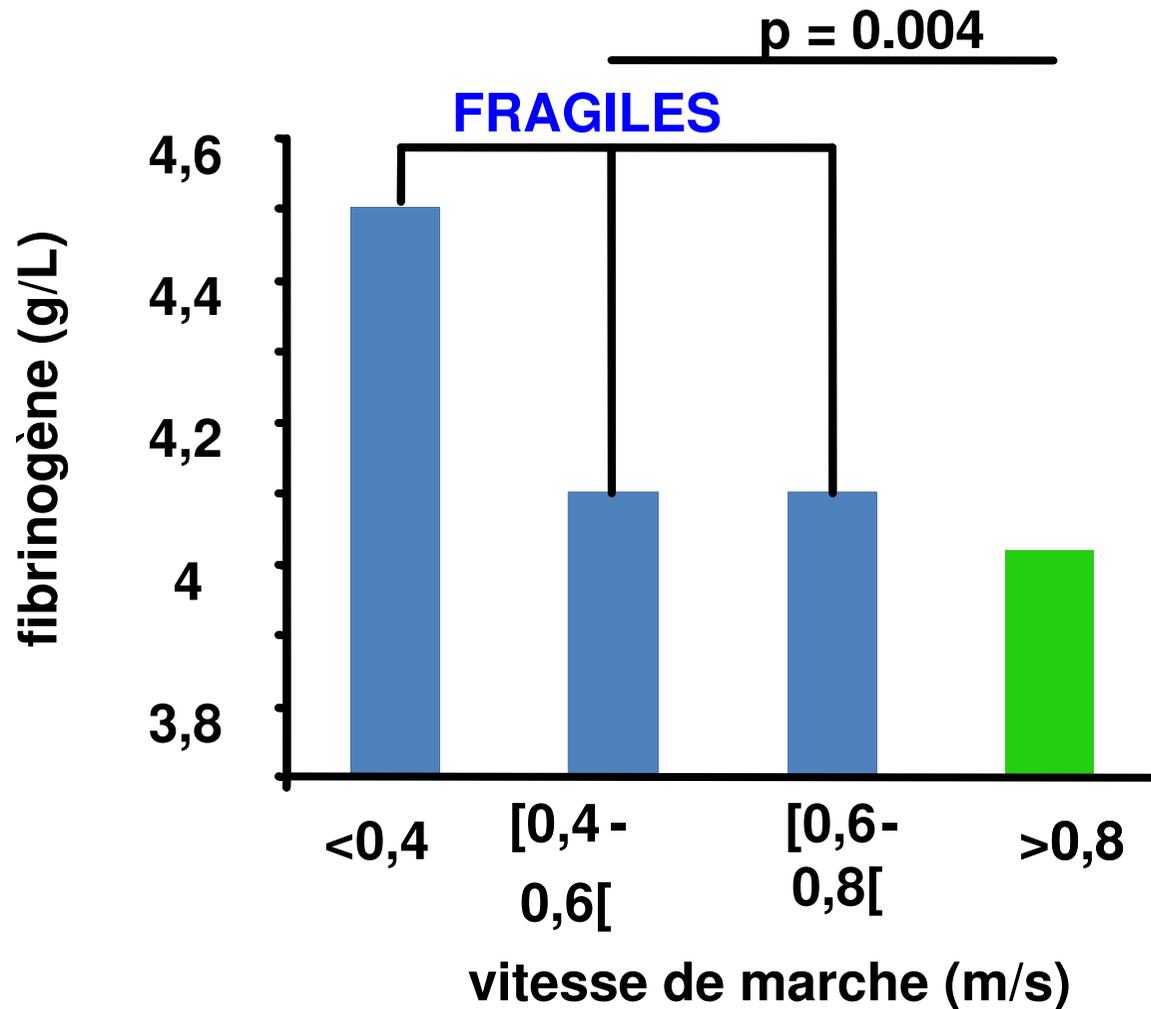
n = 478
> 65 ans



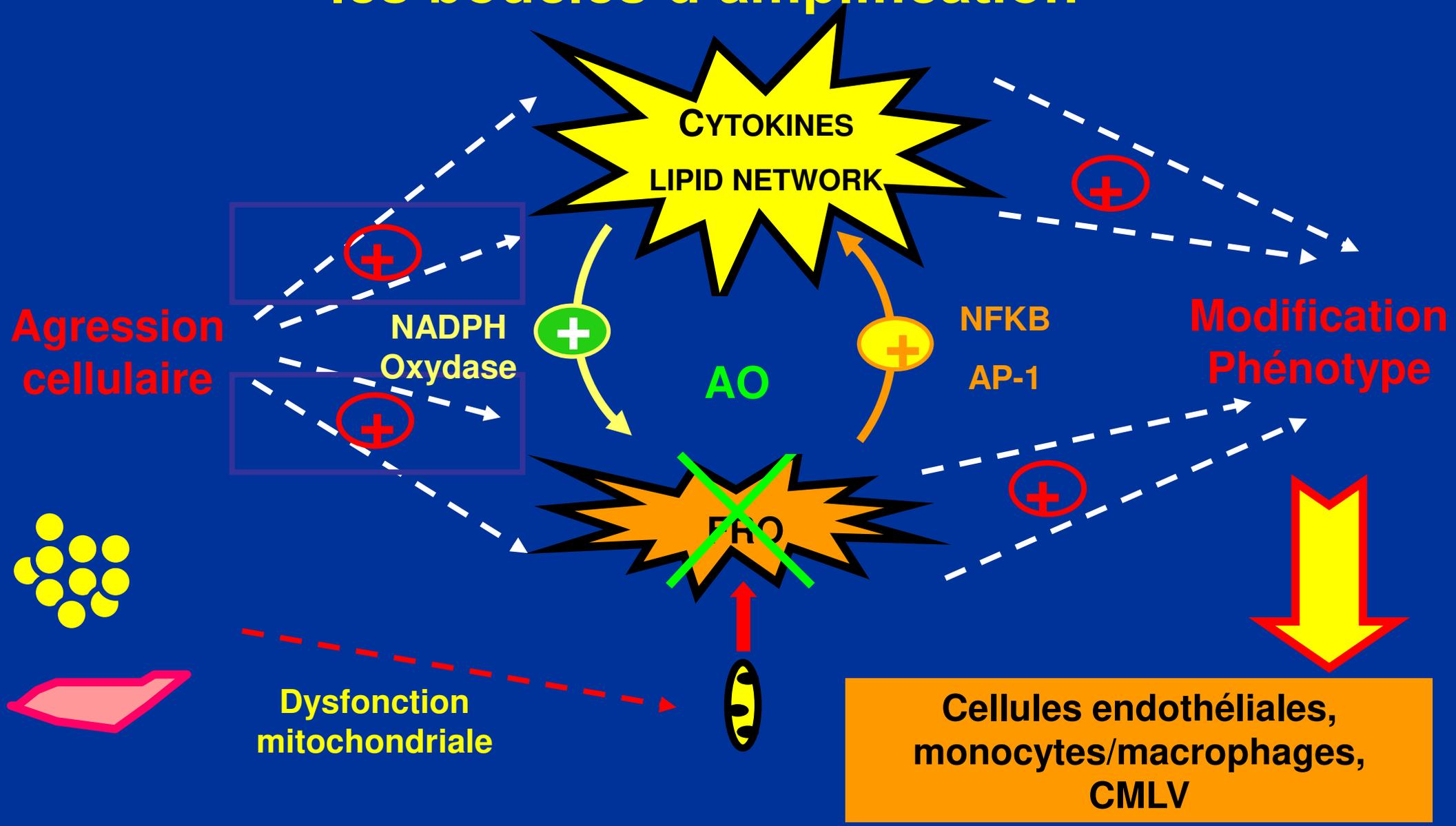
In vitro ?

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

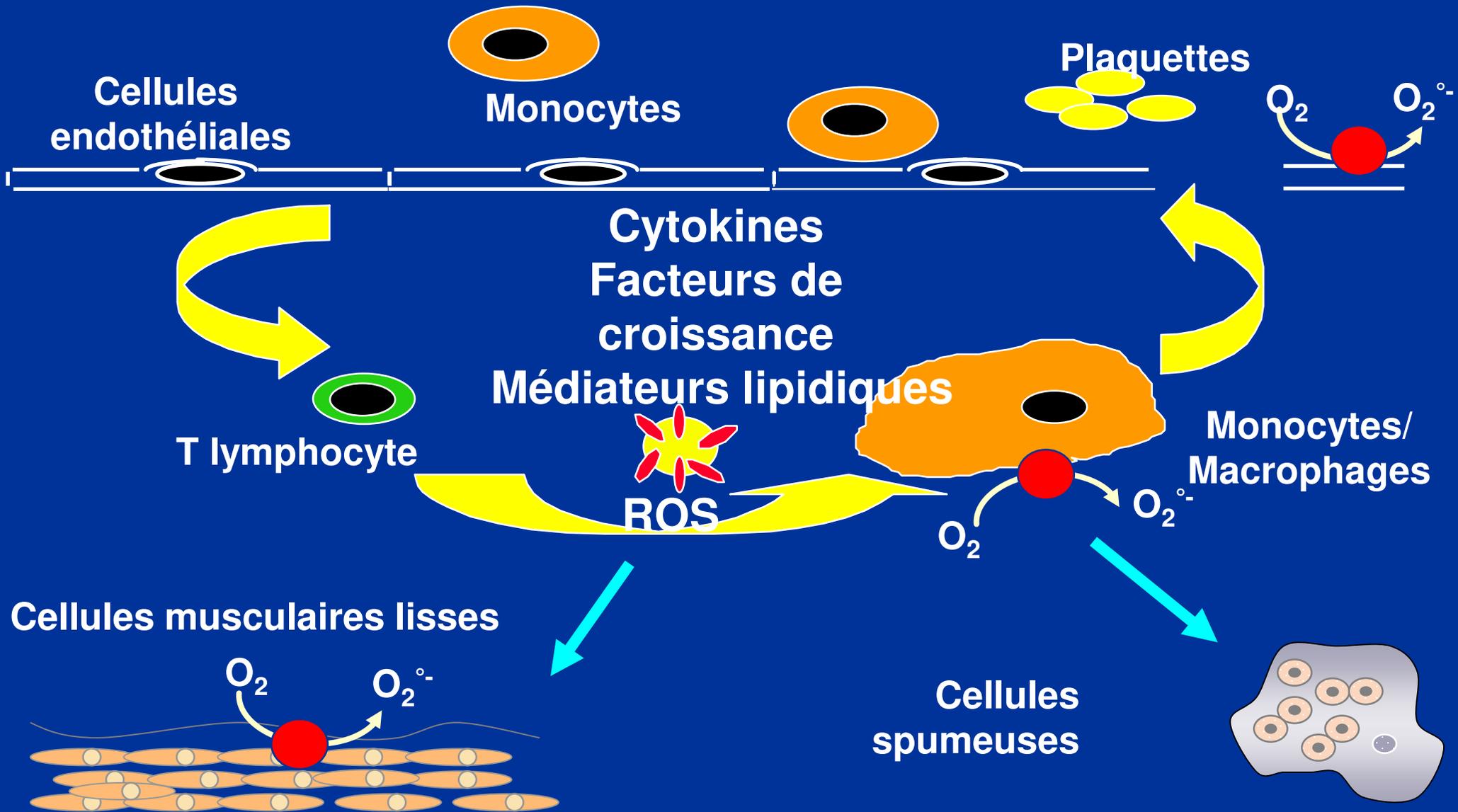
Inflammation/Stress Oxydant et syndrome de fragilité



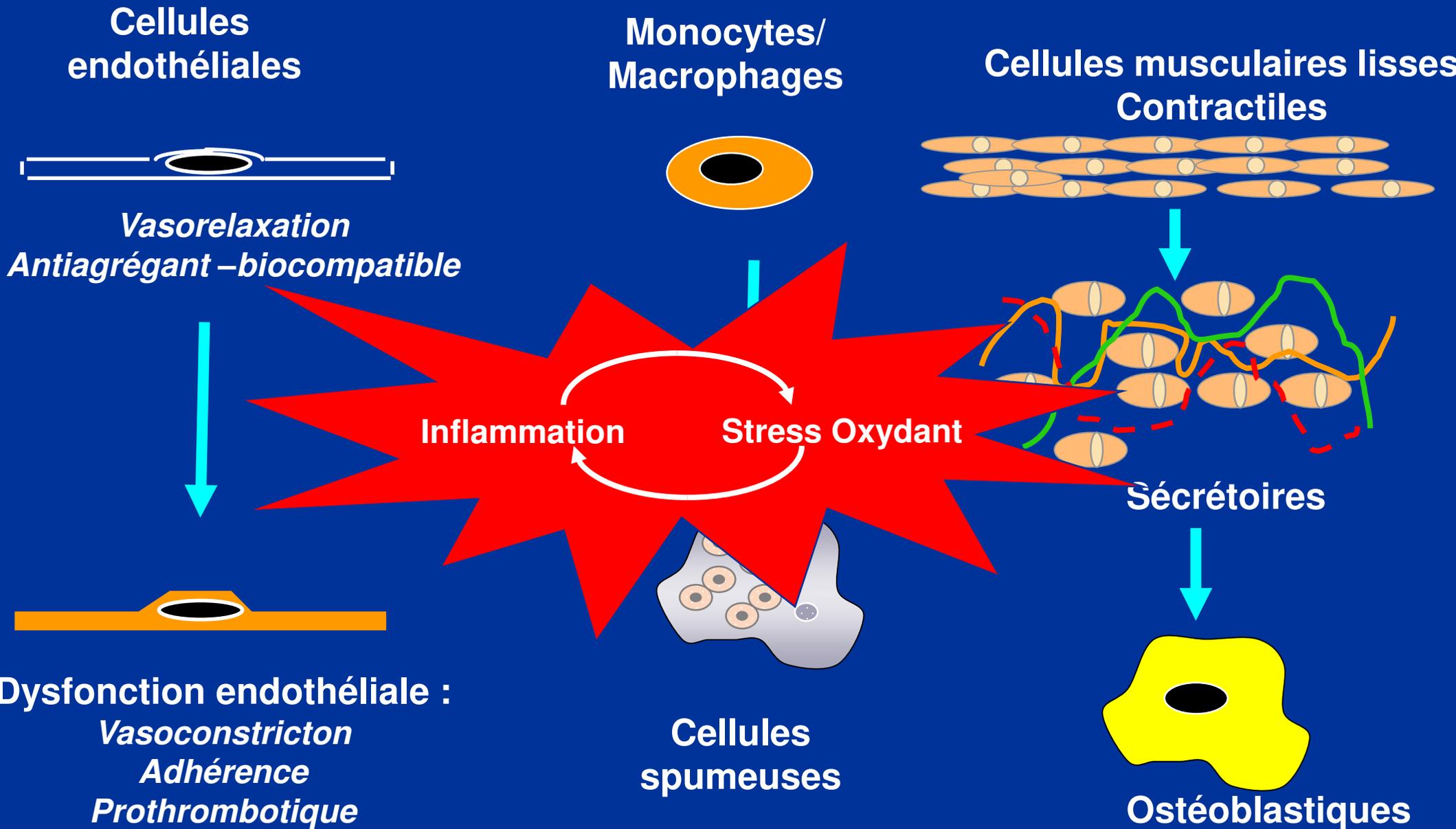
Stress oxydant et inflammation : les boucles d'amplification



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



Stress oxydant et transdifférentiation cellulaire



Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant et l'inflammation :

- Deux faces d'un même processus physiopathologique

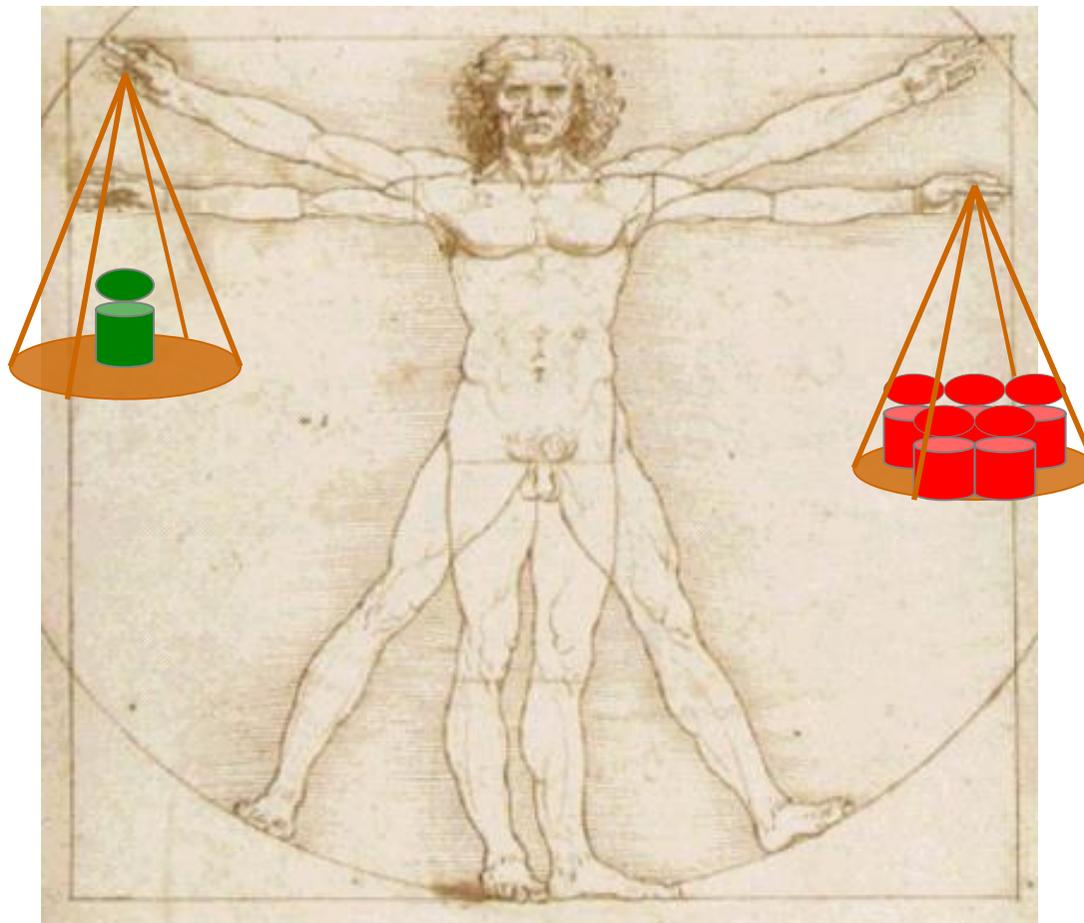


II) Comment explorer le couple SO/Inflammation dans le risque vasculaire ?

Le Stress Oxydant : en pratique peut-on l'explorer ?

Antioxydants:

Dépendant de
l'alimentation
Dépendant de la
régulation



O.
Impossible en
clinique

Biomarqueur lipidique (IsoPs)

Biomarqueur protidique (CML ou pentosidine) ou GSH/GSSG ratio)

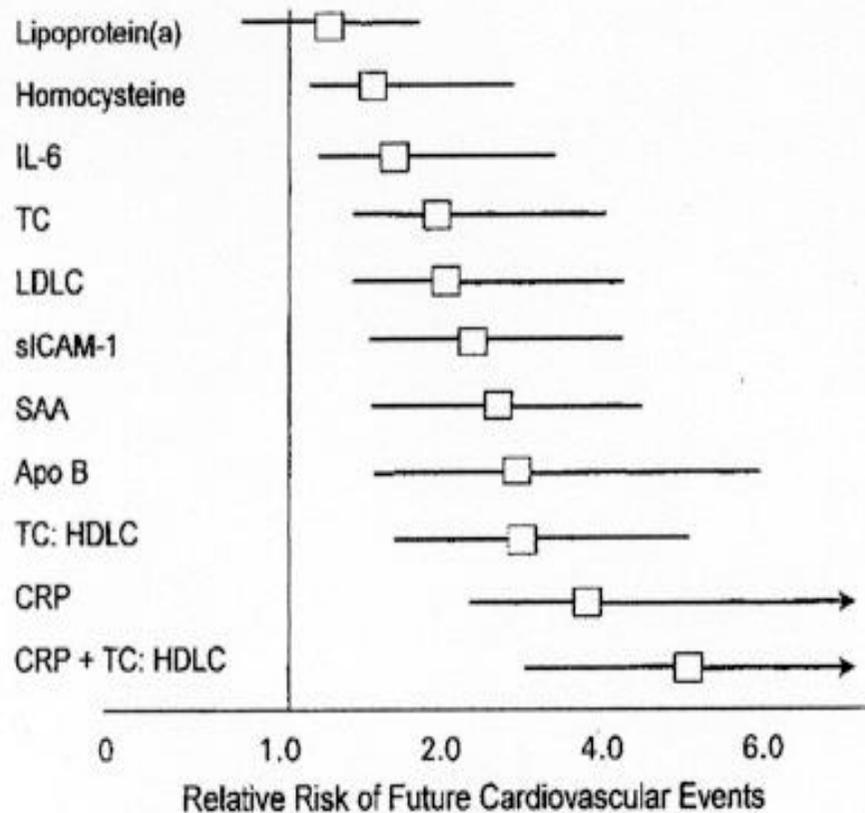
Biomarqueur nucléique : 8-OH-desoxyguanosine

Marqueurs systémiques de l'inflammation et Athérogénèse :

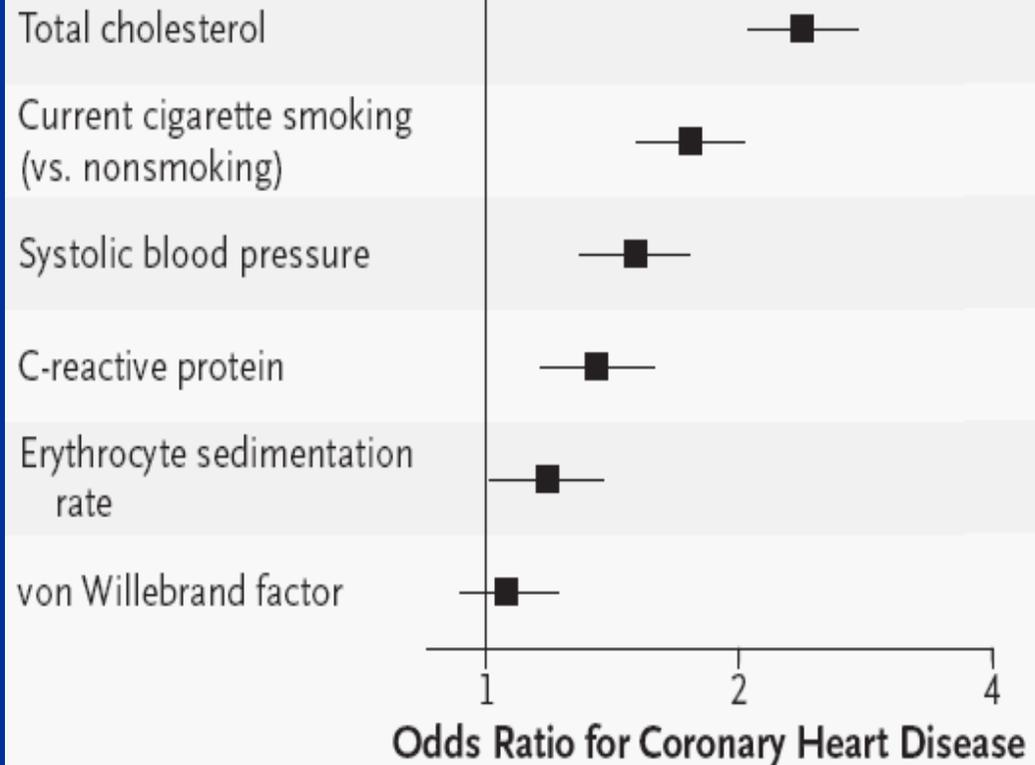
Marqueurs (répartition tertile : haut vs bas)	RR (intervalle de confiance 95%)
Fibrinogène	1,8 (1,6 – 2)
CRP	1,7 (1,4 – 2,1)
Albumine	1,5 (1,3 – 1,7)
Compte Leucocytaire	1,4 (1,3 – 1,5)

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

CRP et autres facteurs de risque biologiques :



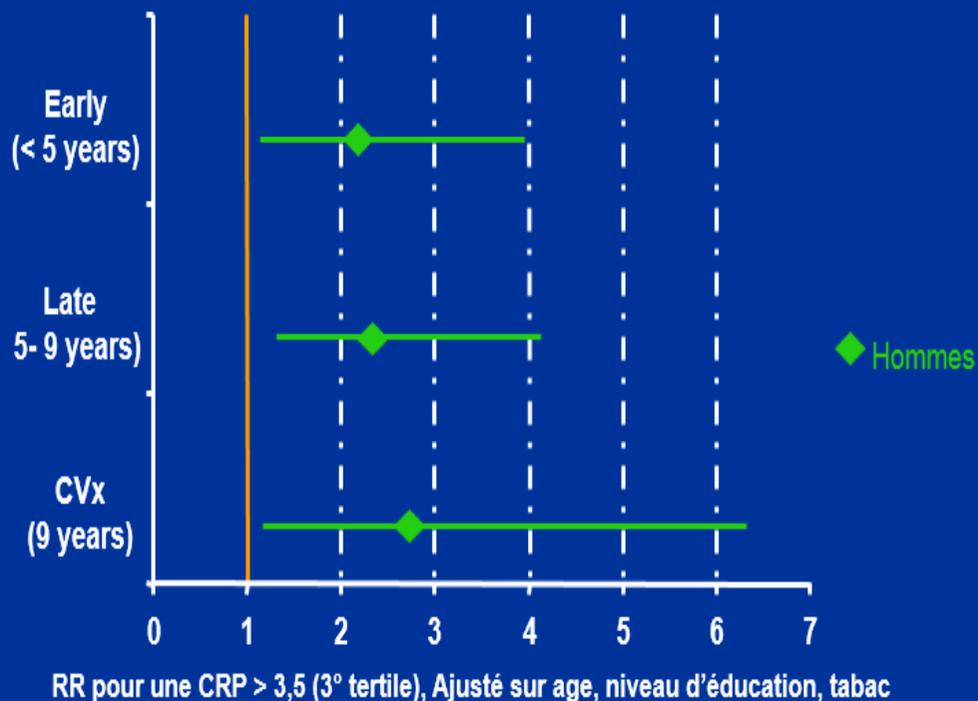
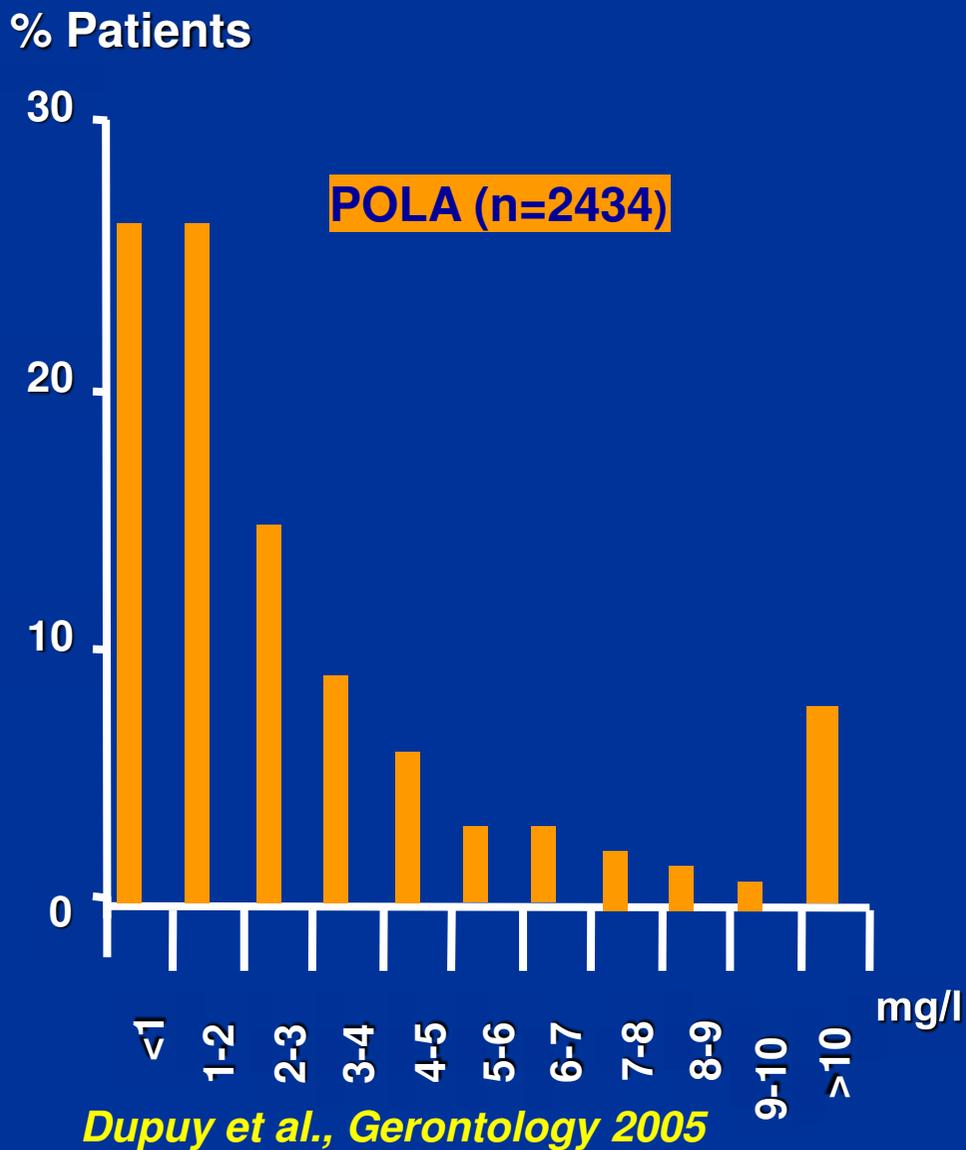
Risk Factor



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

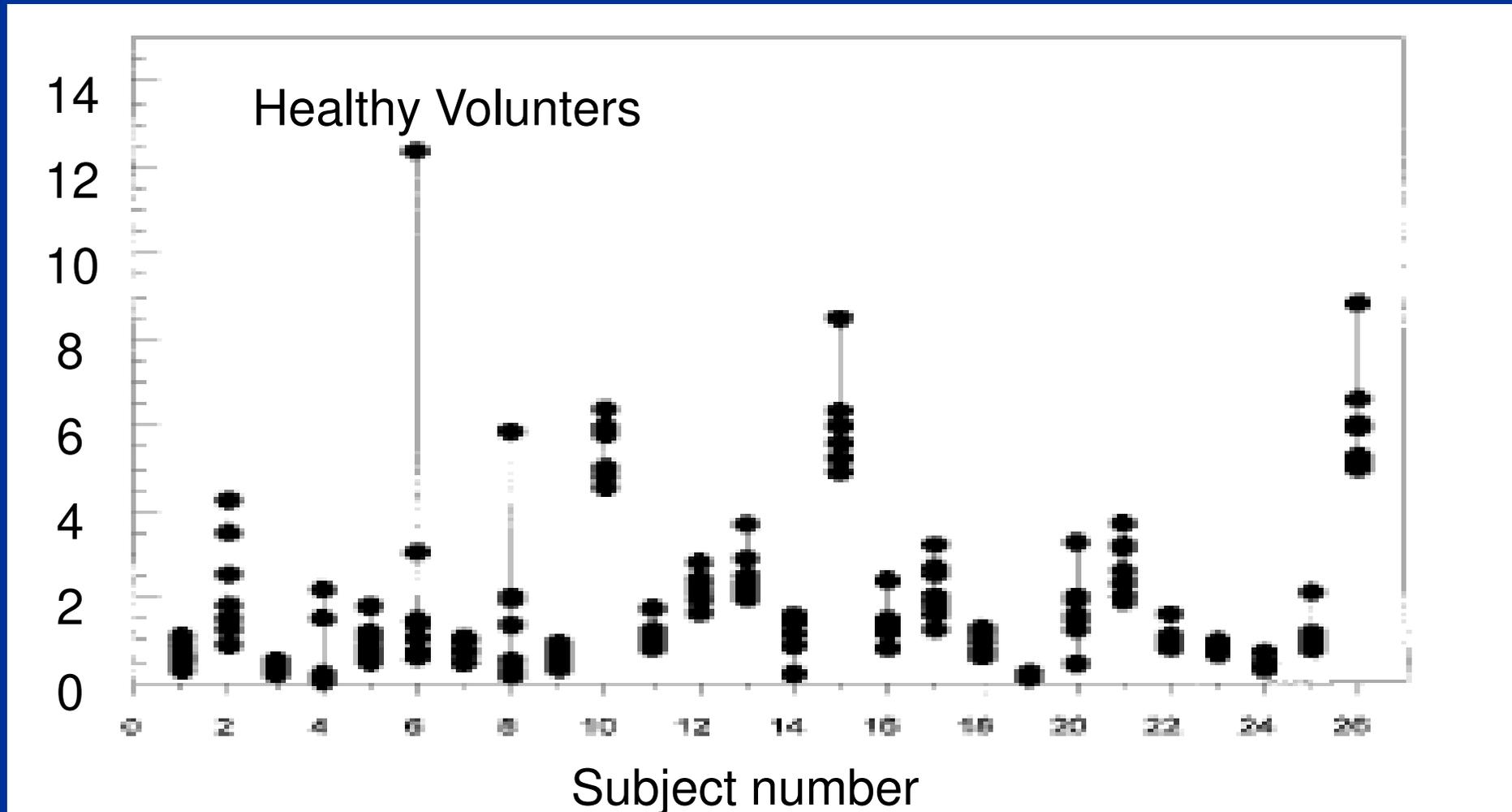
Danesh et al.
N. Engl. J. Med 2004, 350(14): 1387-97

CRP : un facteur de risque dans POLA



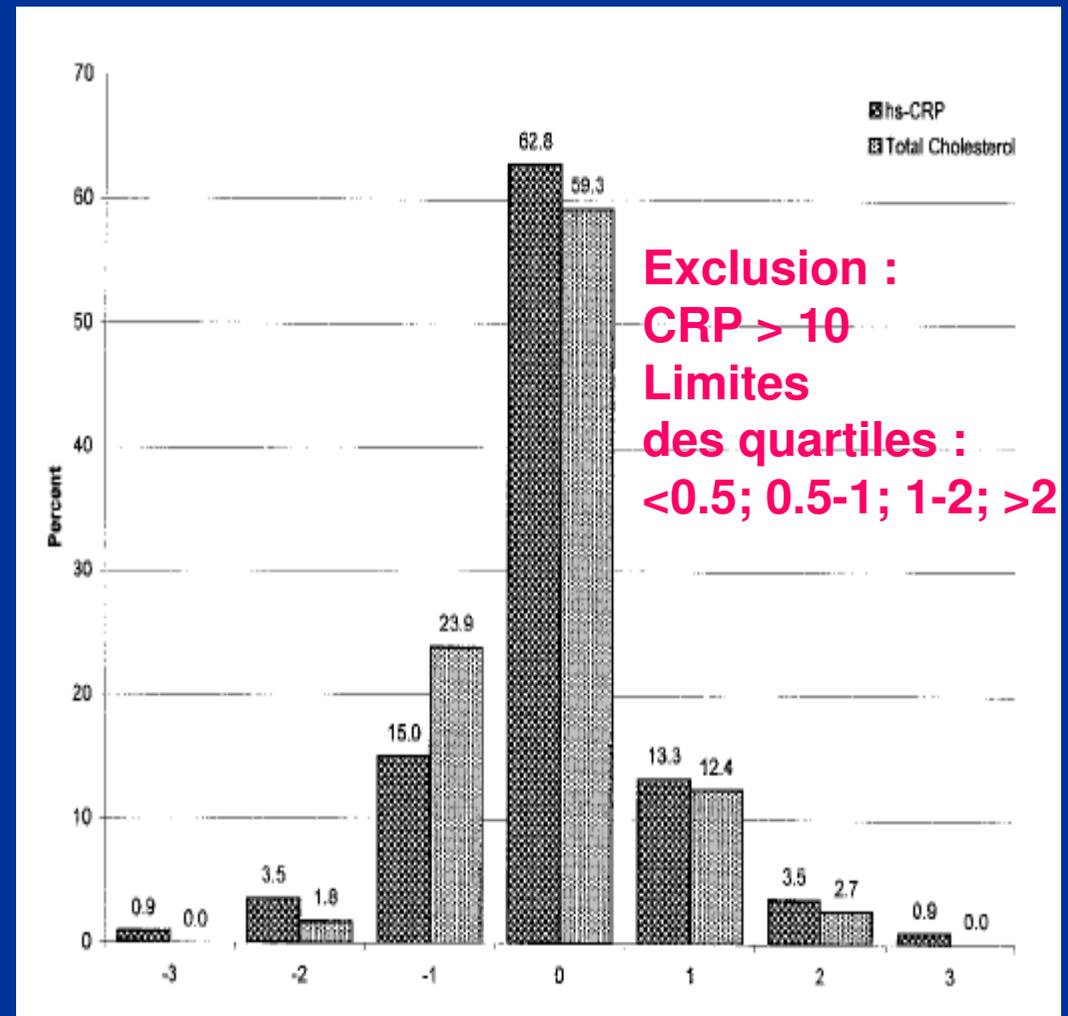
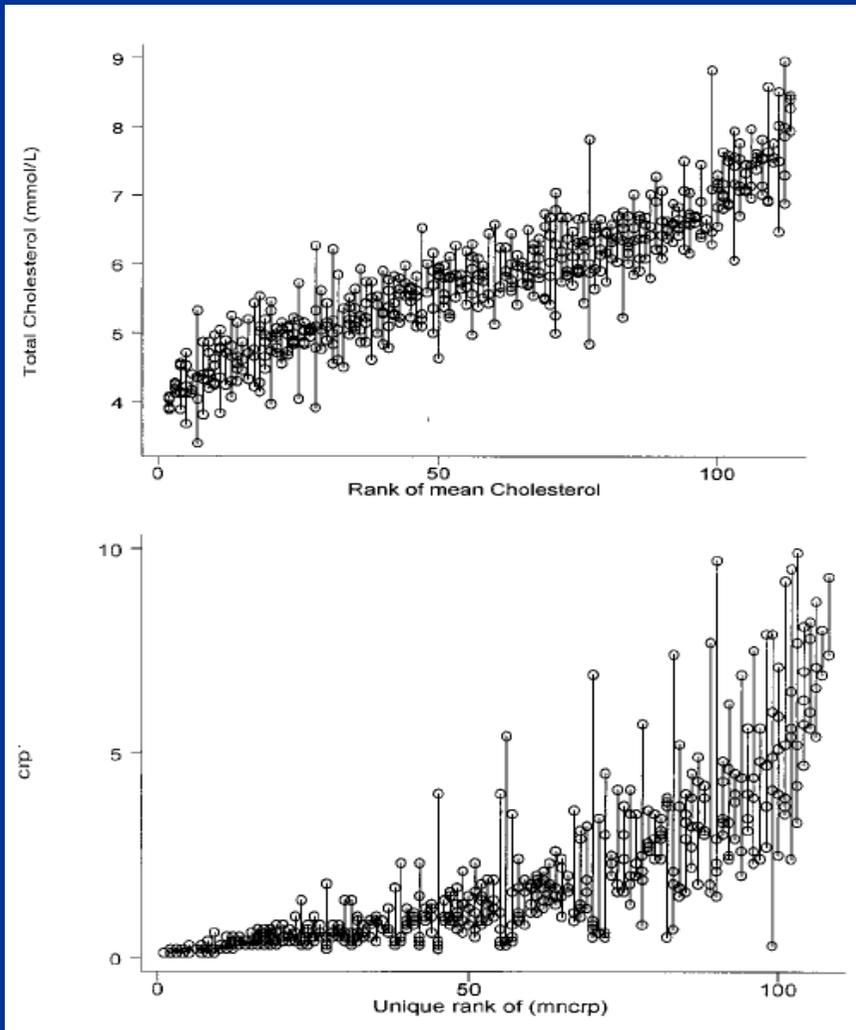
Carriere I., Dupuy A et al. JACS, 2008

Variabilité intraindividuelle de la CRP ?



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

Evidences regarding reclassification or contribution to risk assessment when non traditional 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 traditional 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 et l'inflammation :

- Deux faces d'un même processus physiopathologique

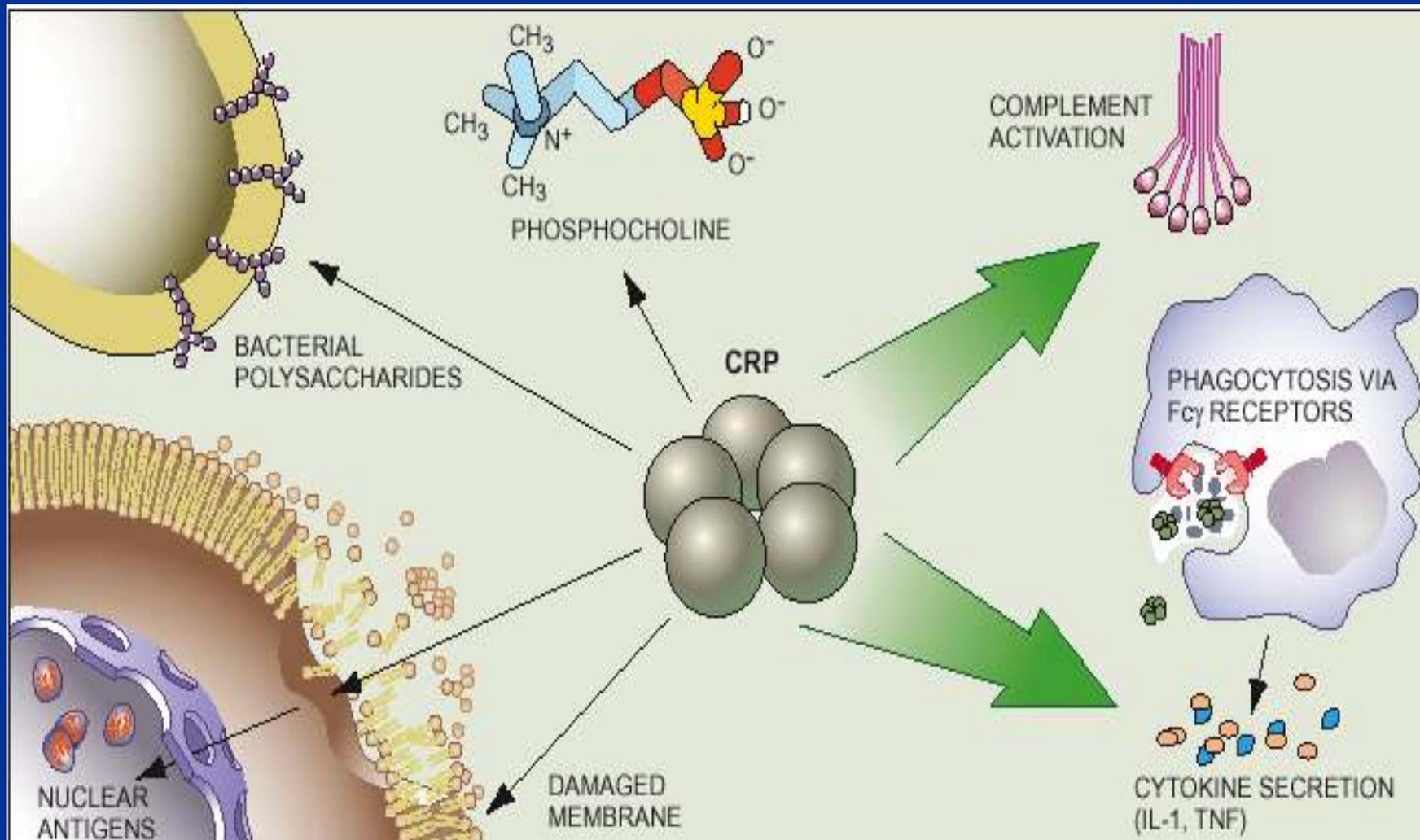


II) Comment explorer le couple SO/Inflammation dans le risque vasculaire ?

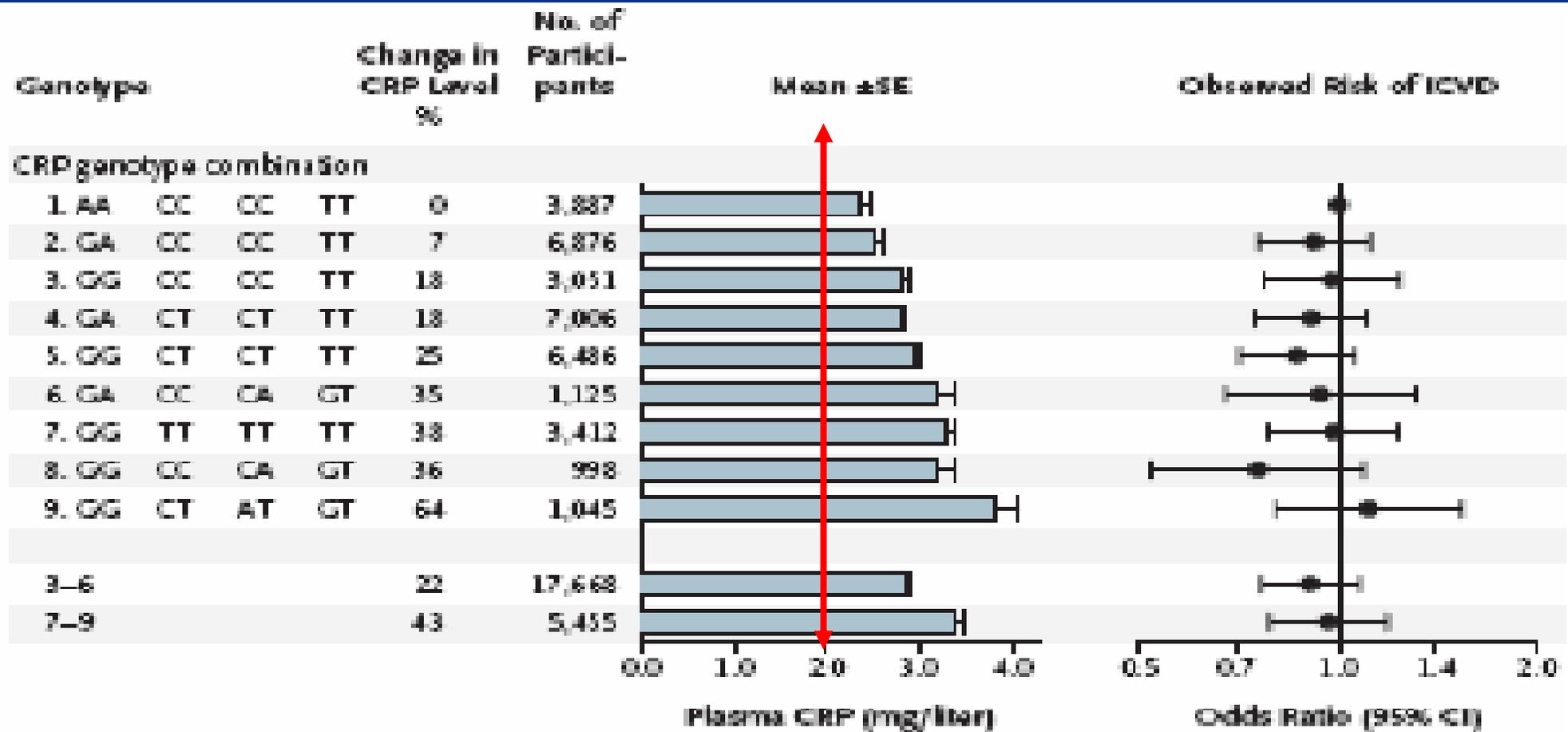
- La hs-CRP est le marqueur de l'inflammation de bas grade associée au risque vasculaire

II) CRP marqueur ou acteur du risque vasculaire ?

Fonction : « Opsonophagocytosis »

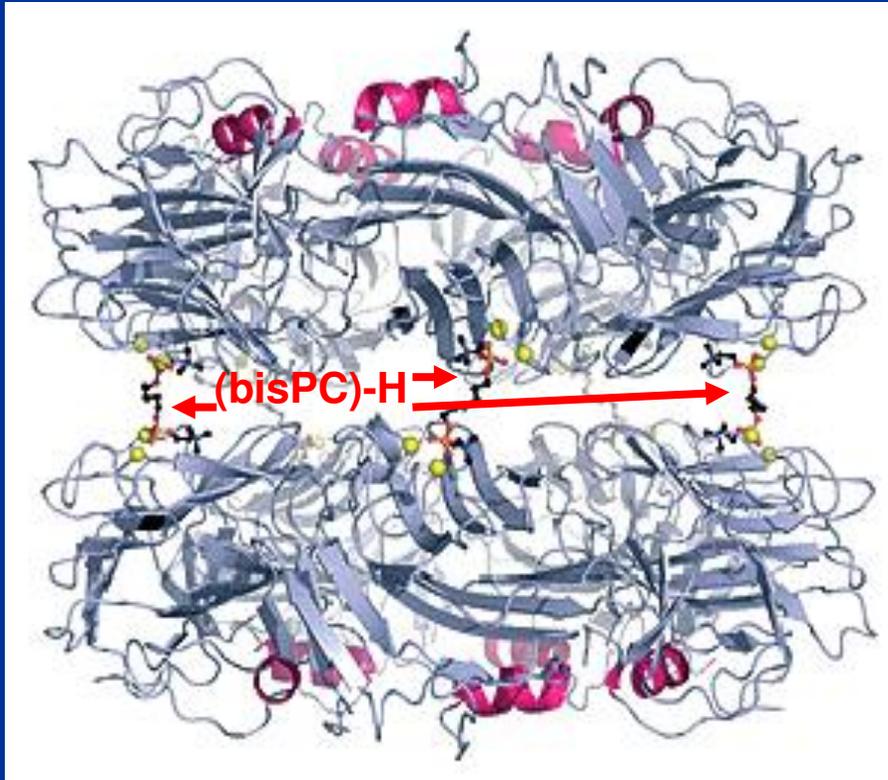


Polymorphisme de la CRP et risque vasculaire ?

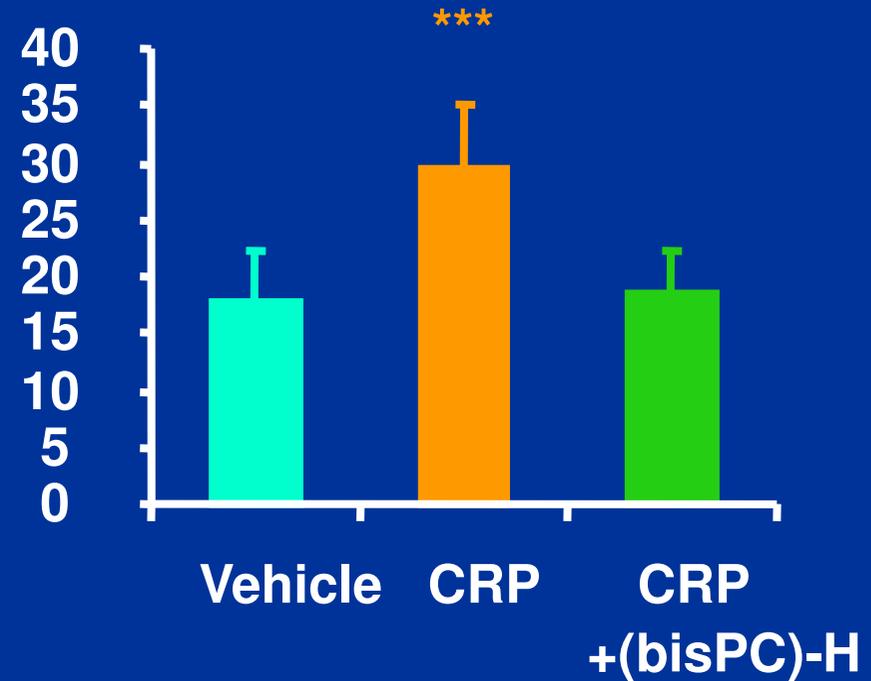


CRP : un amplificateur du risque vasculaire ?

Modèles animaux

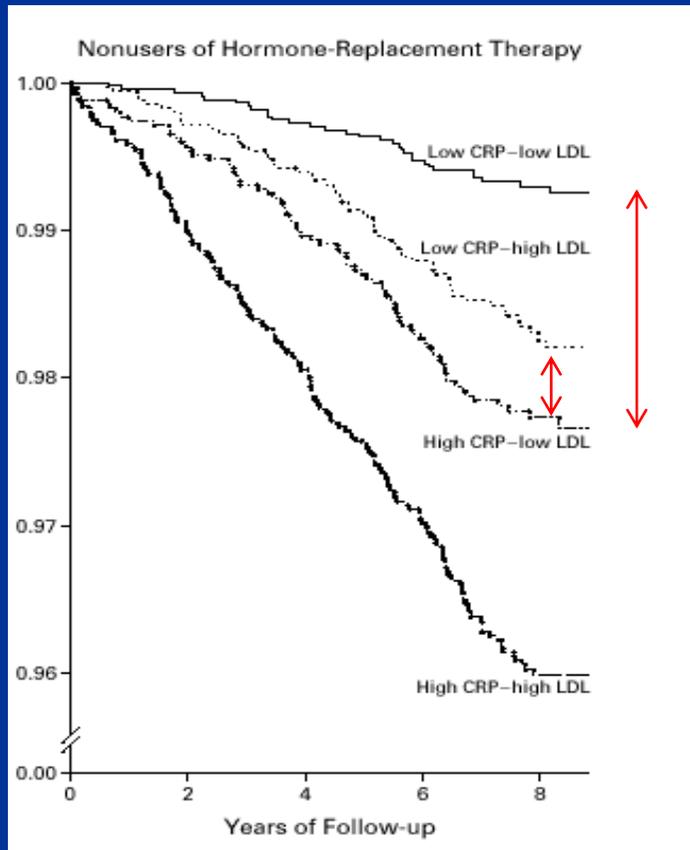


% Infarctus size

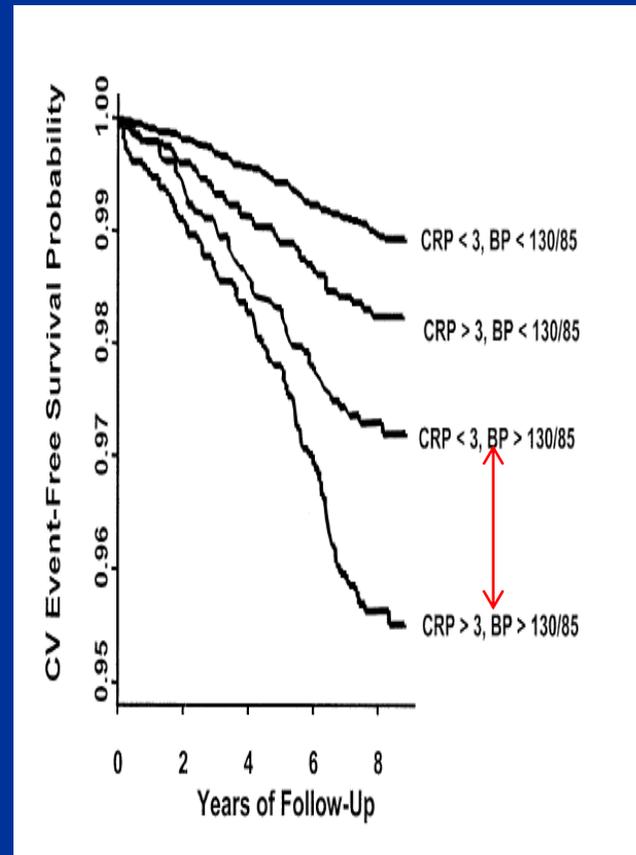


Pepys, Nature Nature. 2006 Apr 27;440(7088):1217-21 .

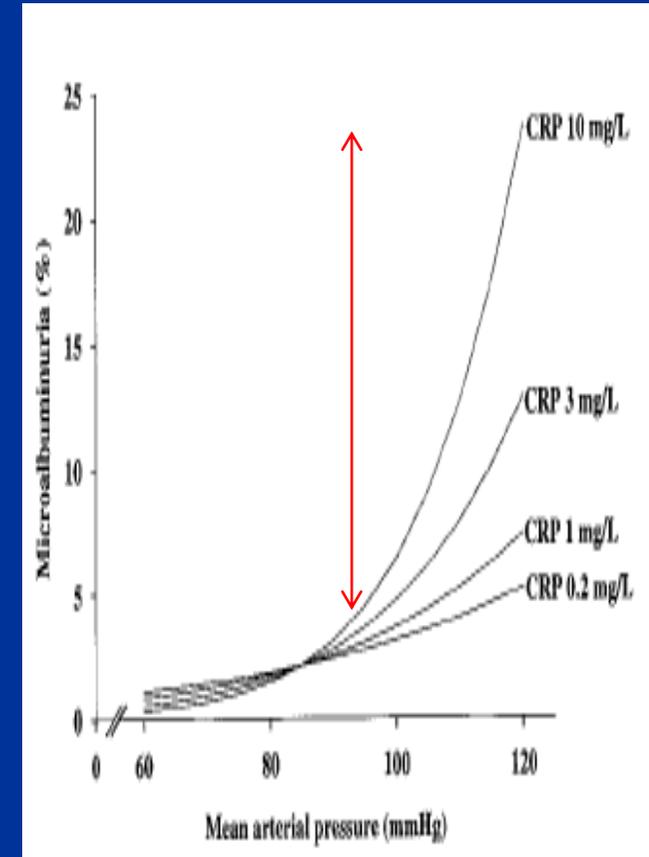
Le taux de CRP amplifie le risque vasculaire



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

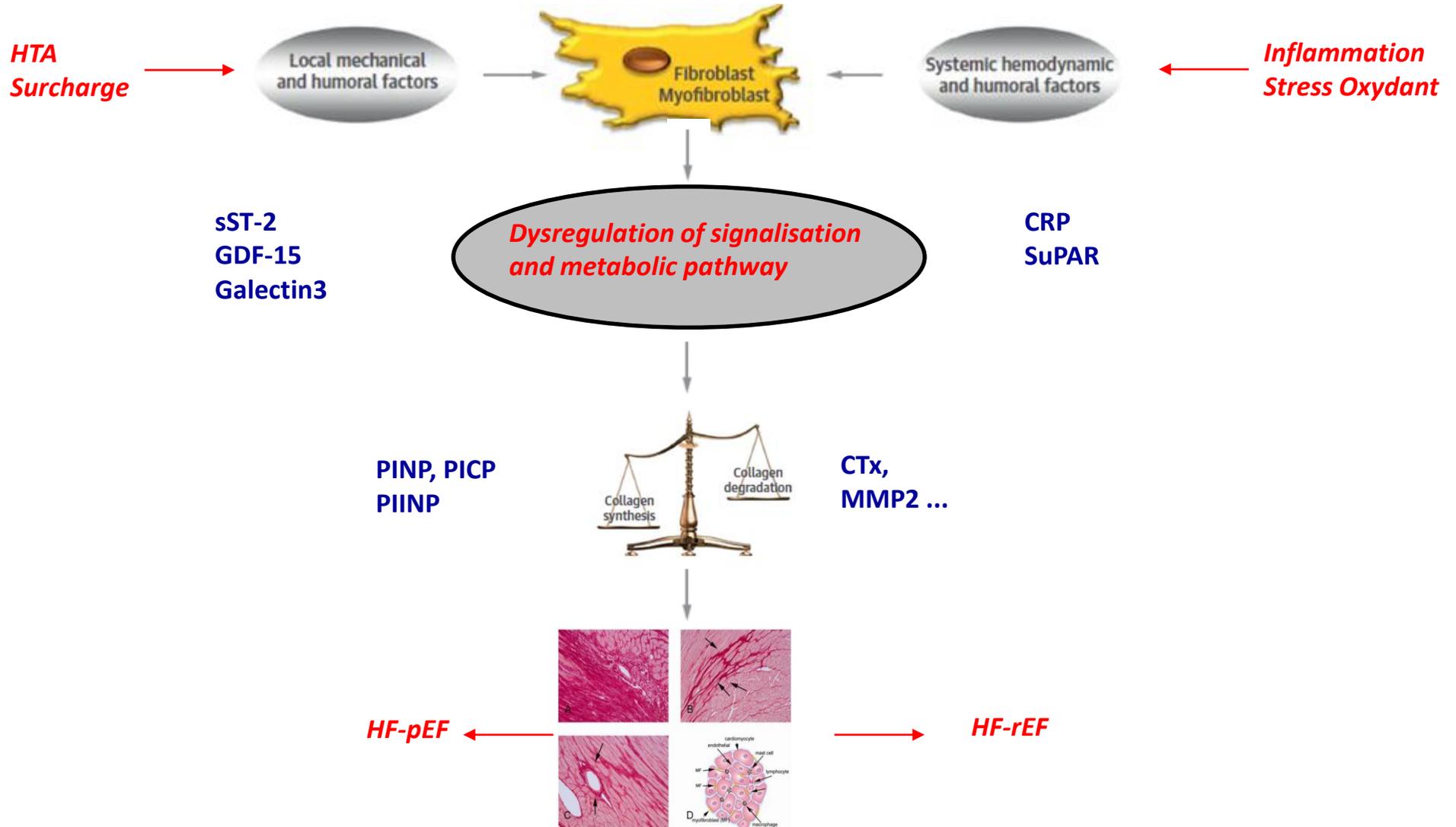


Sattar et al., Circulation 2003



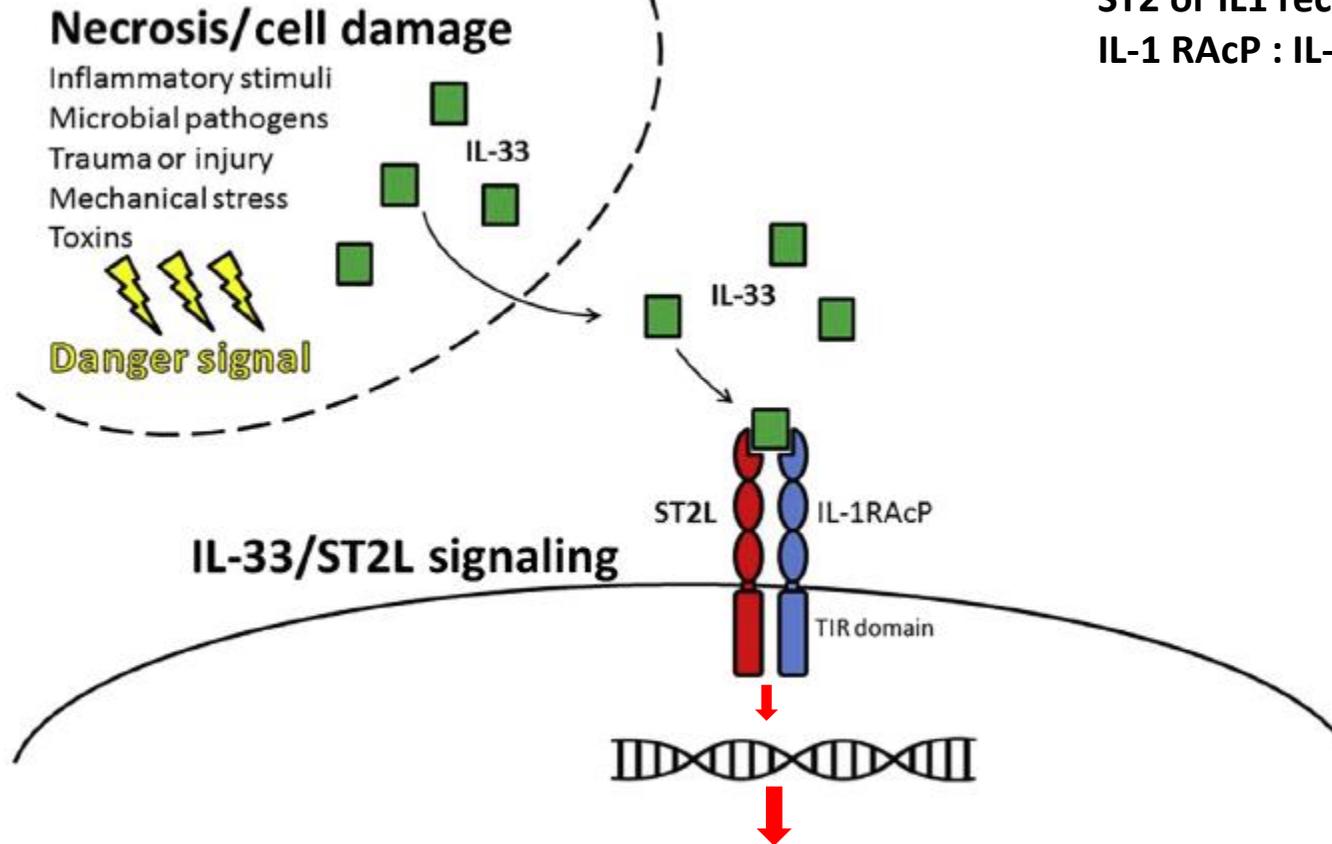
Stuveling EM et al. Hypertension. 2004;43(4):791-6.

Des marqueurs de transition entre inflammation et de remodelage cardiaque



IL-33/ST2L signaling is a mechanically activated, cardioprotective system

Cardiac fibroblasts or cardiomyocytes



ST2 or IL1 receptor – like 1
IL-1 RAcP : IL-1R accessory protein

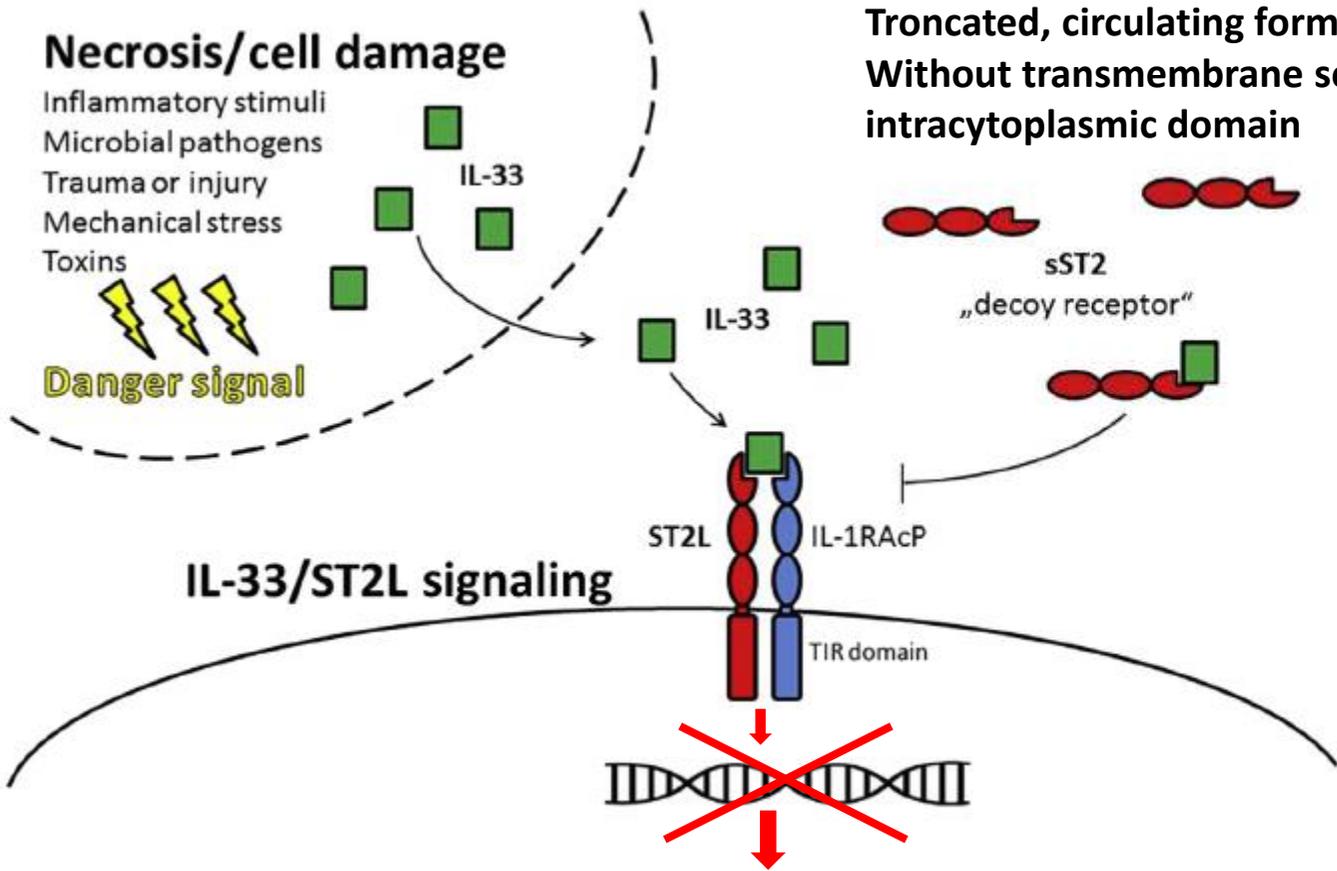
Modulation of inflammation

Cardioprotection : prevents apoptosis, hypertrophy and fibrosis

sST2 acts as a decoy receptor of the IL-33/ST2L signaling pathway

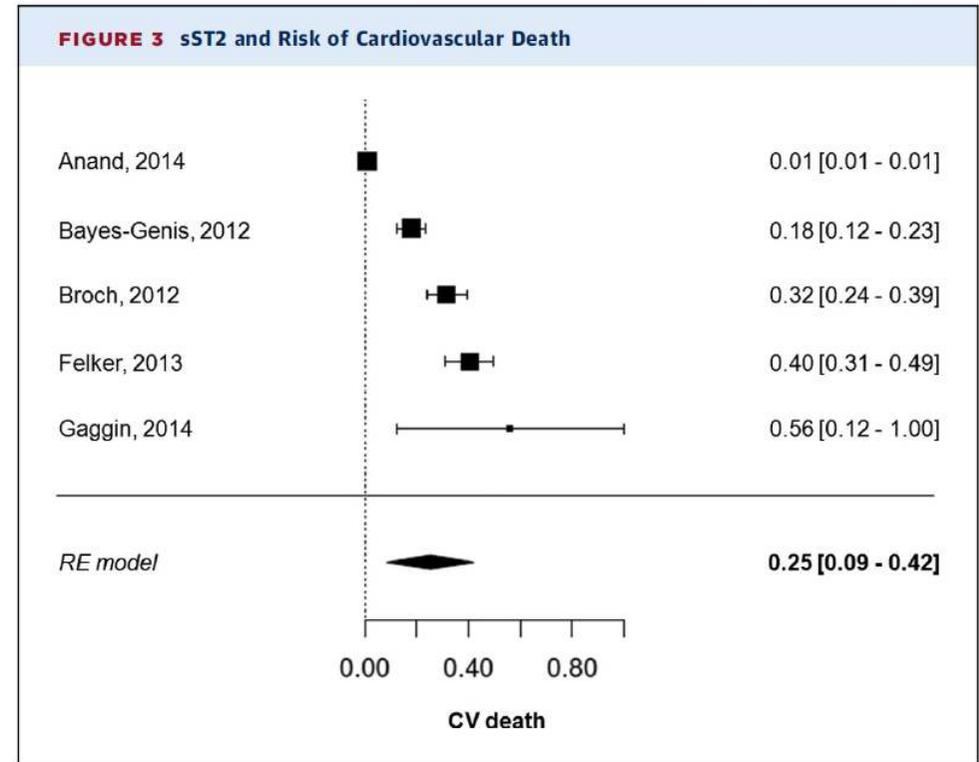
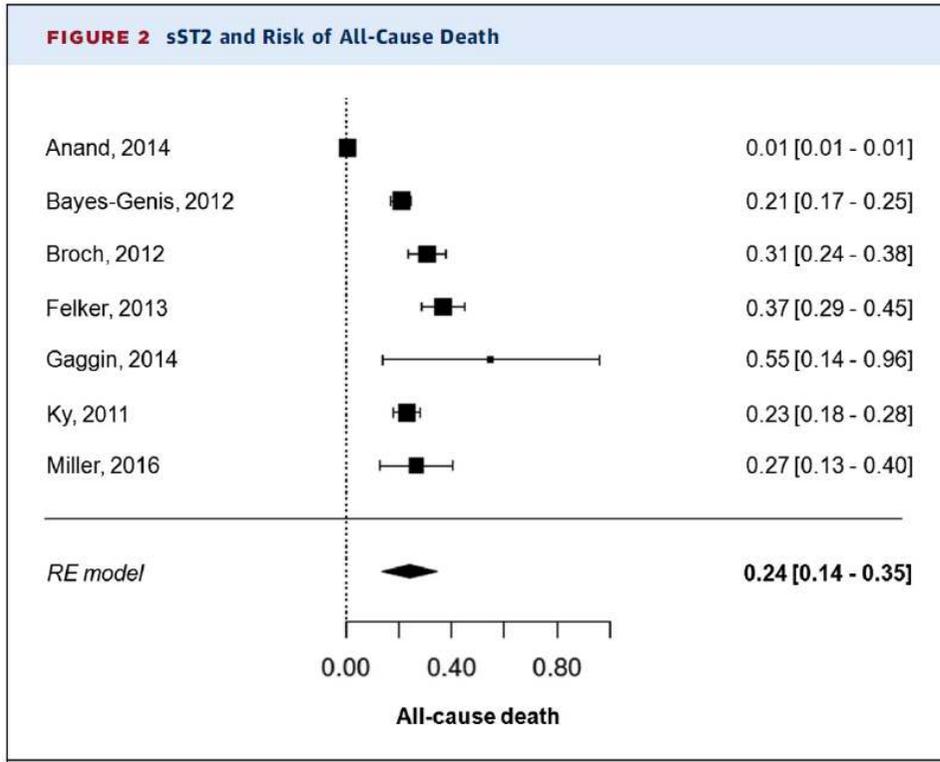
Cardiac fibroblasts or cardiomyocytes

Cardiac fibroblasts or cardiomyocytes



- ~~-Modulation of inflammation-~~
- ~~-Cardioprotection : prevents apoptosis, hypertrophy and fibrosis-~~

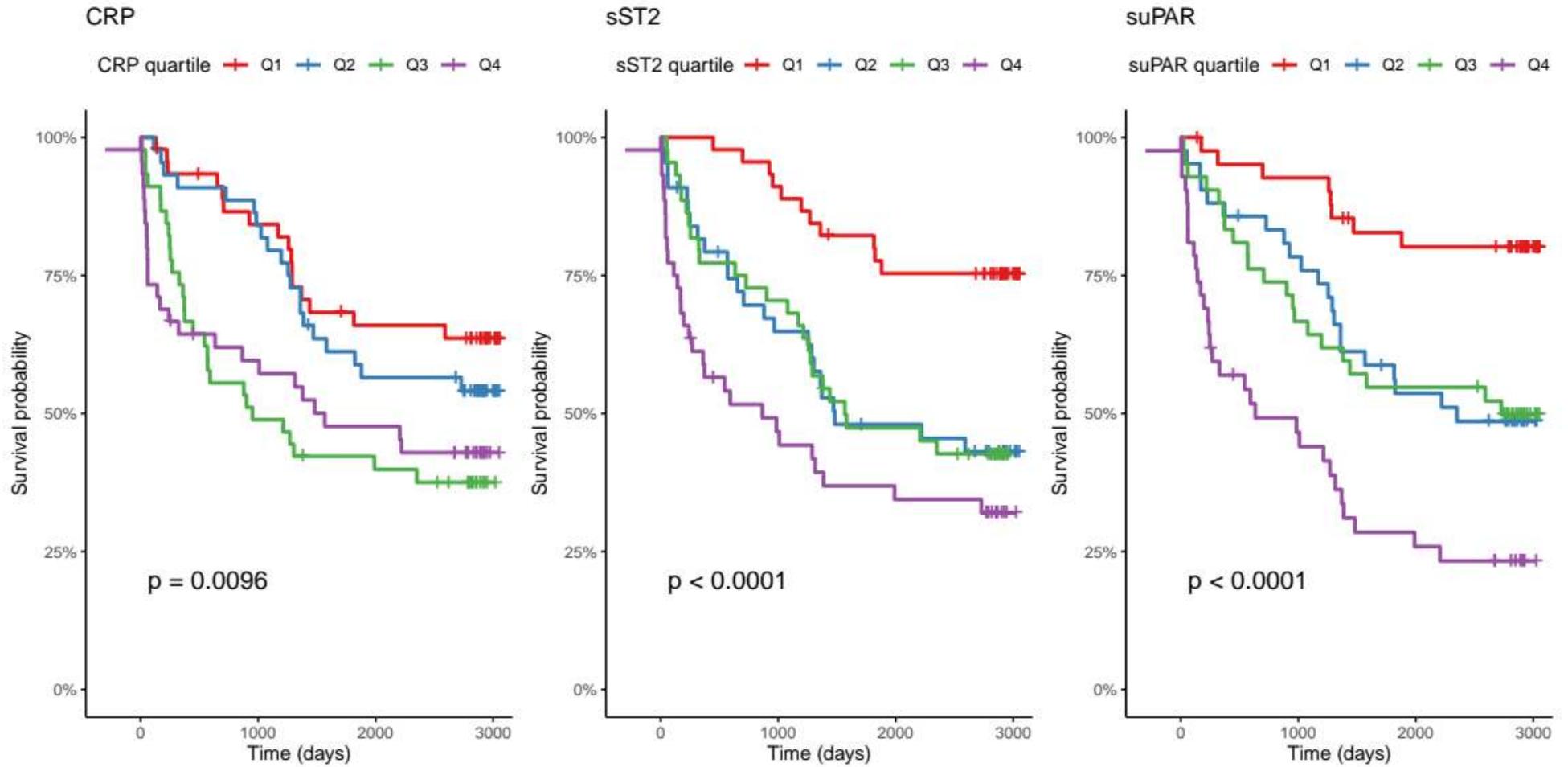
sST-2 Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure (meta-analysis)



HR : 1.75 (95% CI: 1.37 to 2.22; p<0,001)

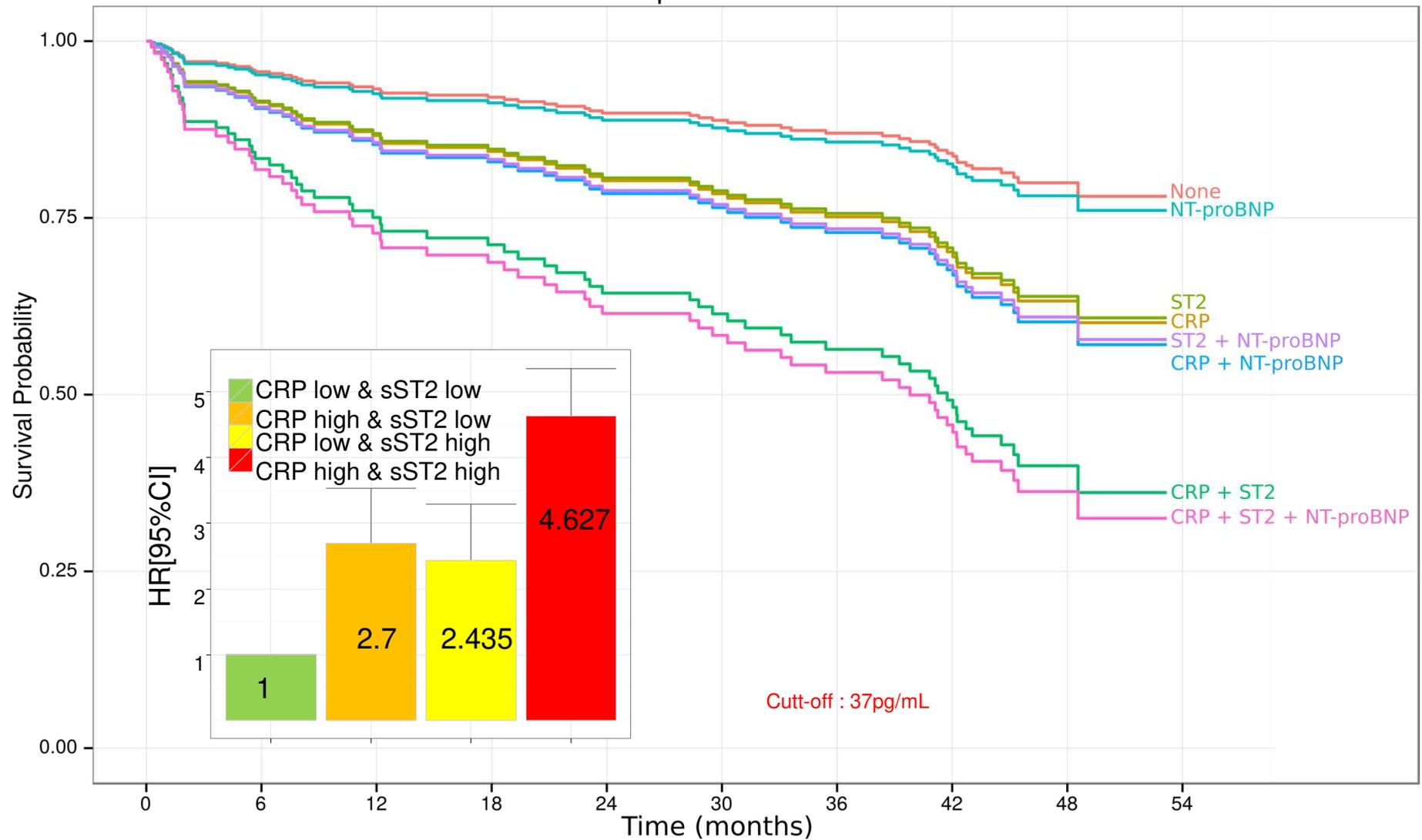
(HR : 1.79 (95% CI: 1.22 to 2.65; p<0,001)

Figure 1 : Kaplan Meier curves for all cause mortality based on quartiles of CRP, sST2 and suPAR



CRP, C Reactive Protein; sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2; suPAR, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

sST2 : Synergie avec l'inflammation



Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant et l'inflammation :

- Deux faces d'un même processus physiopathologique



II) Comment explorer le couple SO/Inflammation dans le risque vasculaire ?

- La hs-CRP est le marqueur de l'inflammation de bas grade associée au risque vasculaire

III) CRP marqueur ou acteur du risque vasculaire ?

- La hs-CRP est un amplificateur du risque vasculaire
- De nouveaux biomarqueurs peuvent faire la transition entre inflammation et remodelage cardiovasculaire

IV) Inflammation et SO pour une thérapie guidée ?

Effets pleiotropes et hypocholestérolémiantes des statines

Effets Pleiotropes

Antioxydants/antiinflammatoires ?

Effets secondaires

LDL-Chol

Acetyl CoA

Statines

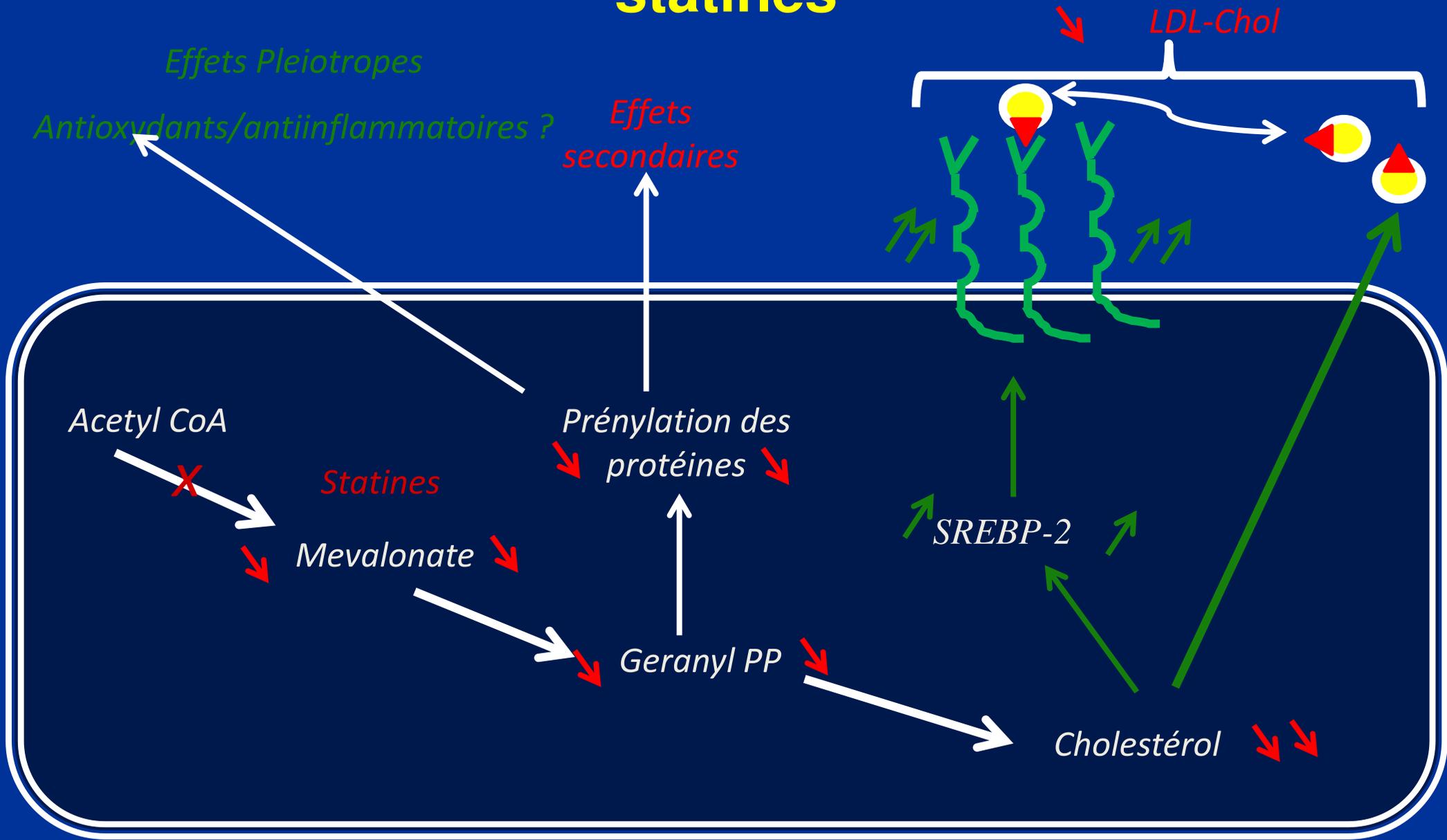
Mevalonate

Prénylation des protéines

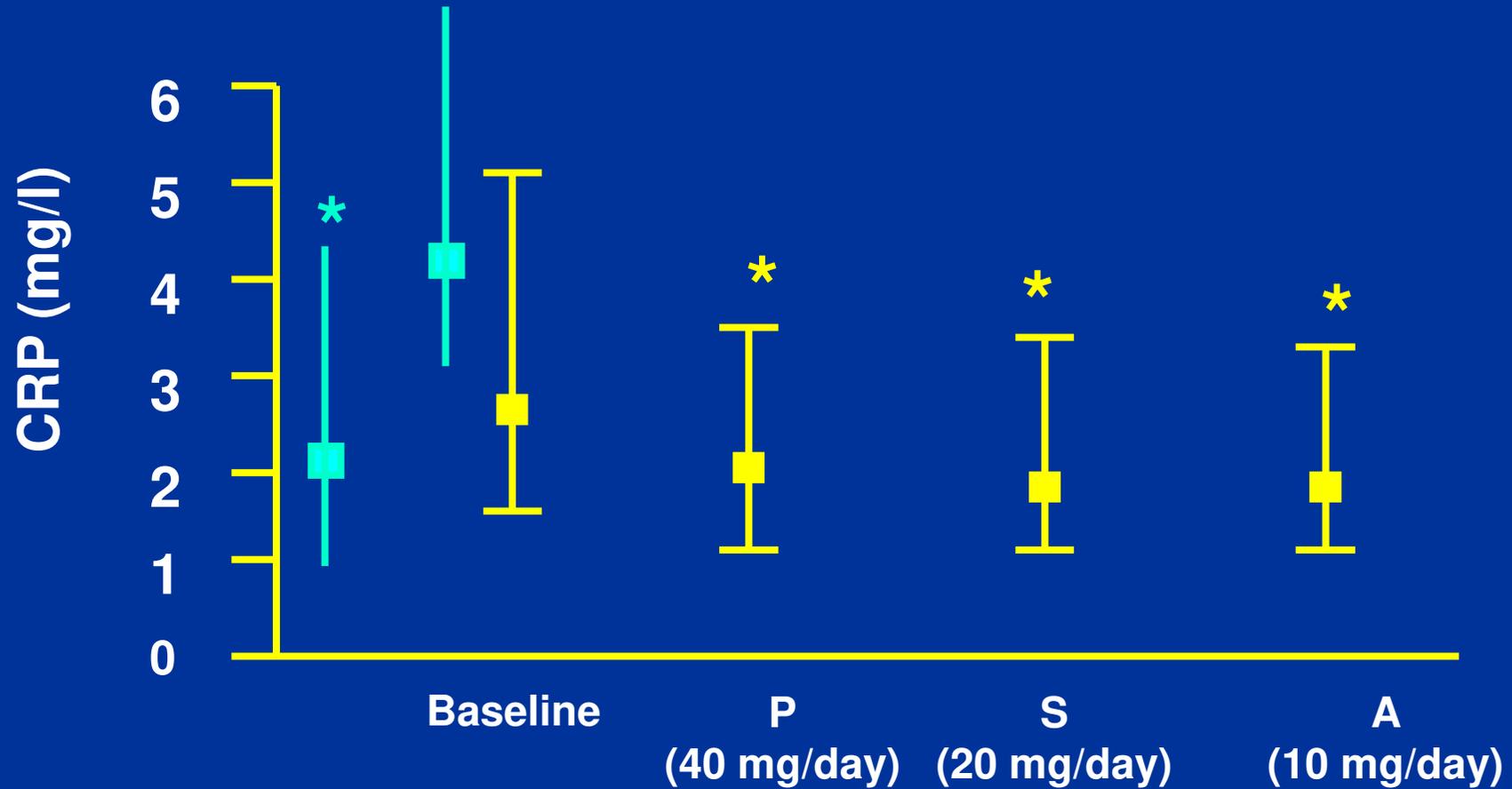
Geranyl PP

SREBP-2

Cholestérol



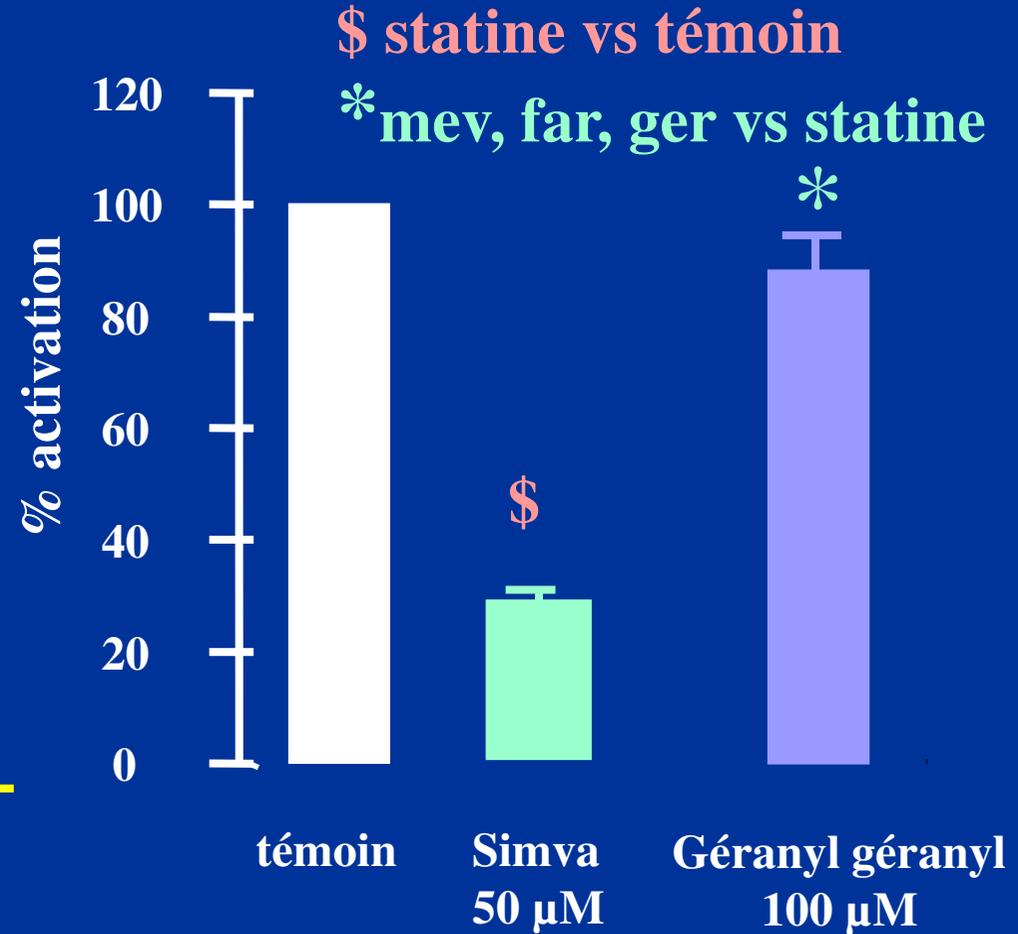
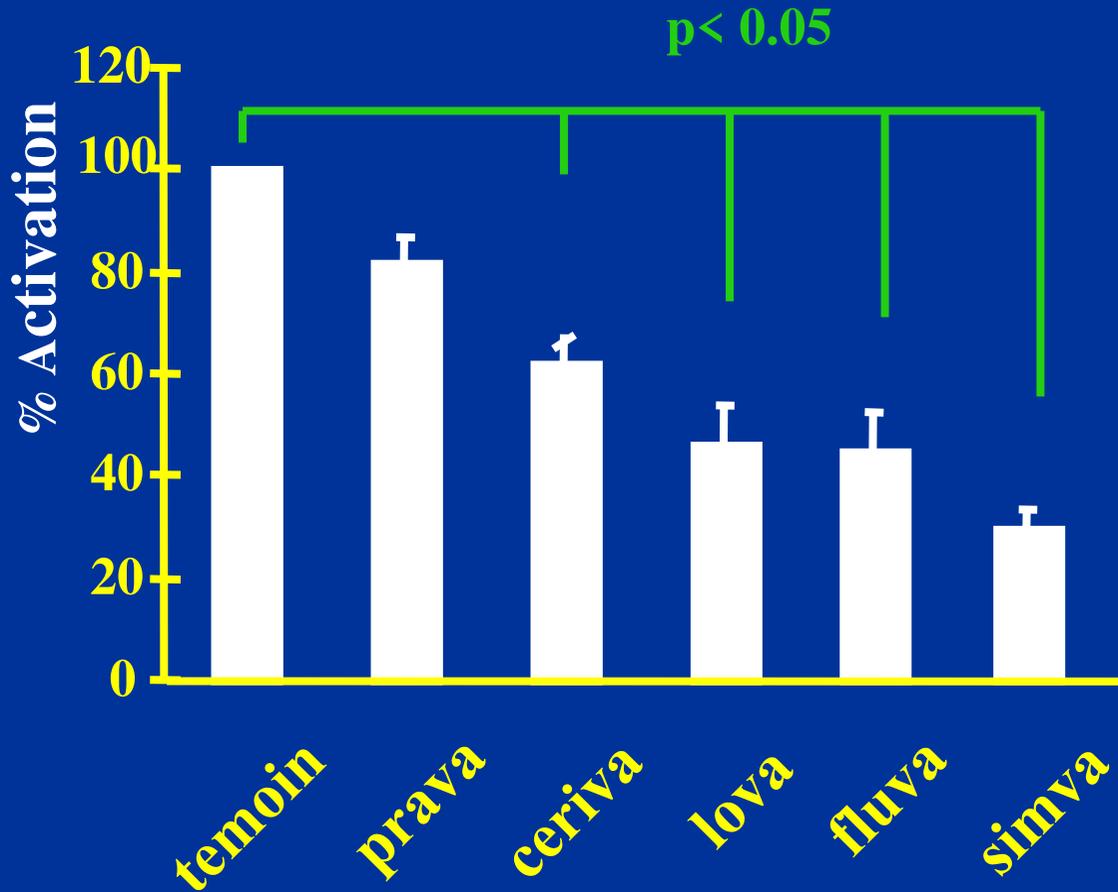
Statines anti-inflammatoire ?



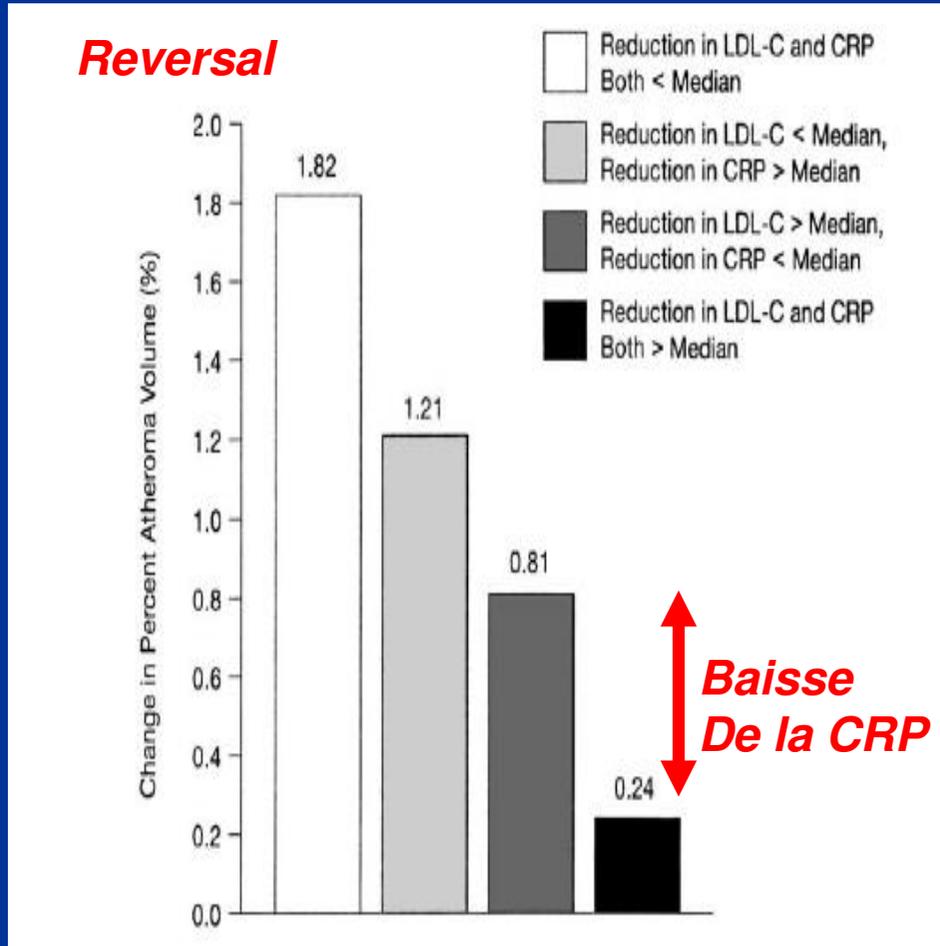
(Ridker et al., NEJM 2008)

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

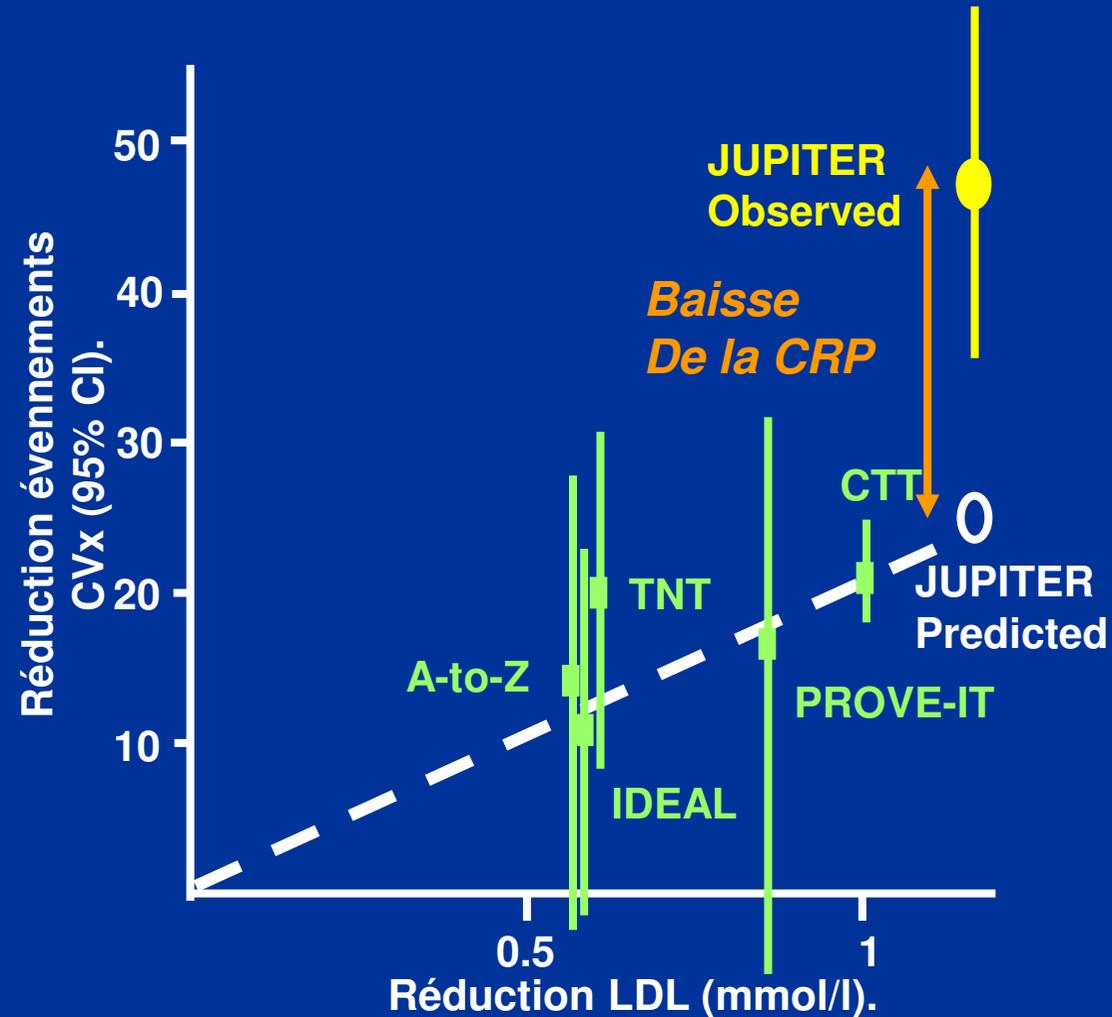
Effet anti-oxydant des statines



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

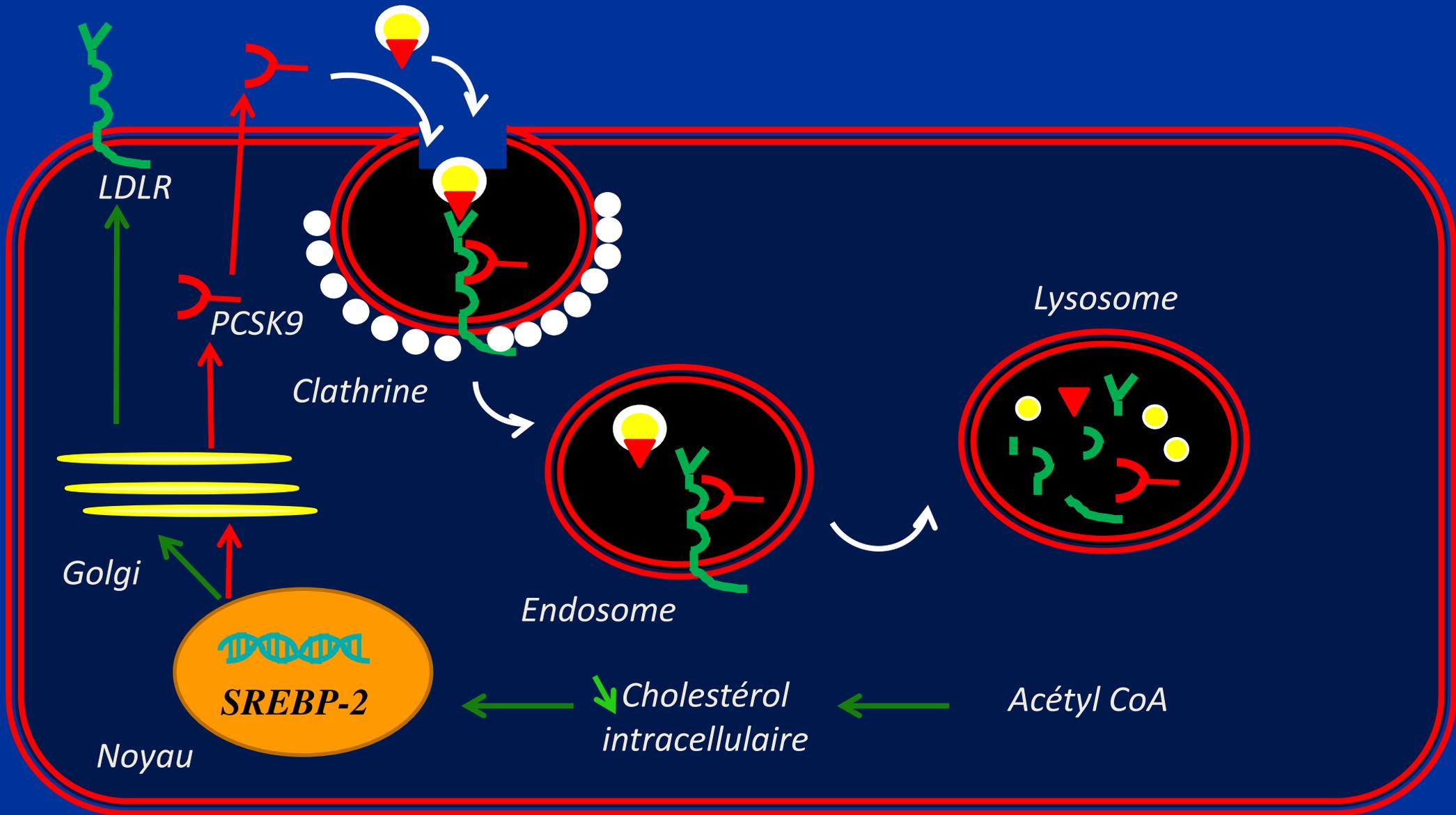


Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.

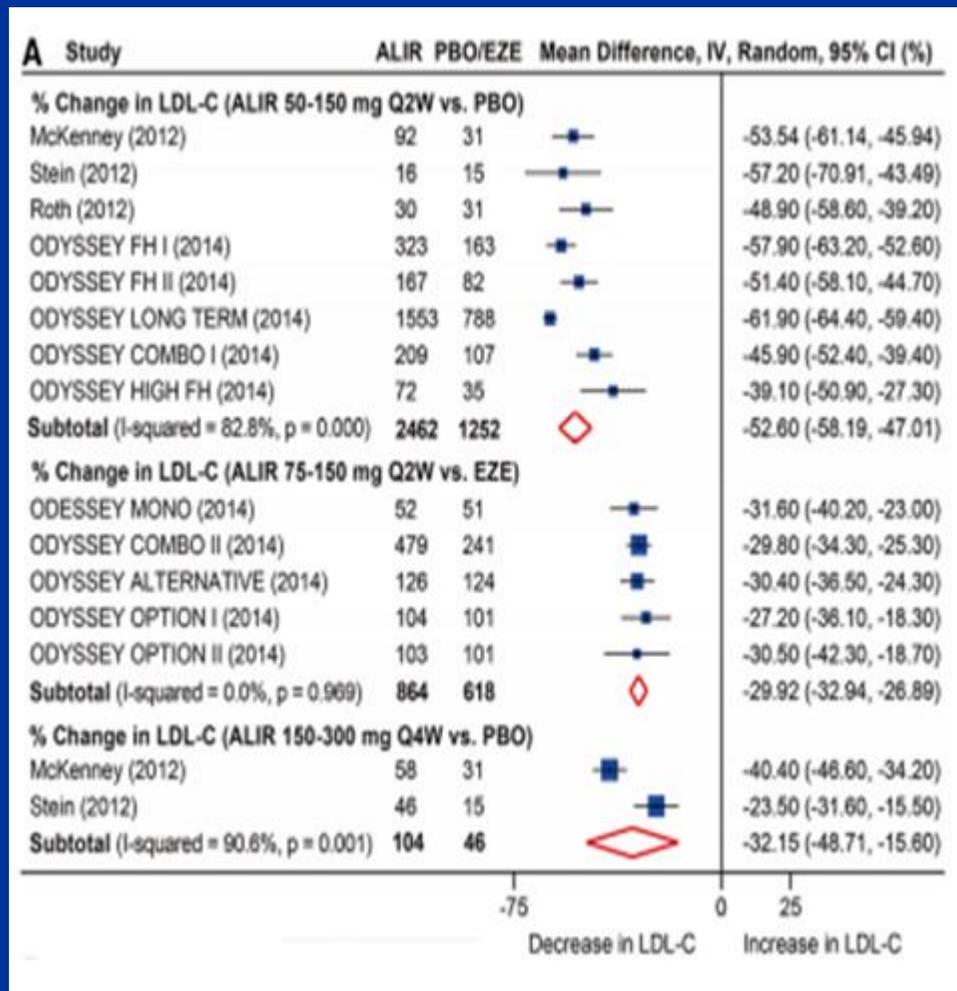


Ridker et al., NEJM, 2008.

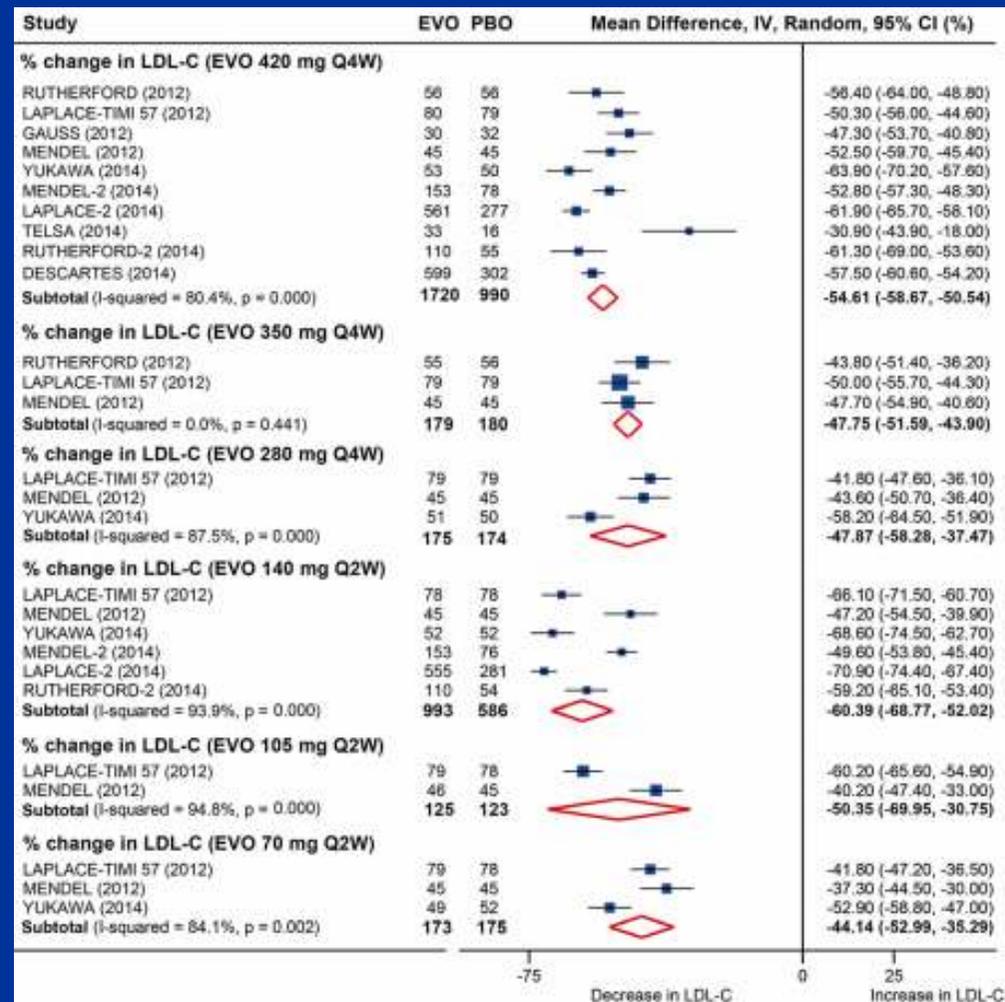
Effets pleiotropes des statines ou baisse du cholestérol : les premières leçons des anti-PCSK-9



Les anti-PCSK-9 : Metaanalysis



Alirocumab (SAR236553 Sanofi)

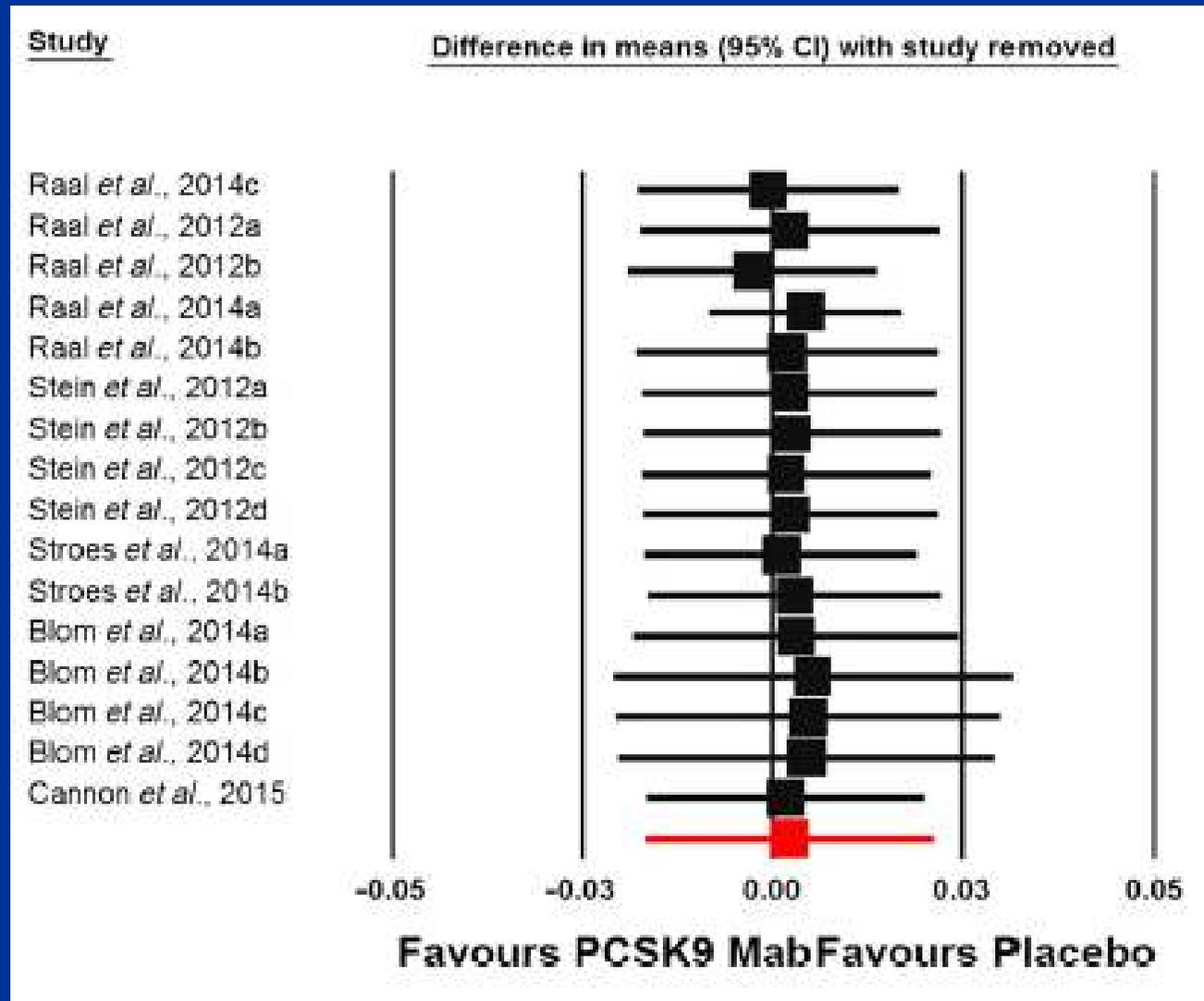


Evolocumab (AMG 145, AMGEN)

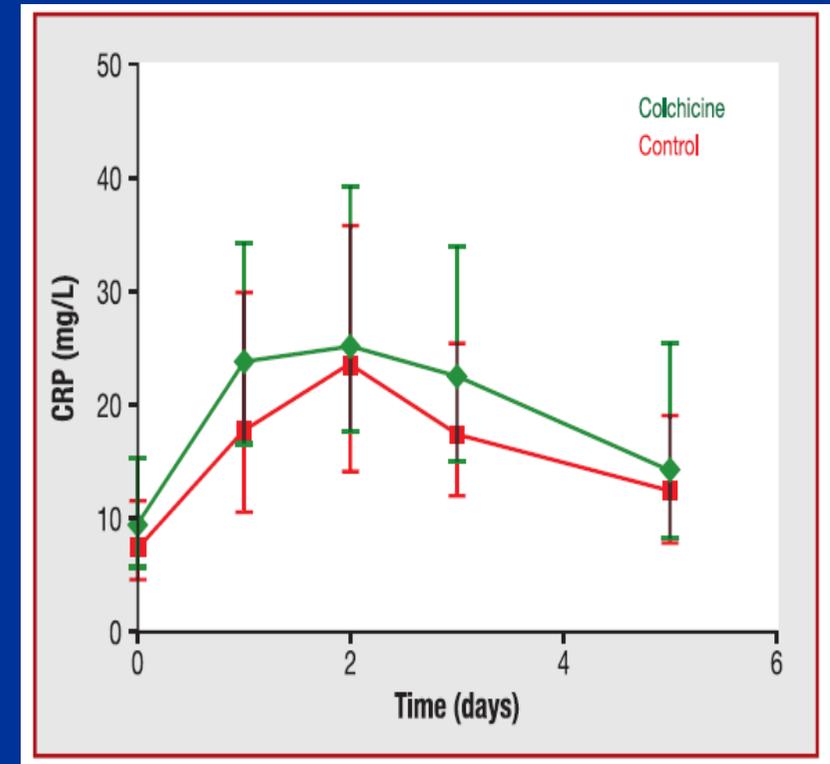
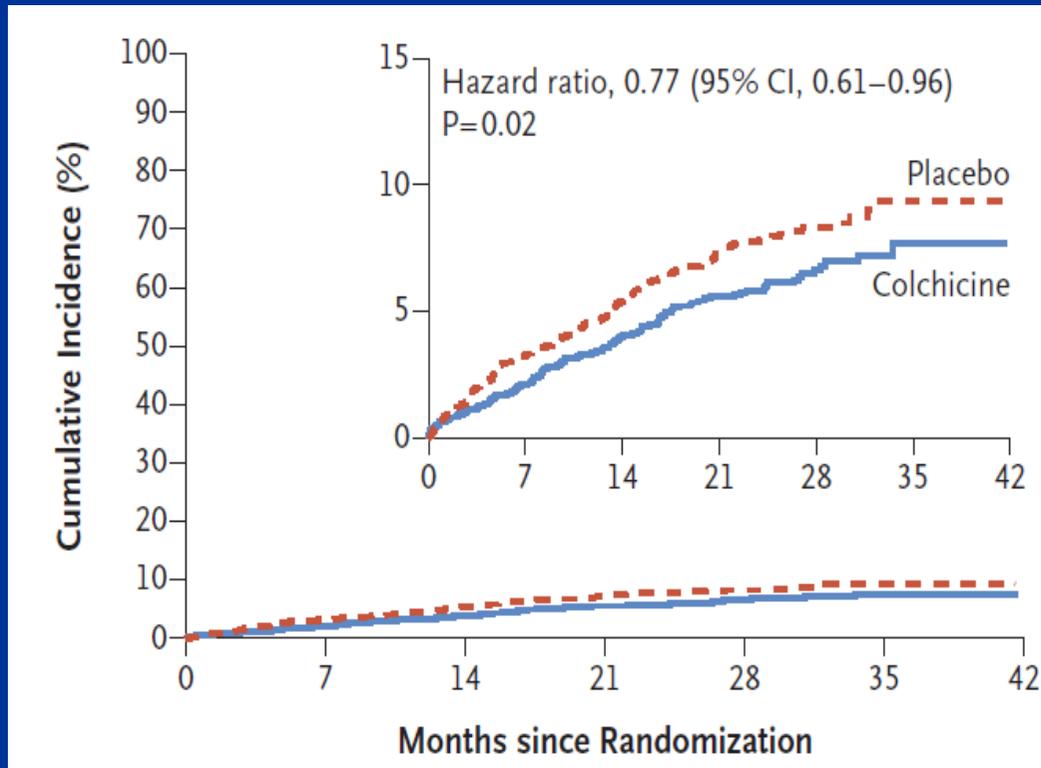
Zhang et al. BMC Medicine (2015) 13:123

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

Sixteen treatment arms, with a total of 2546 participants



Des thérapeutiques antiinflammatoires « spécifiques » ?



Tardif JC et al. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505.

Akodad M et al.. Arch Cardiovasc Dis. 2017 Jun-Jul;110(6-7):395-402.

=> Des biomarqueurs spécifiques ?

Inflammation et stress oxydant dans la prévention du risque vasculaire

I) Le stress oxydant et l'inflammation :

- Deux faces d'un même processus physiopathologique



II) Comment explorer le couple SO/Inflammation dans le risque vasculaire ?

- La hs-CRP est le marqueur de l'inflammation de bas grade associée au risque vasculaire

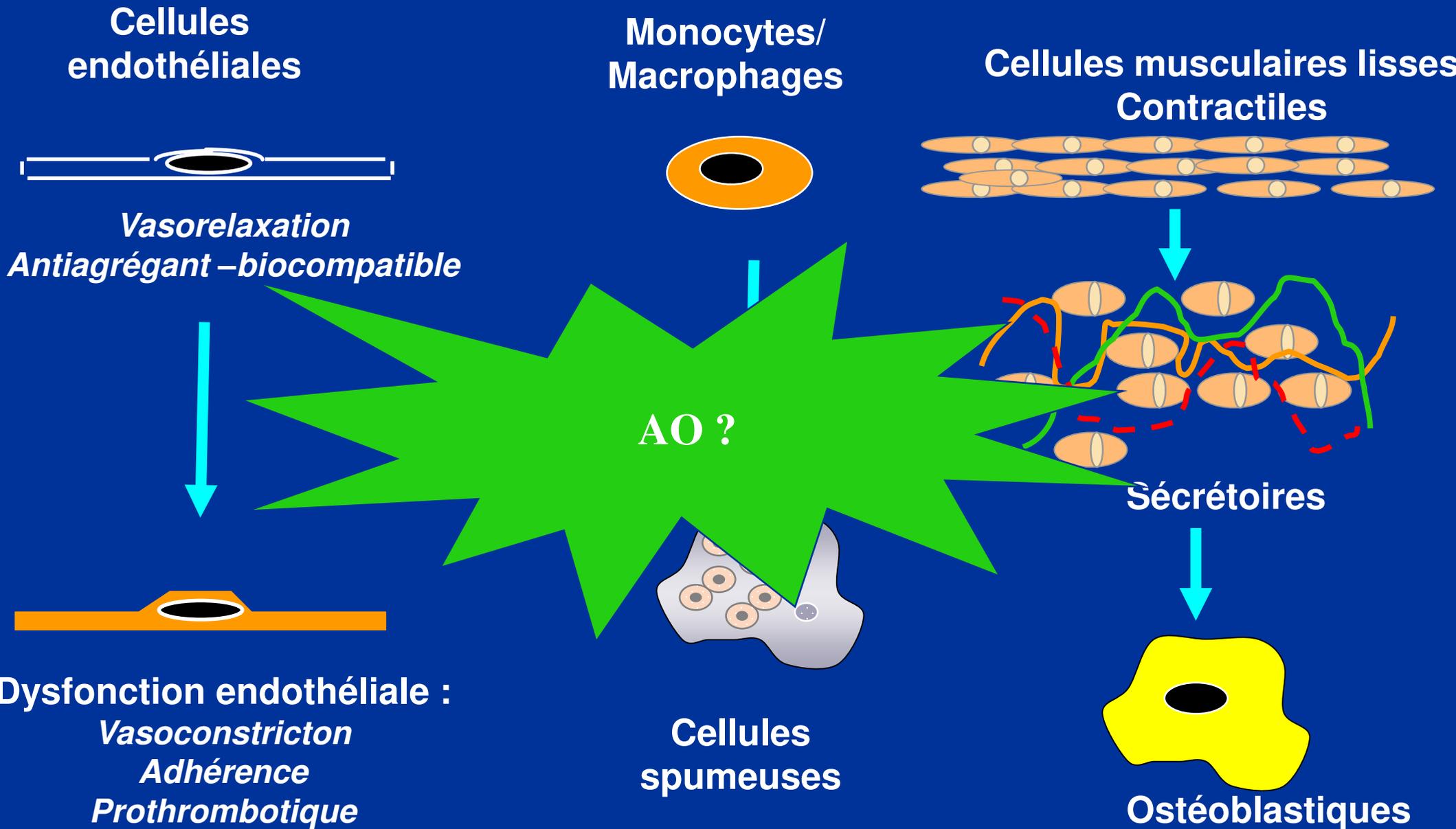
III) CRP marqueur ou acteur du risque vasculaire ?

- La hs-CRP est un amplificateur du risque vasculaire
- De nouveaux biomarqueurs peuvent faire la transition entre inflammation et remodelage cardiovasculaire

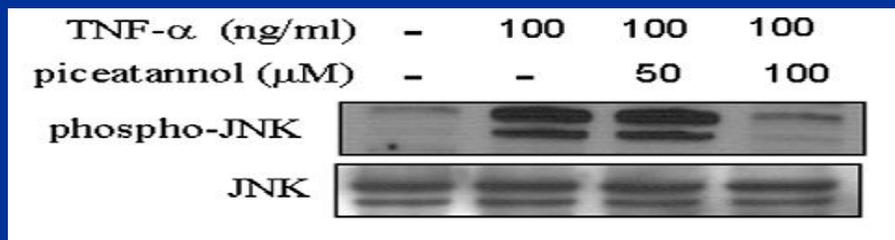
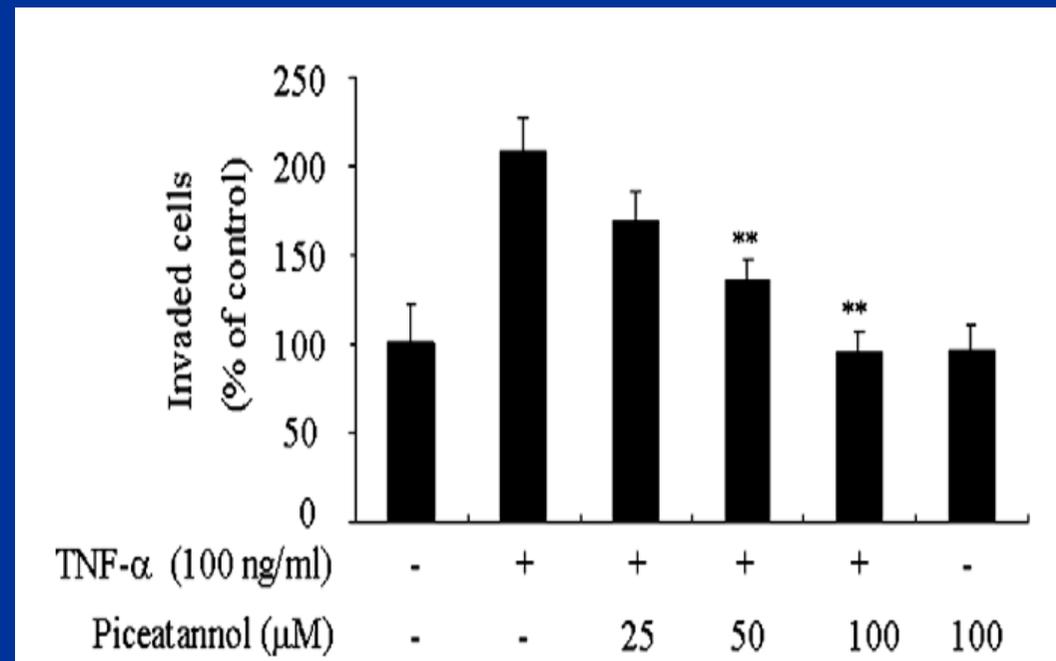
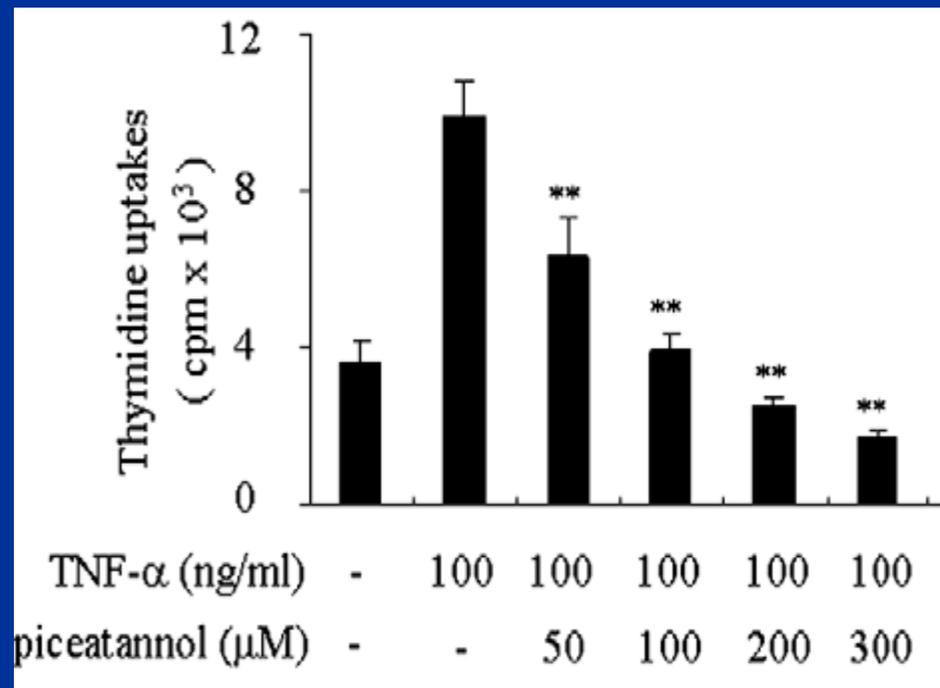
IV) Inflammation et SO pour une thérapie guidée ?

V) Les antioxydants nutritionnels ?

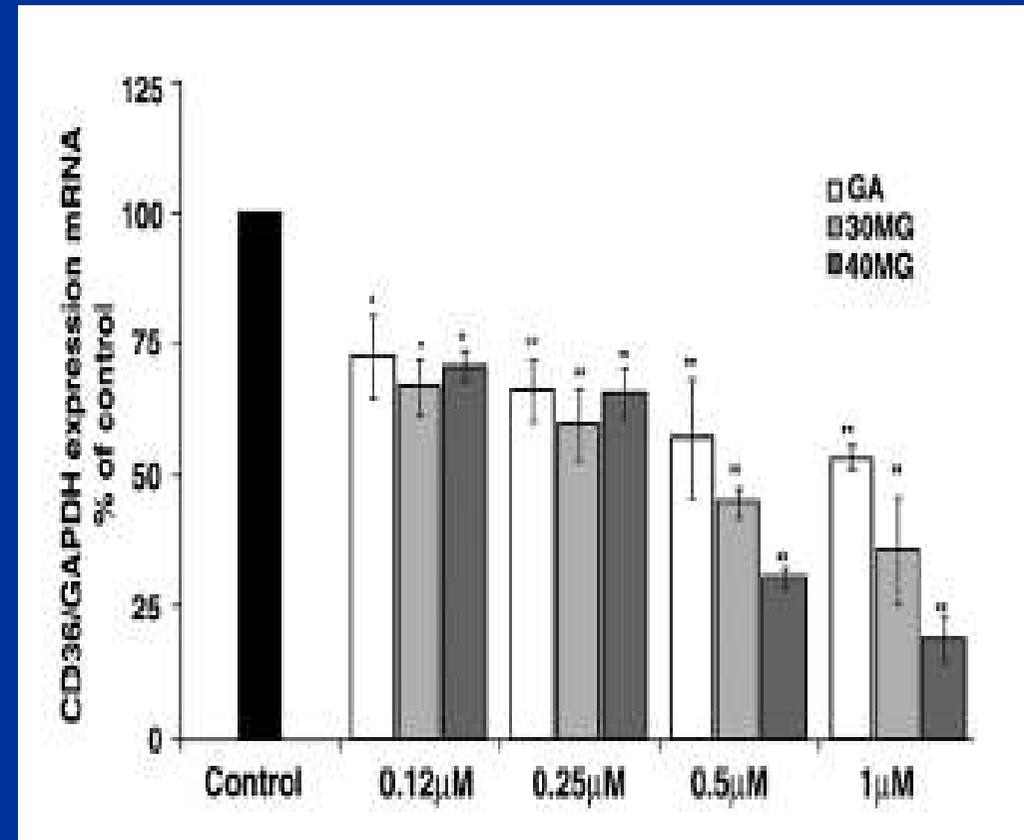
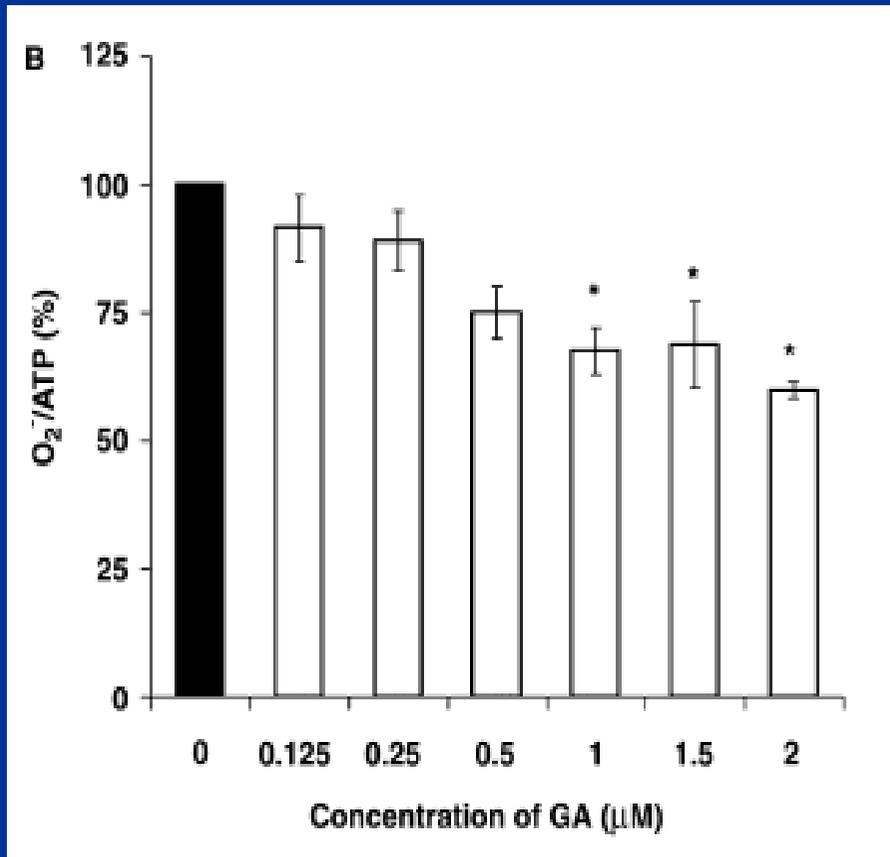
Stress oxydant et transdifférentiation cellulaire



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

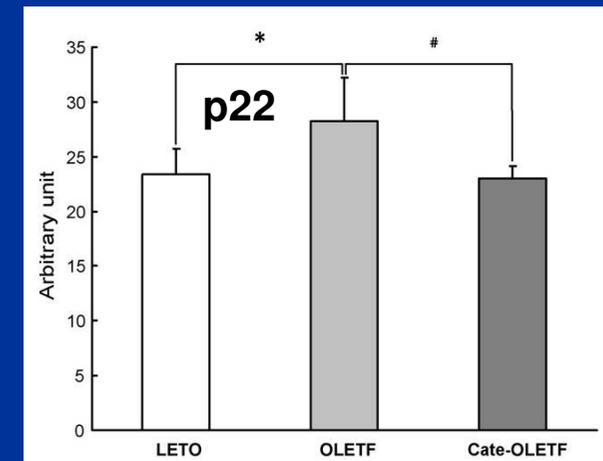
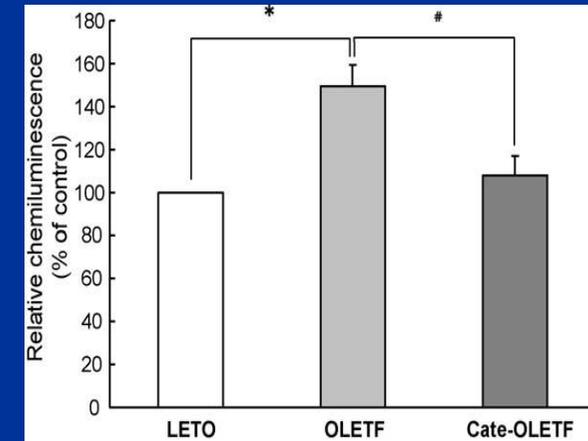
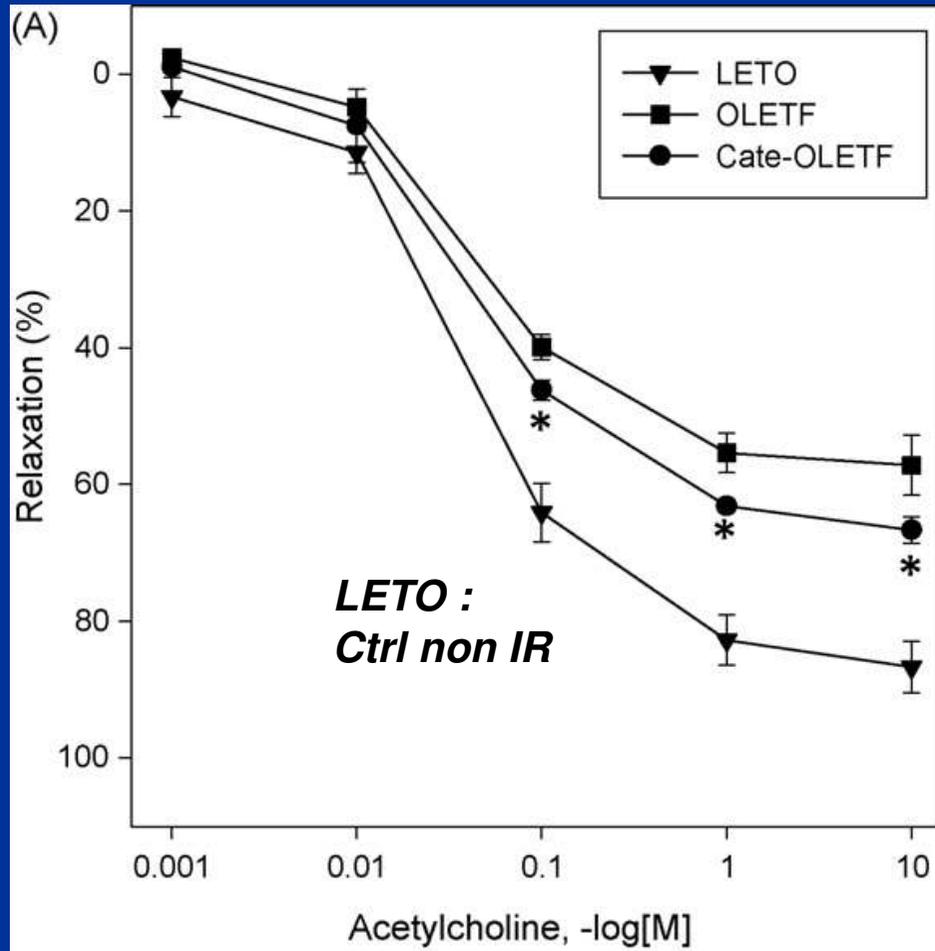


L'acide gallique prévient l'activation de la NADPH Oxydase et l'expression du CD 36

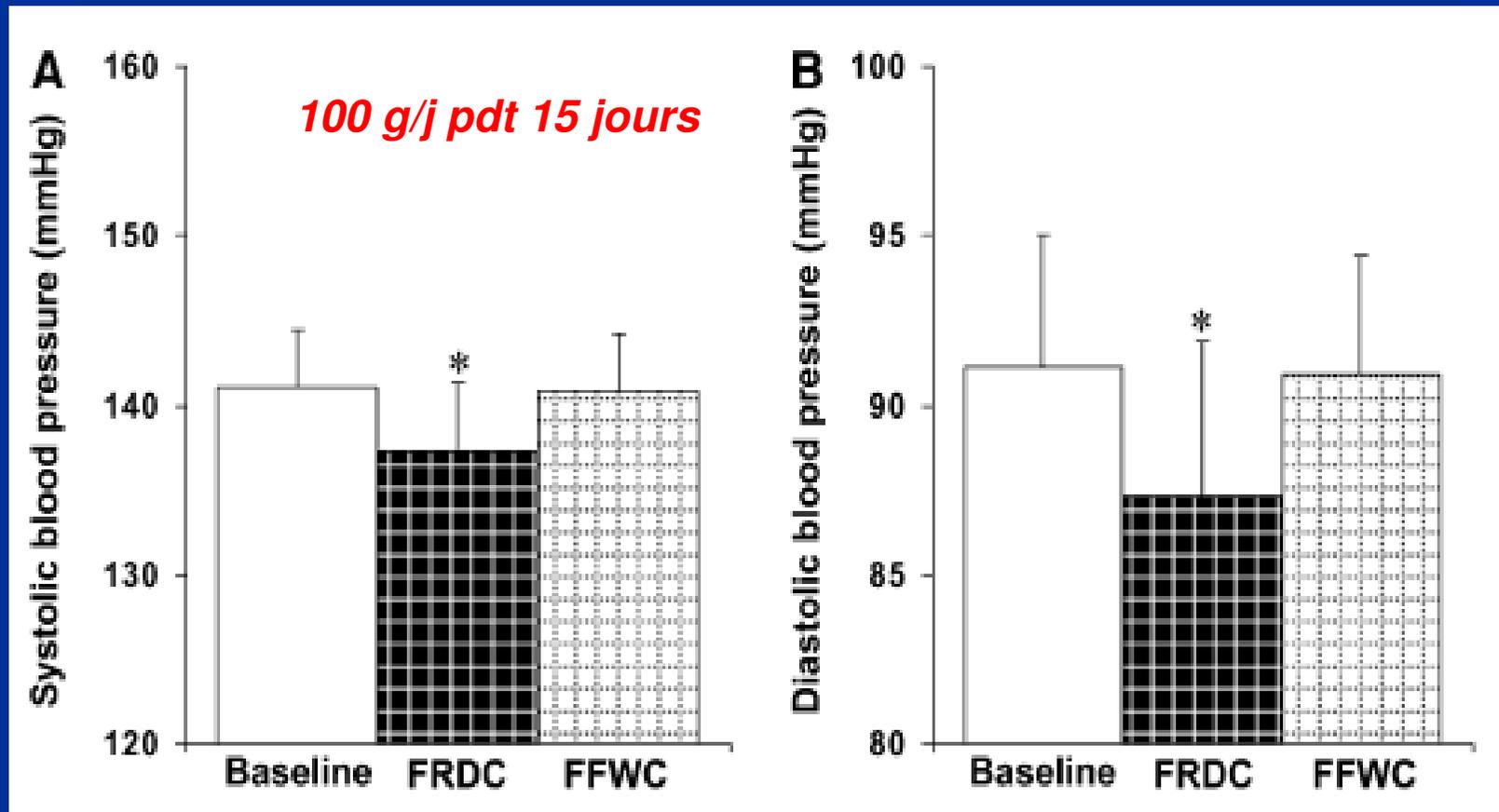


(Oliveira et al., FEBS letters, 2004)

La catechine prévient la dysfonction endothéliale chez des rats insulinorésistants

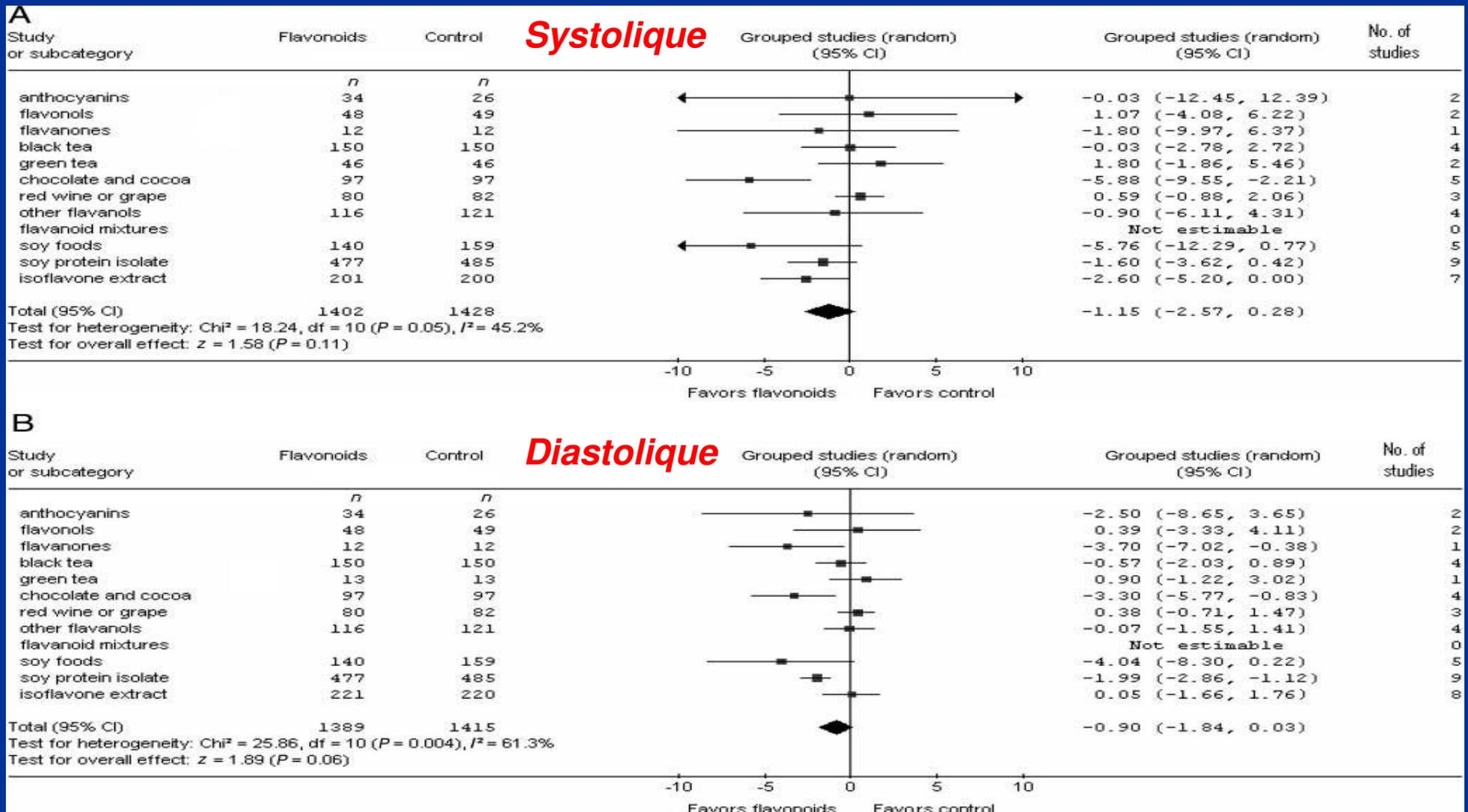


Les polyphénols du chocolat ont un effet bénéfique sur la tension artérielle



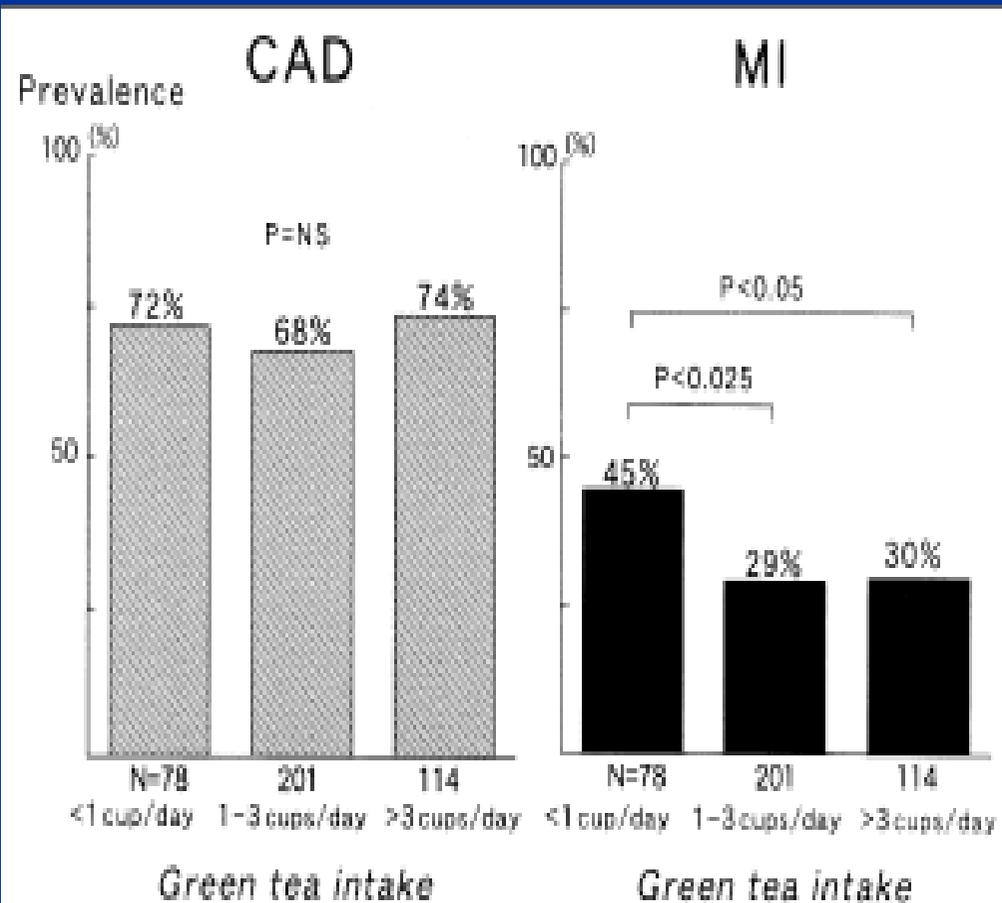
(Grassi D. et al., J. Nutr. 138: 1671–1676, 2008.)

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 aigues ?



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.

La double face du stress Oxydant ?

