

Artériopathies athérosclérotiques et monoxyde d'azote (NO): l'importance clinique d'une espérance de vie plus longue et l'obésité¹

Marc Husmann^a, Mario Keller^b, Matthias Barton^c

^a Département Herz und Gefässe, Klinik und Poliklinik für Angiologie, Inselspital Bern, ^b Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz,

^c Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Département für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich



Quintessence

- La biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) est un facteur capital pour le maintien de fonctions protectrices cardiovasculaires, telles que vasodilatation et prévention des thromboses.
- Dans les maladies cardiovasculaires (notamment cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, malformations cardiaques cyanogènes), la biodisponibilité du NO est réduite par un stress oxydatif plus important. La molécule NO est inactivée par les radicaux libres avec formation de peroxy-nitrite.
- Plus que tous les autres facteurs de risque cardiovasculaires, l'obésité et le grand âge sont associés à une biodisponibilité réduite du NO. Il est prévisible qu'au cours de ces prochaines décennies, le nombre des patients très âgés et obèses va croître, ce qui aura pour conséquence une augmentation des maladies telles que diabète et problèmes circulatoires, sans oublier une surcharge médico-économique considérable.
- La perte de poids chez les patients obèses ainsi qu'une activité physique régulière sont des mesures extrêmement efficaces et avantageuses pour augmenter la biodisponibilité du NO et abaisser la mortalité cardiovasculaire. Une pharmacothérapie, notamment au moyen de nitrates, statines, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, sans oublier les bêtabloquants, peut aussi avoir une influence favorable sur la biodisponibilité du NO.


Summary

Atherosclerotic vascular disease and nitric oxide (NO): the growing clinical importance of prolonged life expectancy and obesity

- *The bioavailability of nitric oxide (NO) is an important factor in maintaining normal cardiovascular function, including vasodilatation and inhibition of thrombosis.*
- *Cardiovascular diseases (including coronary heart disease, heart failure, cyanotic heart defects) are associated with a reduction in NO bioactivity. This is mainly due to increased oxidative stress, resulting in inactivation of the NO molecule by superoxide anion and subsequent formation of peroxy-nitrite.*
- *All cardiovascular risk factors, in particular obesity and aging, are associated with reduced NO bioactivity. In the next decades, a marked increase in the number of elderly and overweight patients will contribute to a high prevalence of diabetes and cardiovascular disorders, greatly increasing the economic burden on the public health system.*

Introduction

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz instable qui a de très nombreuses fonctions biologiques. Il joue un rôle central dans le maintien de certaines réactions physiologiques, dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires et aussi dans le traitement cardiovasculaire. Bien que ses mécanismes d'action au niveau moléculaire fussent encore inconnus à l'époque, le NO a déjà été administré au milieu du XIX^e siècle sous forme de nitroglycérine dans le traitement de l'angor [1]. La molécule de NO est devenue scientifiquement célèbre après qu'il ait été démontré qu'elle était identique à un facteur de relaxation vasculaire (EDRF) produit par les cellules de l'endothélium vasculaire. Les travaux à la base de ces observations ont obtenu le Prix Nobel de Médecine et Biologie en 1998 [2]. A partir de 1970 déjà, c.-à-d. bien avant la découverte de l'EDRF, nous savions que le NO avait une fonction clé dans différentes réactions intracellulaires. Le NO est, par exemple, un régulateur important de la production de molécules messagères intracellulaires telles que la guanosine-monophosphate cyclique (cGMP), dont le rôle dans le contrôle de la vasomotricité sous l'effet du NO [2] a été démontré ultérieurement.

Les NO-synthétases sont responsables de la synthèse de la molécule de NO. Leurs trois isoformes ont une expression et une activité tissulaire spécifique dépendant en partie du calcium (fig. 1 ). La production de NO se fait par oxydation de l'acide aminé L-arginine. C'est pour cela que nous parlons de la voie métabolique de la L-arginine pour le NO (L-arginine-NO pathway). Les inhibiteurs endogènes des NO-synthétases, par ex. la diméthylarginine asymétrique (ADMA), dont les concentrations sanguines sont augmentées dans l'insuffisance rénale et cardiovasculaire, peuvent inhiber l'activité enzymatique des NO-synthétases.

¹ Soutenu par le Fonds National Suisse de la recherche scientifique, Berne.

● *Prevention and/or treatment of obesity and regular physical activity are effective and inexpensive ways of reducing cardiovascular mortality and increasing NO bioavailability. In addition, several drugs, such as nitrates, statins, renin-angiotensin system inhibitors and certain beta-blockers, have beneficial effects on NO bioavailability.*

Les radicaux libres vasculaires inactivent le monoxyde d'azote

En plus du NO, les cellules produisent toute une série de molécules hyperréactives à brève durée de vie, dont les radicaux libres, tels l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle (OH) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [3]. La production de l'anion superoxyde détermine la biodisponibilité du NO, car ces deux molécules réagissent à une

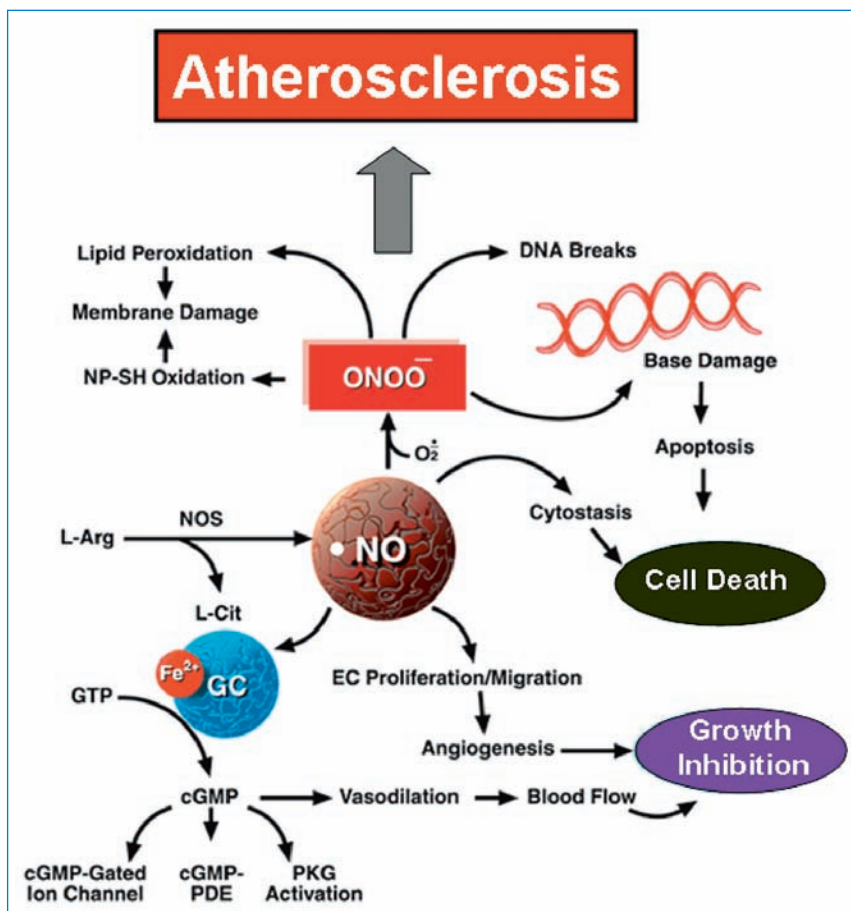


Figure 1

Processus chimiques et biochimiques induits par le monoxyde d'azote (NO) dans le système artériel. La partie inférieure de la figure présente les mécanismes protecteurs, la partie supérieure les mécanismes destructeurs. La production de monoxyde d'azote se fait à travers les NO-synthétases (NOS) par oxydation de l'acide aminé L-arginine (L-Arg). Chez une personne en bonne santé, le monoxyde d'azote ainsi obtenu inhibe la croissance des cellules musculaires vasculaires (Growth Inhibition), par contre, la formation de GMP cycliques (cGMP) par la guanylatcyclase (GC) a un effet vasodilatateur. En cas de stress oxydatif important (personnes âgées ou obèses), le monoxyde d'azote est inactivé par réaction avec l'anion superoxyde (O_2^-) avec formation de peroxyde de nitrite ($ONOO^-$). Il en résulte une nitrosilation et une lésion fonctionnelle des protéines. Le peroxyde de nitrite cause en outre des lésions des membranes cellulaires, des peroxydations de lipides et des lésions du DNA, il accélère l'apoptose et la mort cellulaire. L'inactivation du monoxyde d'azote et la diminution de sa biodisponibilité qui en résulte accélèrent l'apparition de l'athérosclérose et sa progression.

EC: cellules endothéliales; GTP: guanosine triphosphonate; L-Cit: L-citrulline; PKG: protéine kinase G.

vitesse limitée en réalité par la diffusion ($6,7 \times 10^9 \times \text{secondes}^{-1}$) (fig. 1). Cette réaction donne le peroxyde de nitrite ($ONOO^-$), substance cytotoxique et relativement stable qui provoque une nitrosilation des protéines et donc une lésion fonctionnelle des cellules [3]. Nous savons aujourd'hui que la bioactivité, à savoir la disponibilité biologique du NO actif, reflète assez bien l'état de santé du système vasculaire artériel. C'est ainsi que la libération pharmacologiquement ou physiologiquement stimulée de NO est par exemple un bon facteur de prédiction de la mortalité de patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie ischémique manifeste [4]. Il a été découvert au début des années 1990 déjà que les NO-synthétases sont des complexes enzymatiques aux fonctions multiples, dotés eux aussi d'un domaine NADPH-oxydase. Ceci veut dire que, dans certaines conditions, les NO-synthétases peuvent également produire des radicaux libres tels que l'anion superoxyde, c.-à-d. qu'il y a production à la fois de NO et d'anions superoxydes, ces derniers inactivant le NO qui vient d'être libéré (fig. 1). Cette caractéristique a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années, et il est admis à l'heure actuelle que ce processus appelé «découplage» (*decoupling*) de la NO-synthétase est lui aussi impliqué dans les lésions vasculaires des pathologies cardiovasculaires.

Monoxyde d'azote et pathologies cardiovasculaires

Une biodisponibilité restreinte du NO a été démontrée en présence de tous les facteurs de risque cardiovasculaire connus (tab. 1 [4]), dont l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, la postménopause, le tabagisme, le vieillissement, l'insuffisance rénale chronique, mais aussi lors d'un manque d'activité physique et de dépressions. Alors que la signification étiopathogénétique de la biodisponibilité restreinte du NO n'est pas encore élucidée à l'heure actuelle, elle peut être utilisée de façon fiable comme un facteur prédictif d'accidents cardiovasculaires [4]. Il

Tableau 1. Facteurs de risque cardiovasculaire et maladies ayant des conséquences négatives sur la biodisponibilité du NO.

Hypertension artérielle
Hypercholestérolémie
Diabète
Obésité/excès pondéral
Postménopause
Tabagisme
Vieillesse
Insuffisance rénale chronique
Sédentarité

n'est donc pas étonnant que des pathologies cardiovasculaires manifestes, surtout athérosclérotiques, telles que la cardiopathie ischémique ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, mais aussi la cardiopathie hypertensive, l'insuffisance cardiaque chronique, les vices valvulaires ou les malformations cardiaques cyanogènes sont accompagnées d'une biodisponibilité restreinte du NO.

L'importance du NO dans le processus de vieillissement et dans l'obésité sera discutée ci-dessous. Ces deux facteurs de risque cardiovasculaires, avec les maladies qui y sont souvent associées, à savoir le diabète et l'hypertension, représentent un énorme défi pour la médecine et les coûts de la santé, au vu des pronostics de l'évolution démographique pour ces prochaines années (fig. 2 [3, 5]).

L'espérance de vie prolongée: un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires

Selon la classification actuelle de l'American Heart Association, un âge de plus de 45 ans chez les hommes et 55 ans chez les femmes est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Avec l'évolution démographique qui est observée dans le monde entier, les pathologies plus fré-

quentes dans le cadre du processus physiologique du vieillissement auront une influence toujours plus grande sur la morbidité des patients. Dans 40 ans, la population mondiale aura atteint 9 milliards, contre 6,3 actuellement, et les seniors constitueront la plus grande partie de cette augmentation (fig. 2) [3]. Au cours du processus de vieillissement, on assiste physiologiquement à une biodisponibilité restreinte du NO. Ceci est dû au fait qu'avec l'âge, les radicaux libres produits par le corps sont plus nombreux, et ceux-ci inactivent le NO. Cette diminution de la biodisponibilité du NO due à l'âge devrait contribuer, en partie tout au moins, à l'augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle et des artériopathies athérosclérotiques dans la population âgée [3]. En outre, le mode de vie le plus courant chez les personnes âgées avec, souvent, les facteurs de risques de la sédentarité et de l'obésité, risque également d'y contribuer de façon considérable. Les maladies psychiques, dont les dépressions, peuvent elles aussi avoir des conséquences négatives sur la biodisponibilité du NO.

L'obésité: la cause évitable la plus fréquente de l'insulinorésistance, du diabète et de l'hypertension

Au cours de ces dix dernières années, l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète ont fortement progressé dans le monde entier, à la surprise générale. L'excès pondéral devrait actuellement concerner 1,3 milliards de personnes, et la tendance est à la hausse. Il y a aujourd'hui, rien qu'aux Etats-Unis et en Chine, quelque 400 millions d'adultes en surpoids. De plus, l'incidence de l'excès pondéral chez les enfants et les adolescents augmente de façon inquiétante [7]. De telles évolutions ont aussi été décrites pour les pays d'Europe de l'Ouest [5]. Une partie des adolescents présente cliniquement des signes de diabète de type II (de «l'âge mur») et d'autres pathologies telles que l'insulinorésistance et l'hypertension artérielle. Le risque cardiovasculaire semble être étiopathologiquement associé à l'obésité viscérale. Ce n'est donc pas le Body Mass Index (BMI) qui est actuellement l'indicateur de risque le plus fiable, mais le waist-to-hip ratio. L'excès de poids, l'insulinorésistance et le diabète s'accompagnent indépendamment l'un de l'autre d'une biodisponibilité restreinte du NO, d'un stress oxydatif plus élevé et d'une activation de la cascade de l'inflammation. Ces facteurs favorisent indépendamment l'un de l'autre le développement des maladies vasculaires [7-9]. L'obésité accélère déjà chez les enfants en bas âge le développement de l'athérosclérose [8, 9]. En ce qui concerne les mesures de prévention, mentionnons que l'obésité est souvent accompagnée de dyslipidémies, d'hypertension artérielle ou de manque d'activité physique, situations qui provoquent une inacti-

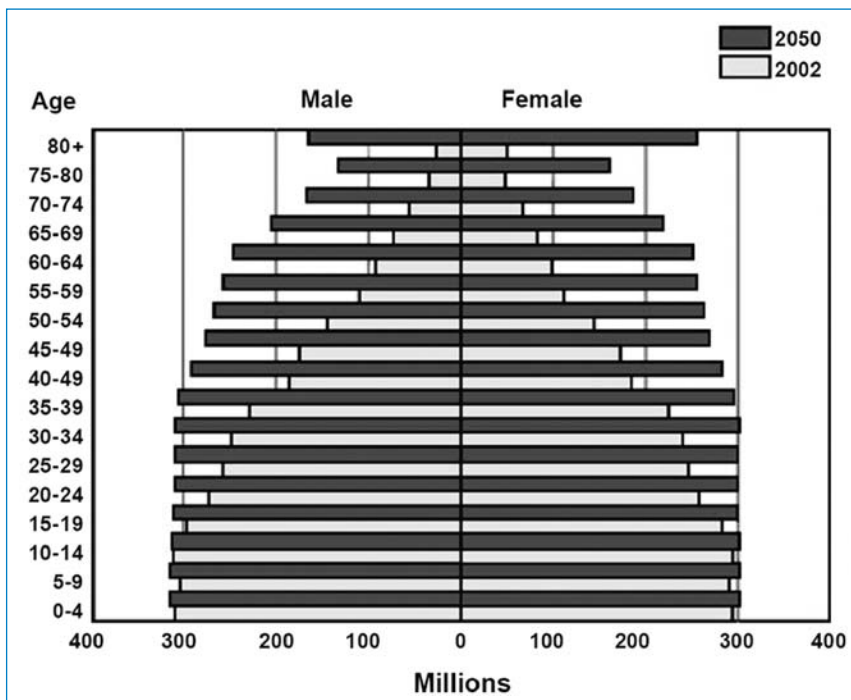


Figure 2

Evolution démographique de la population mondiale des hommes et des femmes d'ici à 2050: selon les pronostics actuels, la population mondiale devrait passer de 6,2 à 9 milliards au cours des quatre prochaines décennies. C'est le groupe des plus de 65 ans qui augmentera le plus, soit d'un facteur 3 à 5. On s'attend ainsi à une augmentation significative de patients très âgés, atteints en particulier de diabète et d'obésité.

U.S. Census Bureau, International Programs Center, International Data. Figure modifiée selon [6, 12].

vation du NO et imposent donc un traitement optimal. Ces interrelations montrent une nouvelle fois qu'un traitement ciblé ou bien l'élimination à différents niveaux de la maladie de base qu'est l'obésité, la plupart du temps d'origine alimentaire, permettraient presque d'obtenir une normalisation de l'état de santé. Un succès dans ce sens s'accompagnerait d'une nette diminution du risque cardiovasculaire et ferait réaliser d'énormes économies. Le dépistage et le traitement de l'excès de poids sont toujours un problème important pour les médecins en Europe occidentale, problème qui mérite d'être résolu à long terme [5].

Conclusions et recommandations

L'obésité, le manque d'activité physique et le processus physiologique du vieillissement provoquent indépendamment les uns des autres une baisse de la biodisponibilité du NO. En prévention primaire, il faudrait donc viser une normalisation du poids corporel et une activité physique régulière. Cette dernière permet en plus d'abaisser la mortalité cardiovasculaire et globale, probablement même chez les patients obèses [10]. Comme prévention chez les personnes âgées, il faut savoir qu'une activité physique régulière est possible jusqu'à un âge fort avancé, en l'absence de maladie invalidante, et cela à un niveau d'activité adapté aux circonstances. L'activité phy-

sique a en outre des répercussions positives sur la sensibilité à l'insuline.

L'évolution démographique prévue (fig. 2) et la prévalence en hausse de l'excès de poids imposent aujourd'hui, tout comme elles imposeront à l'avenir, des interventions médicales non négligeables. Une pharmacothérapie, notamment par nitrates, statines, inhibiteurs du système rénine-angiotensine et des bêtabloquants, peut avoir une influence favorable sur la biodisponibilité du NO. Les mécanismes fondamentaux sont d'une part l'inhibition des enzymes produisant des radicaux libres, tels la NADPH-oxydase, et d'autre part certains médicaments stimulant la synthèse de NO par les NO-synthétases ou libérant eux-mêmes le NO en tant que principe actif. En plus du traitement médicamenteux optimal et de la prophylaxie des maladies cardiovasculaires, la motivation à l'activité physique et à la perte de poids de la part du médecin contribue elle aussi à abaisser la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Un résultat positif dans ce sens est à prévoir si une médecine de premier recours globale se met à la tâche, développe des stratégies thérapeutiques et explicatives, tout en impliquant la responsabilité de chaque patient pour sa santé [11, 12].

Tous mes remerciements vont à Mme Mueller-Guerre pour sa soigneuse relecture et ses corrections du manuscrit français.

Références

- 1 Brunton TL. Use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*. 1859;90:97-8.
- 2 Murad F. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med*. 2006; 355:2003-11.
- 3 Barton M. Ageing as a determinant of renal and vascular disease: role of endothelial factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:485-90.
- 4 Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111:363-8.
- 5 Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W, Krause P, Lehnert H, et al. Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1299-308.
- 6 Global population at a glance: 2002 and beyond. The U.S. Census Bureau, U.S. Department of Commerce. Economic and Statistics Administration. <http://www.census.gov/prod/2004pubs/wp02-1.pdf> [accessed August 22, 2007].
- 7 Hoppin AG, Katz ES, Kaplan LM, Lauwers GY. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2006. A 15-year-old girl with severe obesity. *N Engl J Med*. 2006;355: 1593-602.
- 8 Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114: 1752-61.
- 9 Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710-38.
- 10 Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716-25.
- 11 M. Barton, J. Furrer Cardiovascular consequences of the obesity pandemic: need for action. *Exp Opin Invest Drugs*. 2003;12:1757-9.
- 12 Barton M. Aging and biomedicine 2005: where should we go from here? *Cardiovasc Res*. 2005;66:187-9.

Une liste de références plus détaillée est disponible auprès de l'auteur.

Correspondance:
Prof. Matthias Barton
Klinik Poliklinik für
Innere Medizin
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
barton@usz.ch