

Association entre les paramètres du stress oxydatif et les marqueurs de l'inflammation selon la gravité du syndrome coronaire aigu

Amel Nakbi¹, Nadia Koubaa¹, Khaldoun Ben Hamda², Sonia Hammami^{1,3}, Nabil Attia¹, Radhia Boumiza³, Abdelhedi Miled⁴, Mohamed Ben Farhat², Mohamed Hammami¹

¹Laboratoire de Biochimie, UR 'Nutrition Humaine & Désordres Métaboliques' Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie

²Service de Cardiologie, ³Service de Médecine Interne, EPS F Bourguiba Monastir - ⁴Laboratoire d'Immunologie EPS F Bourguiba Monastir - ⁴Laboratoire de Biochimie CHU F Hached Soussse Université de Monastir

A. Nakbi, N. Koubaa, K. Ben Hamda, S. Hammami, N. Attia, R. Boumiza, A. Miled, M. Ben Farhat, M. Hammami

A. Nakbi, N. Koubaa, K. Ben Hamda, S. Hammami, N. Attia, R. Boumiza, A. Miled, M. Ben Farhat, M. Hammami

Association entre les paramètres du stress oxydatif et les marqueurs de l'inflammation selon la gravité du syndrome coronaire aigu

Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07) : 621 - 626

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07) : 621 - 626

R É S U M É

Pré requis : La maladie cardiovasculaire est la conséquence de l'apparition et du développement des lésions d'athérosclérose accompagnée d'une participation inflammatoire.

But : Rechercher une association entre les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant et l'incidence de la maladie coronaire.

Méthodes : Etude ayant concerné 93 sujets coronariens répartis en angor instable (AI ; n=42) ; angor stable (AS ; n=15) et infarctus de myocarde (IDM ; n=36) et 140 sujets témoins chez qui les paramètres lipidiques, oxydatifs et inflammatoires ont été déterminés.

Résultats : Une hyperhomocystéinémie modérée a été observée chez les coronariens, ainsi qu'une augmentation significative de la concentration plasmatique des LDL oxydées (ox-LDL) ($p < 0.001$). Une corrélation positive a été trouvée entre les marqueurs de l'inflammation et la gravité du syndrome coronaire aigu. On note une augmentation significative du taux des ox-LDL et de la CRP ultrasensibles chez les IDM par rapports aux groupes AI et AS ($p=0.00$, et $p=0.001$ respectivement), qui est associée à une élévation de l'homocystéinémie.

Conclusion : Cette étude suggère une association entre les marqueurs de l'inflammation et les paramètres oxydatifs dans le syndrome coronaire aigu.

S U M M A R Y

Background: Cardiovascular disease is the consequence of appearance and development of atherosclerosis lesions of associated with a inflammatory complication.

Aim: To elucidate a possible association between several inflammation and oxidative stress markers according to the severity of coronary artery disease.

Methods: This study was carried on 93 coronary subjects with: unstable angina (UA; n=42); stable angina (SA; n=15) and acute myocardial infarction (AMI; n=36) and 140 control subjects to whom lipidic, oxidative and inflammatory parameters were determined.

Results: In addition to a moderate hyperhomocysteinemia observed in the coronary artery disease, a significant higher levels of the oxidized LDL (ox-LDL) were found among these patients ($p < 0.001$). A positive correlation was found between the markers of the inflammation and the gravity of the acute coronary syndrome. One note a significant increase of the rate of ox-LDL and high sensitive CRP to AMI by reports in UA and SA ($p=0.00$, and $p=0.001$ respectively) which is linked to an elevation of the plasmatic concentration of the total homocysteine.

Conclusion: This study suggests an association between the markers of the inflammation and oxidative parameters in the acute coronary syndrome.

M o t s - c l é s

ox-LDL, homocysteine, CRPus, MDA, Syndrome coronaire aigu, gravité

Key - words

ox-LDL, homocysteine, hsCRP, MDA, Acute Coronary Syndrome, gravity

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans les pays occidentaux [1]. Elles résultent principalement des complications de l'athérosclérose, maladie chronique multifactorielle initialisée par la rétention de lipoprotéines oxydées dans la paroi artérielle et accompagnée d'un état inflammatoire, d'un stress oxydant et d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire. Les principales manifestations cliniques de l'athérosclérose sont l'infarctus du myocarde et les attaques cardiaques d'origine ischémique [2].

La progression des lésions athéromateuses, liées entre autres à l'oxydation des LDL via la stimulation des macrophages, ou à la glycation des lipoprotéines chez les diabétiques ou aux anomalies hémodynamiques chez les hypertendus est de mieux en mieux connue [3]. Les LDL oxydées sont en effet captées par les macrophages qui possèdent des récepteurs spécifiques et qui se transforment en cellules spumeuses, participant ainsi à la formation des stries lipidiques, la première étape dans la genèse de la plaque d'athérosclérose [4-5]. Cependant les biomarqueurs du risque cardiovasculaire sont multiples et témoignent de l'évolution de la lésion athéromateuse et de sa capacité à se rompre. Les dyslipoprotéïnémies et l'hyperhomocystéinémie constituent un facteur de risque important dont leur dépistage est nécessaire dans les complications de l'athérosclérose [6]. Toutefois celle-ci est entretenue par une réaction inflammatoire chronique faisant intervenir des médiateurs solubles, les cytokines d'origine leucocytaires et vasculaire [7-8]. En effet un grand nombre de cytokines pro inflammatoire (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interféron) qui sont présents dans la plaque athéromateuse vont induire la synthèse d'autres biomarqueurs en particulier la c-réactive protéine (CRP) qui peuvent intervenir dans les complications thrombotiques associés à l'athérosclérose [9]. Du fait de la constatation de l'impact des phénomènes d'oxydo-inflammatoire au sein des lésions d'athérosclérose, L'objectif de cette étude est de rechercher une association entre l'hyperhomocystéinémie, stress oxydant, l'inflammation et la gravité de la maladie coronaire chez une population des patients cardiaque du centre de la Tunisie.

PATIENTS ET MÉTHODES

Population d'étude

Cette étude a porté sur une population de 93 patients coronariens comparés à 140 sujets témoins appariés en âge et en sexe. Les sujets coronariens qui sont recrutés par la service Cardiologie de l'Hôpital Universitaires F. Bourguiba de Monastir, étaient repartis en trois groupes : Angor instable (AI ; n=42) angor stable (AS ; n=15) et infarctus du myocarde (IDM ; n=36). Les épisodes coronariens (AI, AS et IDM) ont été répertoriés et analysés par un comité médical indépendant. L'existence de maladie hépatique, rénale ou thyroïdienne, tout traitement antioxydant constituaient les critères d'exclusion pour cette étude. Les différentes données anthropométriques ont été collectées : sexe, âge, indice de masse corporelle (IMC) défini comme étant le poids (Kg) divisé par le carré de la taille (m²), le rapport tour de taille sur tour des hanches (TT/TH)

ainsi que les valeurs de la pression artérielle systolique et diastolique (TAS, TAD)

Bilan Biologique

Tous les prélèvements sanguins ont été effectués après au moins 12h de jeûne et traités dans la demie heure suivante. Le sérum ou le plasma étaient obtenus suite à une centrifugation à 3000 tours minute pendant 15 minutes. Les dosages des différents paramètres biochimique à savoir les Triglycérides (TG), Le Cholestérol Total (CT), Le HDL-cholestérol (HDL-C), Les apolipoprotéine A (apoA), B (apo B) et la lipoprotéine a (Lpa) ont été effectués conformément à des méthodes d'analyse validées décrites par Smaoui et al. [10].

La concentration en LDL cholestérol (LDL-C) a été obtenu suivant la formule de Friedwald : $LDL-C (mmol/l) = CT - (HDL-C + TG/2.2)$. Cette formule ne peut s'appliquer que si les TG sont inférieur à 4.6 mmol/l.

Dosage de l'homocystéine et de malondialdéhyde (MDA)

Pour le dosage de l'homocystéine totale plasmatique (tHcy), un échantillon de sang a été prélevé dans un tube héparine conservé dans la glace et traité dans l'heure suivante. Le dosage a été réalisé par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) utilisant comme étalon interne l'homocystéine. De plus l'utilisation de l'homocystéine deutérée (isotope stable) comme étalon interne permet la correction de la variation de recouvrement durant les différentes étapes de l'analyse [11].

Les malondialdéhydes ou MDA au niveau du sérum sont dosés par HPLC (colonne C18 en phase inverse, 150mm x 4.6mm, 5 μ m) en utilisant KH₂PO₄-Methanol comme phase mobile de proportion 85% et 15% (v/v) respectivement avec un débit de 1.5 ml/min.

Dosage des marqueurs de l'inflammation

Les LDL oxydés (ox-LDL) plasmatiques ont été déterminées par le dosage enzymatique immunologique ELISA kit (ox-LDL ELISA Kit Immunodiagnostic Bensheim) selon la méthode décrite par Ehara et al. [12].

En phase d'incubation, les ox-LDLs réagissent avec les anticorps correspondants fixés aux puits de microtitration. Après un simple rinçage on ajoute des anticorps conjugués à la peroxydase. Un deuxième rinçage élimine les anticorps marqués non liés. Le conjugué est détecté par réaction avec tetramethylbenzidine utilisé comme substrat pour la peroxydase. Enfin une solution stop acidifiée est ajoutée pour arrêter la réaction. Cette solution fournit un point d'évaluation colorimétrique qui sera lu par spectrophotométrie.

La CRP ultrasensible était mesurée par une technique de néphélométrie avec un kit d'analyse (Behring N Latex C Reactive Proteine Mono-Analyzer; Behring Diagnostic, Marburg, Allemagne). La limite de détection la plus basse était, pour cette technique, de 0,175 mg/l. Dans la mesure où des études épidémiologiques ont démontré que des différences de 3 mg/l distinguent les patients entre risque bas, intermédiaire et élevé [13]. Une augmentation de la CRP ultrasensible au-delà de 3 mg/l fut considérée comme significative.

Dosage des enzymes cardiaques

Les dosages de la créatinine phosphokinase (CPK), la lactate déshydrogénase (LDH), la troponine, marqueurs biochimiques

spécifiques reconnus nécessaires au diagnostic et à l'évaluation du risque du SCA, sont réalisés sur l'Automate RX Daytona-Randox (Diamon Road, Crumlin, Co Antrim, united Kingdom, BT294QY).

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS11.0 pour windows. Le test (t) de student a été utilisé pour comparer les moyennes des paramètres biologiques entre les trois groupes. Les résultats étaient exprimés en moyenne $\pm$ un écart type (SD). Le seuil de signification a été fixé à 0.05.

RÉSULTATS

Le tableau 1 montre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients comparés aux témoins. L'âge moyen des sujets coronariens étudiés est 60.66 ans. La majorité des patients coronariens sont de sexe masculin (67.1%) avec un indice de masse corporelle (IMC) significativement supérieur à celui des témoins ($p=0.004$). L'exploration des paramètres lipidiques a montré une augmentation très significative de la triglycéridémie et de la concentration plasmatique de l'apoB chez les coronariens comparés aux témoins ($p=0.00$).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biochimiques des coronariens comparés aux Témoins

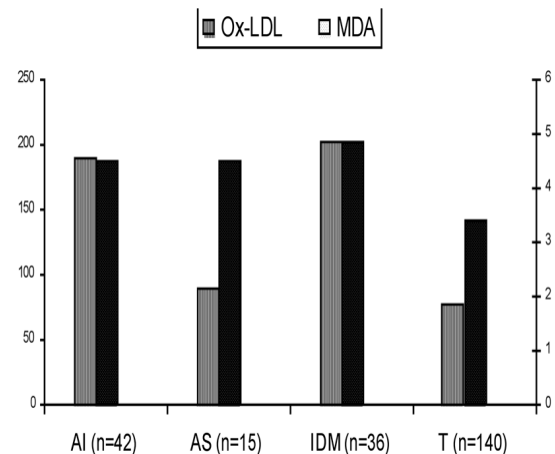
	Coronariens (n=93)	Témoins (n=140)	P
Age (ans)	60.66 $\pm$ 10.84	44.57 $\pm$ 12.87	0.016
Sexe (M%)	67.1	47.8	0.009
TAS (mmHg)	12.62 $\pm$ 1.98	12.13 $\pm$ 1.23	0.001
TAD (mmHg)	7.36 $\pm$ 1.13	7.06 $\pm$ 0.93	NS
TT (cm)	99.10 $\pm$ 15.20	94.62 $\pm$ 9.69	NS
TH (cm)	105.35 $\pm$ 11.38	104.06 $\pm$ 10.81	NS
TT/TH	0.94 $\pm$ 0.12	0.91 $\pm$ 0.08	0.000
Poids (Kg)	75.03 $\pm$ 12.99	73.61 $\pm$ 9.87	0.012
Taille (cm)	163.41 $\pm$ 9.55	165.59 $\pm$ 9.43	NS
IMC (kg/m ²)	28.30 $\pm$ 5.58	26.97 $\pm$ 3.93	0.004
CT (mmol/l)	5.05 $\pm$ 1.39	4.45 $\pm$ 1.27	NS
TG (mmol/l)	2.05	1.14	0.000
	1.49-2.75	0.79-1.57	
C-HDL (mmol/l)	0.88 $\pm$ 0.22	1.02 $\pm$ 0.28	0.054
C-LDL (mmol/l)	3.15 $\pm$ 1.11	2.76 $\pm$ 1.14	NS
ApoA (g/l)	1.37 $\pm$ 0.49	1.28 $\pm$ 0.30	0.026
ApoB (g/l)	1.24 $\pm$ 0.55	0.74 $\pm$ 0.21	0.000
Lpa (g/l)	0.19	0.21	
	0.12-0.31	0.00-0.33	NS
Hcy (μ mol/l)	15.61	11.99	
	13.20-18.35	10.76-13.24	0.000
Ox-LDL (U/ml)	179.84	77.65	
	131.78-208.08	69.72-94.19	0.000

$p \leq 0.05$ est considéré comme significatif, NS : Non Significatif.

La concentration du Cholestérol-HDL diminue alors que le taux de Cholestérol-LDL était plus élevé chez le groupe coronarien comparativement au groupe témoin. Suite à la perturbation du bilan lipidique, une hyperhomocystéinémie a été évaluée chez les patients coronariens qui peut atteindre 18.35 μ mol/l. Par ailleurs, une augmentation significative de la concentration plasmatique des LDL-oxydées a été observée chez ces patients en comparaison avec les témoins ($p < 0.001$). Le diagnostic du syndrome coronaire aigu chez ces patients regroupe tous les douleurs angineuses, à savoir les angors instable (AI) et angor stable (AS) et les infarctus de myocarde (IDM). Une variation notable a été révélée entre ces groupes. En effet l'étude des enzymes cardiaques et des marqueurs de l'inflammation confirme la gravité de l'atteinte coronaire (tableau 2).

On observe une augmentation significative de l'activité de la CPK, LDH et le taux plasmatique de la troponine chez le groupe atteint d'IDM par rapport aux AI ou AS. Le processus inflammatoire varie selon la gravité de l'atteinte coronaire : les patients atteints d'IDM présentent une inflammation accrue comparativement aux AI et AS évaluée par l'augmentation significative du taux du marqueur de l'inflammation CRP-ultra sensible qui est trois fois plus élevé chez les patients atteints d'IDM par rapport aux patients du groupe AS ($p=0.001$) (tableau 2). L'étude des paramètres oxydatifs chez ces différents groupes montre une variation discrète du taux de MDA mais une remarquable augmentation significative du taux des LDL-oxydées qui est associée à la fois une hyperhomocystéinémie modérée et un taux de CRPus deux fois plus élevé chez les IDM comparativement aux AS et AI ($p=0.00$) (Figure 1).

Figure 1 : Variation des taux plasmatiques des ox-LDL et MDA chez les trois groupes coronariens (AI, AS et IDM) comparés aux témoins (T).



DISCUSSION

La coronaropathie est une pathologie dont l'incidence est très élevée en Tunisie [14]. Les facteurs de risque de cette maladie sont multiples les plus connus sont l'hypercholestérolémie, le

Tableau 2 : Bilan enzymatique et inflammatoire dans les trois groupes coronariens

	AI (n=42)	AS (n=15)	IDM (n=36)	p
CPK (UI/l)	59.72 ± 36.86	44.49 ± 22.54	188.24 ± 387.08	0.041
LDH (UI/l)	338.00±143.60	268.67 ± 93.12	602.31 ± 606.15	0.004
Troponine (µg/l)	0.26 ± 0.93	0.008 ± 0.009	7.11±16.46	NS
CRPus (mg/l)	4.73	3.35	10.00	0.001
	2.08-9.62	1.28-5.54	4.61-10.00	
GB (103/ml)	8400	7050	9000	NS
	7000-11700	5450-8600	7100-12900	
HbA1c (%)	13.35±2.22	13.21±1.59	13.30±1.89	NS
plaquette	259385.71±93515.49	237166.67±77922.84	242000.00±75221.008	NS

(Angors instables AI; angors stables AS et infarctus de myocarde IDM) p ≤ 0.05 est considéré comme significatif, NS : Non Significatif.

tabac, l'hypertension artérielle, le diabète ainsi que d'autres facteurs d'origine génétique ou environnementale notamment l'alimentation [15, 16].

Les conséquences de cette pathologie sont nombreuses malgré une surcharge pondérale qui joue donc un rôle en faveur de la coronaropathie, on remarque qu'il y a eu une altération au niveau du profil lipidique qui se traduit par une dyslipidémie mixte. En effet une hypertriglycéridémie accompagnée d'une augmentation du taux du cholestérol a été observée chez les coronariens comparés aux témoins. D'autres études américaines ont confirmé cette élévation du risque relatif de maladie coronaire en fonction du taux du cholestérol. Il a été ainsi établi qu'il existait une corrélation entre le taux de cholestérol et la survenue de maladie coronarienne [17]. Cependant l'étude de Framingham, une des premières études prospectives a montré la relation inverse entre le C-HDL et les maladies cardio-vasculaires [18]. En effet La coronaropathie est associée à une diminution du C-HDL (considéré comme facteur antiathérogène). Ainsi de point de vue physiopathologique la concentration du C-LDL (considéré comme facteur athérogène) apparaît le plus directement impliqué dans l'athérogenèse confirmée par l'étude de Frammingham où des taux élevés de C-LDL ont été corrélés avec un risque élevé de maladie coronarienne [19]. Les apolipoprotéines A et B sont les constituants protéiques respectives des lipoprotéines HDL et LDL dont leur variation plasmatiques sont donc assez étroitement liées à celle du C-LDL et du C-HDL.

Par ailleurs, une attention particulière a été portée sur l'homocystéine plasmatique, un composé intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine. C'est un acide aminé produit par l'organisme humain qui peut irriter les vaisseaux sanguins entraînant une atténuation des artères. En effet un taux élevé d'homocystéine dans le sang a été bien corrélé avec les maladies cardio-vasculaires [20]. Notre étude a montré une hyperhomocystéinémie modérée plus élevée chez les patients atteint d'IDM et angor instable comparés aux patients caractérisés par un angor stable. Même si les mécanismes pathogènes mis à l'oeuvre n'ont pas encore été identifiés, plusieurs hypothèses ont été posées. Par ailleurs, une élévation modérée de la concentration plasmatique en homocystéine augmenterait le

risque d'attaque cardiovasculaire en agissant à divers niveaux cellulaire en diminuant la fluidité sanguine, la vasodilatation et en augmentant la dégénérescence des cellules endothéliales. L'étude in vitro des mécanismes moléculaires induits par l'homocystéine a montré que celle-ci peut activer un processus oxydatif et inflammatoire voire même entraîner la mort cellulaire par apoptose [21]. Il a été démontré par ailleurs que l'homocystéine favorise l'expression des enzymes douées d'un pouvoir prooxydant et réduit par conséquent l'expression et l'accumulation d'agent anti-oxydant. De ce fait, l'homocystéine active les PAR 'Protease Activated Receptor', qui entraînent une augmentation de l'expression de la NADPH oxydase et une diminution de l'expression de la thioredoxine, favorisant ainsi la production des espèces réactives d'oxygène (ROS) [22]. L'hyperhomocystéinémie semble promouvoir la production de radicaux libres par son auto-oxydation et la formation de thiolactone [23]. Les radicaux libres ainsi formés vont induire une lipopéroxidation en particulier les lipides des lipoprotéines de basse densité (ox-LDL). En effet nos résultats ont montré une augmentation significative du taux des LDL-oxydées qui a été trouvée chez les coronariens comparés aux témoins (p<0.001). Le taux moyen de ox-LDL était plus élevé chez les patients atteint d'IDM que dans le groupe AI (p=0.3), AS (p<0,001) ou encore chez les sujets contrôles (p< 0,001). Une étude Japonaise a mis en évidence une corrélation positive entre les taux de ox-LDL et la sévérité de la maladie coronarienne [24]. Ces observations suggèrent qu'une augmentation des ox-LDL est en rapport avec une instabilité de la plaque dans les lésions athéroscléreuses coronariennes. Cette oxydation est le résultat de l'équilibre entre la stimulation prooxydative et les antioxydants endogènes présents à la périphérie des LDL, équilibre dépendant strictement de la concentration de substrats oxydables, c'est-à-dire les acides gras insaturés. En effet, les acides gras polyinsaturés de types oméga ω -6 et ω-3 sont les premiers lipides attaqués par les réactions oxydatives, alors que les acides gras mono insaturés types acide oléique, sont plus résistants à cette oxydation. Ces derniers qui sont surtout présents en grande quantité dans les huiles d'olive sont considérés comme des facteurs alimentaires protecteurs vis-à-vis de l'athérosclérose [25]. Dans de récents travaux in vivo

nous avons démontré qu'une diète riche en huile d'olive, ingrédient fondamental du régime Méditerranéen, améliore le statut antioxydant mais elle nous protège contre la lipopéroxidation en entraînant l'appauvrissement des LDL en acides gras de type ω -6 et ω -3. Par conséquent, ces derniers seront moins captés par les macrophages et moins sensibles à l'oxydation [26].

Par ailleurs, l'analyse des enzymes telles que CPK, LDH et la troponine permettant de différencier une nécrose myocardique d'une atteinte musculaire squelettique et d'évaluer le taux des lésions cellulaires chez les différents groupes coronariens a montré, plus les activités de ces enzymes sont élevées plus l'évolution de la lésion athéromateuse est importante. Cependant, le taux le plus élevé des lésions cellulaires a été décrit chez les IDM puis chez les AI et enfin chez les AS. Le dosage de ces enzymes est essentiel pour définir le type de syndrome coronaire aigu. Les dosages de CPK et LDH étaient des dosages couramment utilisés pour confirmer la présence d'infarctus de myocarde. Récemment l'introduction du dosage de la troponine a constitué une avancée majeure dans la détection des dégâts myocardiques. En effet, ce sont des protéines très spécifiques du myocarde régulant l'interaction actine myosine et permettant la capture du calcium durant la contraction myocytaire [27]. De plus, elles sont très sensibles aux dégâts myocardiques occasionnés par l'ischémie myocardique. Ainsi un petit infarctus se traduit par une élévation isolée de la troponine et une non modification des autres enzymes cardiaques. Cela permet de distinguer l'angor instable d'un véritable infarctus du myocarde. Ainsi, une élévation de la troponine témoigne de la présence d'un infarctus de myocarde et non d'un angor instable. Outre un intérêt diagnostique, le recueil des enzymes cardiaques a également une valeur pronostique. Ainsi, une élévation de la troponine lors d'un syndrome coronaire aigu identifie des patients à haut risque, qui devraient bénéficier d'une stratégie thérapeutique invasive. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le degré de l'inflammation est un important indicateur de l'incidence de maladie cardiovasculaire [28]. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'importance relative des différents marqueurs de l'inflammation et leur corrélation avec la gravité des lésions coronaires. Les taux de globules blancs, plaquettes et hémoglobine apparaissent comme les marqueurs indépendants les plus puissants de la présence et de la diffusion des lésions coronaires. Ainsi il existerait une étroite relation entre le taux élevé de ces éléments du sang et la gravité des lésions coronaires. Le processus inflammatoire chronique qui sous-entend la pathologie cardiovasculaire peut être aussi apprécié par de nouveaux bio marqueurs, en particulier le dosage ultrasensible de la protéine C-réactive (CRPus) [29]. La CRP ultrasensible (CRPus) possède un pouvoir prédictif de complications chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, d'angor stable ou instable. Des études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle de l'élévation de la protéine C-réactive comme facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez l'homme avec, ou sans, autres facteurs de risque [30]. L'efficacité des statines données en prévention secondaire

pourrait expliquer en partie par son effet normalisant le taux de la protéine C-réactive [31], et en partie par ses activités immunomodulatrices [32]. Une prévalence prononcée de la CRP a été décrite chez les IDM. Ceci suggère le rôle pathogénique de la CRP dans la genèse du syndrome coronaire aigu. Plusieurs auteurs ont rapporté une corrélation positive entre le taux du CRP et la gravité des manifestations cliniques du syndrome coronaire [29, 33, 34].

La CRP est apparue associée significativement à la survenue d'IDM. L'odds ratio pour la survenue d'IDM chez les sujets dont la CRP supérieure à 9 mg/L était de 2,7 comparé aux sujets dont la CRP inférieure à 4 mg/L [35]. Les données les plus récentes suggèrent qu'un taux même légèrement augmenté de CRP (> 3 mg/l) constitue un marqueur d'événement cardiovasculaire futur. Beaucoup s'accordent donc aujourd'hui à considérer la mesure de la CRPus dans la détection du risque cardiovasculaire global.

CONCLUSION

Notre étude nous a permis de déterminer le profil oxydatif et inflammatoire chez les coronariens comparés aux témoins. Cette étude montre une association entre les taux élevés des LDL-oxydés et de la CRP-ultra sensible avec le syndrome coronaire aigu. Ces résultats offrent des nouvelles idées sur le rôle complexe du processus inflammatoire dans le syndrome coronaire aigu. Le stress oxydant est un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies cardiovasculaires. Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses. Le stress oxydant joue également un rôle dans l'apparition des autres facteurs athérogènes : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs prooxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, monoxyde d'azote). Un autre facteur de risque considéré comme marqueur de coronaropathies, l'homocystéinémie modérée ou sévère, voit son action liée en partie à la génération de radicaux libres au cours de son métabolisme qui serait impliquée dans la cascade de lipopéroxidation des LDL. Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène. L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydants visera donc essentiellement à prévenir ces maladies face à la transition alimentaire que vit notre pays ces dernières années. Ainsi des interventions cliniques à base des suppléments alimentaires sont actuellement étudiées, qui ont également montré leur intérêt dans la régression de l'infarctus du myocarde. L'étude des facteurs protecteurs tel que le paraoxonase et de leur polymorphisme génétique éventuel ouvre de nouvelles voies de recherche, tant dans l'exploration des mécanismes de l'athérosclérose que dans le développement de nouvelles thérapeutiques.

Remerciements : Ce travail a été réalisé à l'unité de recherche « Nutrition Humaine et désordres Métaboliques ». Il a été rendu possible par le soutien financier de la DGRST- Ministère de

l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique (UR03/ES08).

Références

1. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Eng J Med* 1997; 337 :1360-9.
2. Quilici J, Gallo R. Physiopathologie des syndromes coronariens aigus. *Ann Cardiol Angéiol* 1999; 48 :611-23.
3. Steinberg D. lipoprotein and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 1987; 76 :508-14.
4. Young I. S, McEneany J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions* 2001; 29 :358-62.
5. P. Duriez. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. *Rev Med Interne* 2004; 25 :S3-S6.
6. Brattström L, Wilcken D.E.L. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72:315-23.
7. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13 :197-204.
8. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
9. Engler R. Protéine de la réaction inflammatoire. *Ann Biol Clin* 1988; 46 :336-42.
10. Smaoui M, Hammami S, Chaaba R et al. Lipids and lipoprotein (a) concentration in Tunisian Type 2 diabetic patients relationship to glycaemic control and coronary heart disease. *J Diabetes Complications* 2004; 18 : 258-63.
11. Koubaa N, Nakbi A, Smaoui M, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated ox-LDL in Tunisian type 2 diabetic patients: role of genetic and dietary factors. *Clin Biochem*. 2007; 40: 1007-14.
12. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low-density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103 :1955-60
13. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
14. Ben Romthane H, Bougatef S, Skiri H, et al. The first tunisian cardiovascular diseases register: process and results. *Rev Epidemiol Sante publique* 2004; 52: 558-64.
15. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non insulin-dependant diabetic and non diabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27-36.
16. Ginon I, André-Fouet X. Hyperlipidémies et risque cardiovasculaire. *Encycl Med Chir. Endocrinologie –Nutrition* 2000; 10-368-H10 :1-9.
17. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD, for the MRFIT group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the MRFIT. *JAMA* 1986; 256: 2823-28.
18. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *Jama* 1986; 256 :2835-38.
19. Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am j Cardiol* 1998; 82 :60T-65T.
20. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinaemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 :133-8
21. Baydas G, Reiter RJ, Akbulut M, Tuzcu M, Tamer S. Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats via inhibition of cytochrome c translocation and caspase-3 activation and by regulating pro- and anti-apoptotic protein levels. *Neuroscience* 2005; 135: 879-86.
22. Tyagi N, Moshal KS, Ovechkin AV, et al. Mitochondrial mechanism of oxidative stress and systemic hypertension in hyperhomocysteinemia. *J Cell Biochem* 2005; 96:665-71.
23. Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91:308-18.
24. Shoichi Ehara, Makiko Ueda, Takahiko Naruko, et al. Elevated Levels of Oxidized Low Density Lipoprotein Show a Positive Relationship With the Severity of Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 103:1955-60.
25. Koubaa N., Nakbi A., Smaoui M. Impact des habitudes de type2 originaires du Sud et du Sahel. *RMEDR* 2007; 12 :161-259.
26. Kasdallah-Grissa A., Nakbi A, Koubaa N., et al. Supplementation of virgin olive oil reduces oxidative damage in the livers of rats treated with ethanol. *Nutr Res* 2008; 28 : 472- 79.
27. Lecarpentier Y, Coirault C, Chenk D. Régulation cellulaire et moléculaire de la contraction cardiaque. *Médecine thérapeutique* 1996; 2 :301-10.
28. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 :1135-43.
29. Ridker PM. High sensitivity C reactive protein: potentiel adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-18.
30. Sirol M., Bouzamondo A., Sanchez P, Lechat P. Les statines préviennent-elles le risque d'accident vasculaire cérébral? *Ann Med Interne* 2001; 152 :188-93.
31. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al., Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J M* 2001; 344: 2016-2018.
32. Kwak B., Mulhaupt F., Mytt S. and Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat M* 2000; 6:1399-1402.
33. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein of discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
34. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331 :417-24.
35. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5.