

# Micronutriments et risque cardiovasculaire

Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT

EA 4466, Département de Biologie Expérimentale, Métabolique et Clinique, Faculté de  
Pharmacie Paris Descartes

Service de Biochimie Métabolique, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

# PLAN

---

- Introduction
- Nutrition et prévention cardiovasculaire
- Stress oxydant et aspects nutritionnels
- Micronutriments et HTA
- Essais cliniques chez l'Homme
- Conclusions

# INTRODUCTION

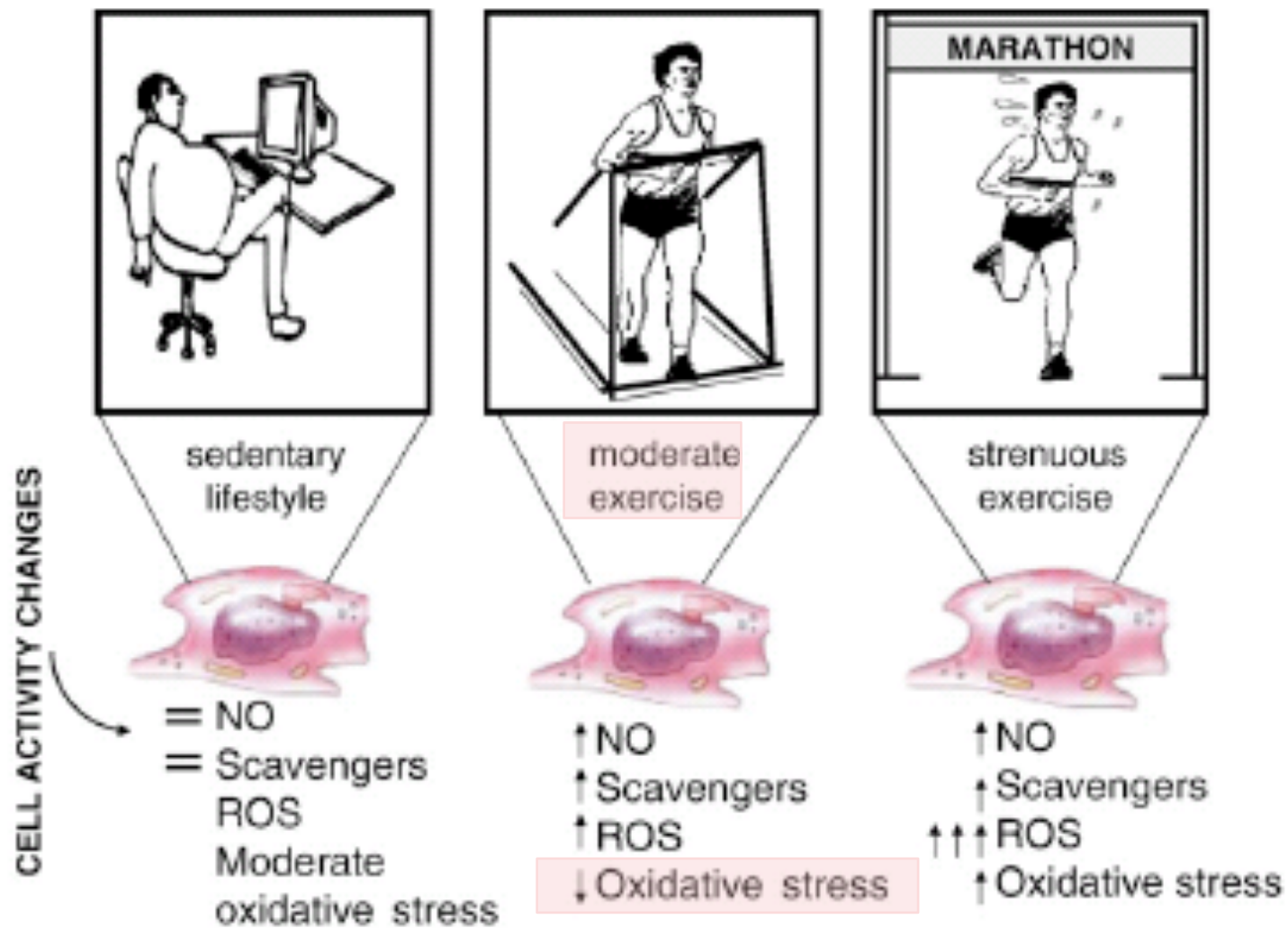
---

- Déficits en micronutriments  $\Rightarrow$  participation à la survenue d'évènements cardiovasculaires (CV)
- Nombreux essais cliniques avec compléments en  $\beta$ -carotène, sélénium, vitamine C, vitamine E  $\Rightarrow$  résultats contradictoires
- Hypertension Institute (Nashville): déficits en micronutriments et stress oxydant accru chez des sujets hypertendus vs. sujets témoins.
  - Complémentation + sélection de « nutraceutiques » + régime optimisé, exercice et surveillance du poids  $\Rightarrow$  contrôle de la TA chez 62% des sujets HTA (Houston *et al.*, Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)
  - $\Rightarrow$  amélioration de la fonction endothéliale, de la biologie vasculaire et diminution des évènements CV

# NUTRITION ET PRÉVENTION CV

---

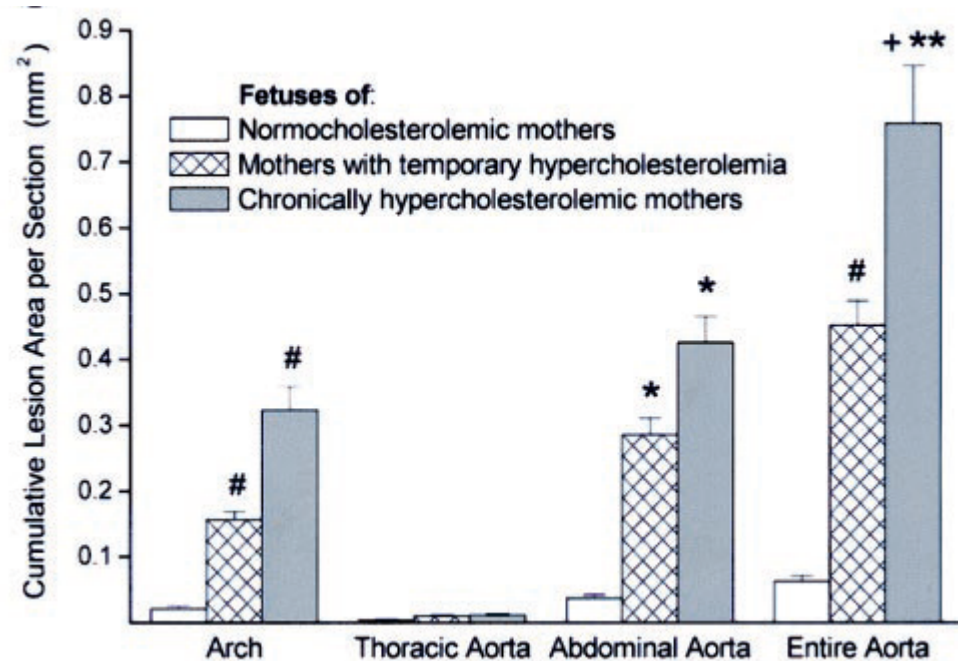
- Approche intégrée  $\Rightarrow$  prise en charge globale du risque CV: nutrition, vitamines, antioxydants, minéraux, nutraceutiques, perte de poids, exercice, arrêt du tabagisme...
- Diagnostic des déficits en nutriments: serait recommandé avant toute complémentation
- Stress oxydant chez les patients HTA: déficit des défenses antioxydantes (Russo *et al.*, J. Hypertens. 1998; 16: 1267-1271) et excès de production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Saez *et al.*, J. Hum. Hypertens. 2001; 14: 248A)



(d'après Ignarro *et al.*, *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 326-340)

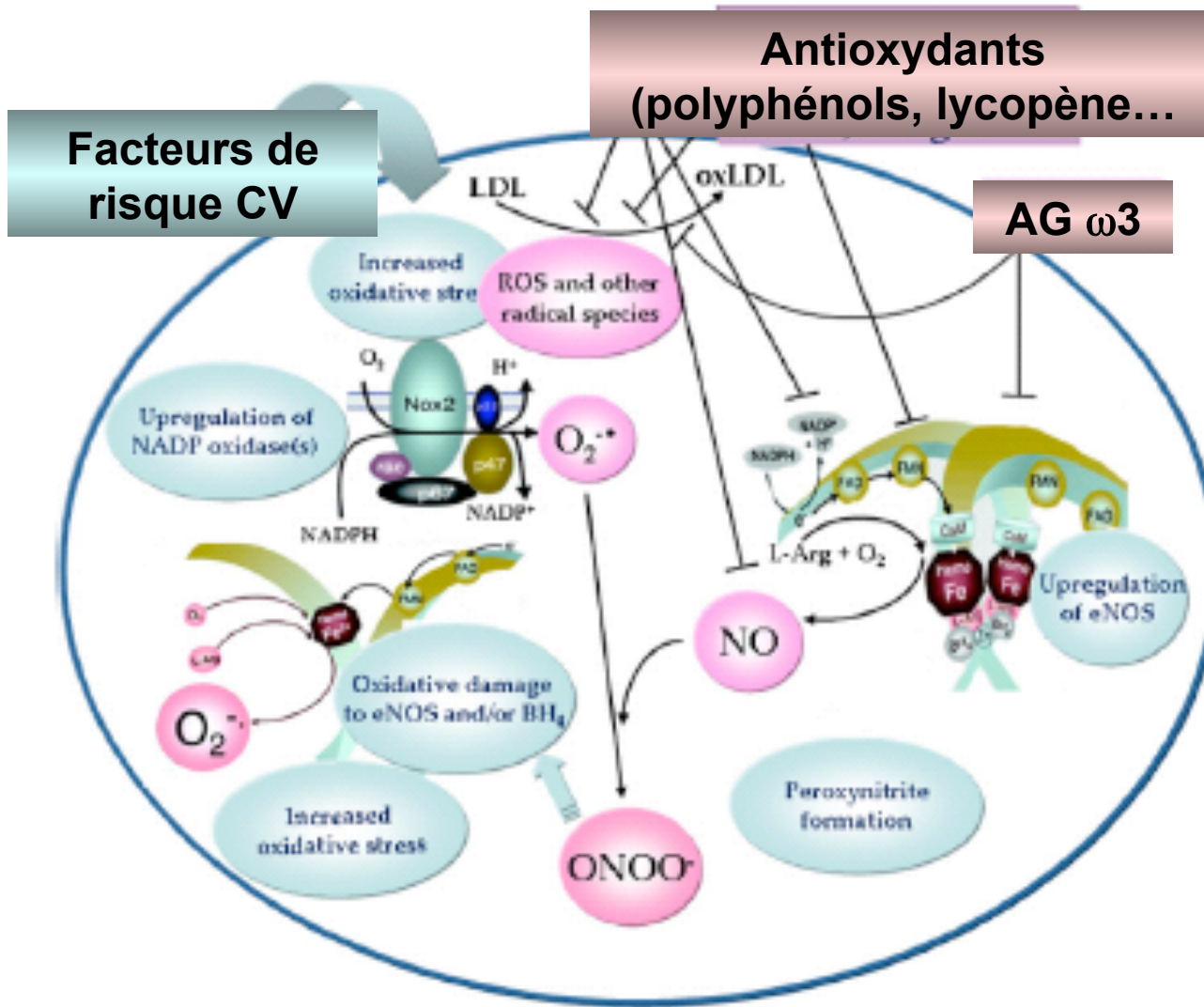
# STRESS OXYDANT ET ASPECTS NUTRITIONNELS

- Implication des lipoprotéines de basse densité oxydées (LDLox) dans le processus d'athérogenèse (Steinberg. J. Lipid Res. 2005; 46: 2037-2051).
- Présence très précoce de ces LDLox dans les plaques: durant le développement fœtal et la petite enfance → interactions complexes entre cholestérolémie maternelle et circulation fœtale (Palinski et Napoli. FASEB J. 2002; 16: 1348-1360).



## Stries lipidiques dans des aortes de fœtus humains (82 fœtus prématurés, 6,2 ± 1,3 mois):

les fœtus dont les mères présentaient une hypercholestérolémie ont significativement plus de lésions que ceux dont les mères sont normocholestérolémiques; (\* $p < 0.005$ ; # $p < 0.001$ ; et \*\* $p < 0.0005$  vs. groupe normocholestérolémique, respectivement;  $p < 0.05$  vs. hypercholestérolémie temporaire)



**Rôle général des antioxydants et des acides gras  $\omega 3$  sur la régulation de la NO-synthase endothéliale et les voies de production des espèces réactives de l'oxygène**

(d'après Ignarro *et al.*, *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 326-340)



# MICRONUTRIMENTS ET HTA (1/5)

(Houston *et al.*, Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)

## • Magnésium

- 500-1000 mg/j: ↓ TA dans la plupart des études (mais effet moins prononcé qu'avec action sur  $K^+/Na^+$ )
- Compétition du  $Mg^{2+}$  sur les sites du  $Na^+$  au niveau des cellules musculaires lisses
- Cofacteur de la delta-6-désaturase (convertit l'acide linoléique en acide  $\gamma$ -linolénique), précurseur de la  $PGE_1$ , vasodilatateur et inhibiteur plaquettaire

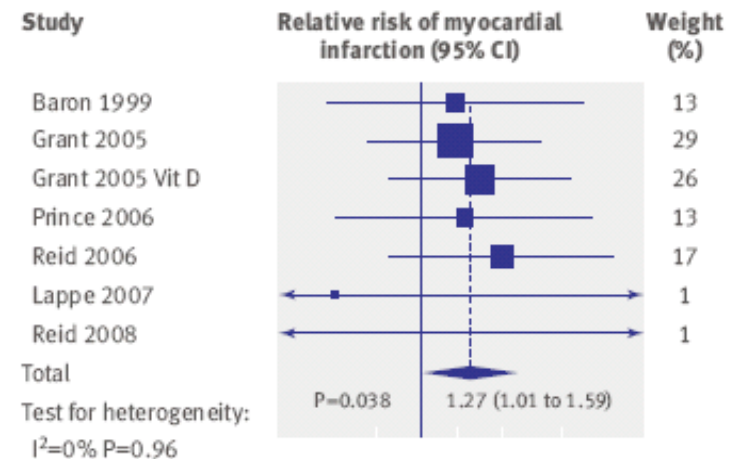
## • Calcium

- Résultats inconstants des apports en  $Ca^{2+}$  sur TA
- Métaanalyse incluant 12000 participants

(Bolland *et al.*, BMJ. 2010 Jul 29;341:c3691) :

↑ 30% risque IDM avec compléments

$Ca^{2+} \geq 500$  mg/j





## MICRONUTRIMENTS ET HTA (2/5)

(Houston *et al.*, Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)

- Zinc

- Corrélation entre concentrations basses circulantes et HTA, accidents CV, diabète de type 2, dyslipidémie, insulino-résistance
- Corrélation inverse entre TA et concentration sérique en  $\text{Zn}^{2+}$
- Apports en zinc: devraient se situer entre 15 et 30 mg/j

- Vitamine C

- Antioxydant hydrosoluble capable de régénérer la vitamine E
- 2 x 250 mg/j abaisse la TA, améliore la fonction endothéliale, et ce d'autant plus que la concentration initiale est faible
- Sujets HTA présentent des concentrations plus faibles que les sujets sains (40 vs. 57  $\mu\text{M}$ , respectivement; National Center for Health Statistics, 1982)

# MICRONUTRIMENTS ET HTA (3/5)

(Houston et al., Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)

- Vitamine E

- Antioxydant lipophile
- Administration de tocophérols chez des patients diabétiques de type 2 avec HTA  $\Rightarrow$   $\uparrow$  TA (interaction des tocophérols avec le traitement anti-HTA au niveau du métabolisme par cyt. P450)
- N'aurait qu'un faible effet anti-HTA et seulement chez sujets non traités

- Polyphénols

- Plus de 4000 présents dans les fruits, végétaux, vin rouge, thé...
- Piégeurs potentiels d'espèces radicalaires  $\Rightarrow$  capables d'inhiber la peroxydation lipidique, prévenir l'athérosclérose, stimuler la vasorelaxation, et avoir action anti-HTA
- Resvératrol: antioxydant présent dans le vin rouge et la peau de raisin, susceptible d'améliorer la fonction endothéliale

# MICRONUTRIMENTS ET HTA (4/5)

(Houston *et al.*, Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)

- **Lycopène**

- Caroténoïde, antioxydant lipophile puissant présent dans la tomate, la pastèque, les abricots...
- Capable de diminuer la TA

- **Coenzyme Q10 (ubiquinone)**

- Antioxydant lipophile, piègeur d'espèces radicalaires, cofacteur et coenzyme nécessaire à la production énergétique de la mitochondrie et à la phosphorylation oxydative
- ↓ résistances vasculaires systémiques, ↓ TA, protège le myocarde des dommages liés à l'ischémie-reperfusion
- Concentrations abaissées chez les patients présentant un stress oxydant (HTA, hyperlipidémie, diabète de type 2...).
- 120-125 mg/j de CoQ10

# MICRONUTRIMENTS ET HTA (5/5)

(Houston et al., Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2010; 4: 165-183)

- Evaluer le statut nutritionnel, les micronutriments, vitamines, minéraux, l'état de stress oxydant et les défenses antioxydantes
  - 1<sup>ère</sup> étape de prise en charge des patients HTA
  - Questionnaire détaillé nécessaire mais insuffisant
  - Idéalement: panel de dosages (vitamines, minéraux, antioxydants, micronutriments essentiels) dans les lymphocytes (donne une évaluation sur 6 mois)
- Quand déficit mis en évidence
  - Complémentation par micronutriments déficitaires
  - Réévaluation des dosages intracellulaires au bout de 4 à 6 mois pour voir l'efficacité de la supplémentation
  - Essai sur 5 ans, Hypertension Institute de Nashville, TN: 671 HTA (> 140/90 mm Hg): stress oxydant accru, défenses antioxydantes diminuées, plus forte incidence d'insulinorésistance ⇒ 62% des patients ainsi traités + régime optimal et exercice physique avec réduction pondérale → TA ≤ 120/80 mm Hg en 6 mois

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (1/7)

(Badimon et al., Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

- **Prévalence des maladies CV, de l'obésité, de l'athérosclérose, en relation avec:**
  - Mode vie (sédentarité)
  - Régime riche en sucres et graisses saturées, pauvre en AGPI, fruits, végétaux, fibres
- **Etudes épidémiologiques:**
  - Association forte entre apports d'AG saturés et trans, cholestérolémie, et taux de mortalité CV
  - Au contraire, effets bénéfiques du régime « méditerranéen » sur le plan CV
- **⇒ chez patients avec maladies CV, combiner thérapeutique et interventions nutritionnelles**
  - Effets positifs associés aux fibres alimentaires, huile d'olive, AGPI  $\omega$ 3, antioxydants, polyphénols...
  - En outre, modulation de l'expression de gènes clés liés à l'athérosclérose par des AGMI
- **Dans le cas des antioxydants, beaucoup d'essais cliniques décevants**

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (2/7)

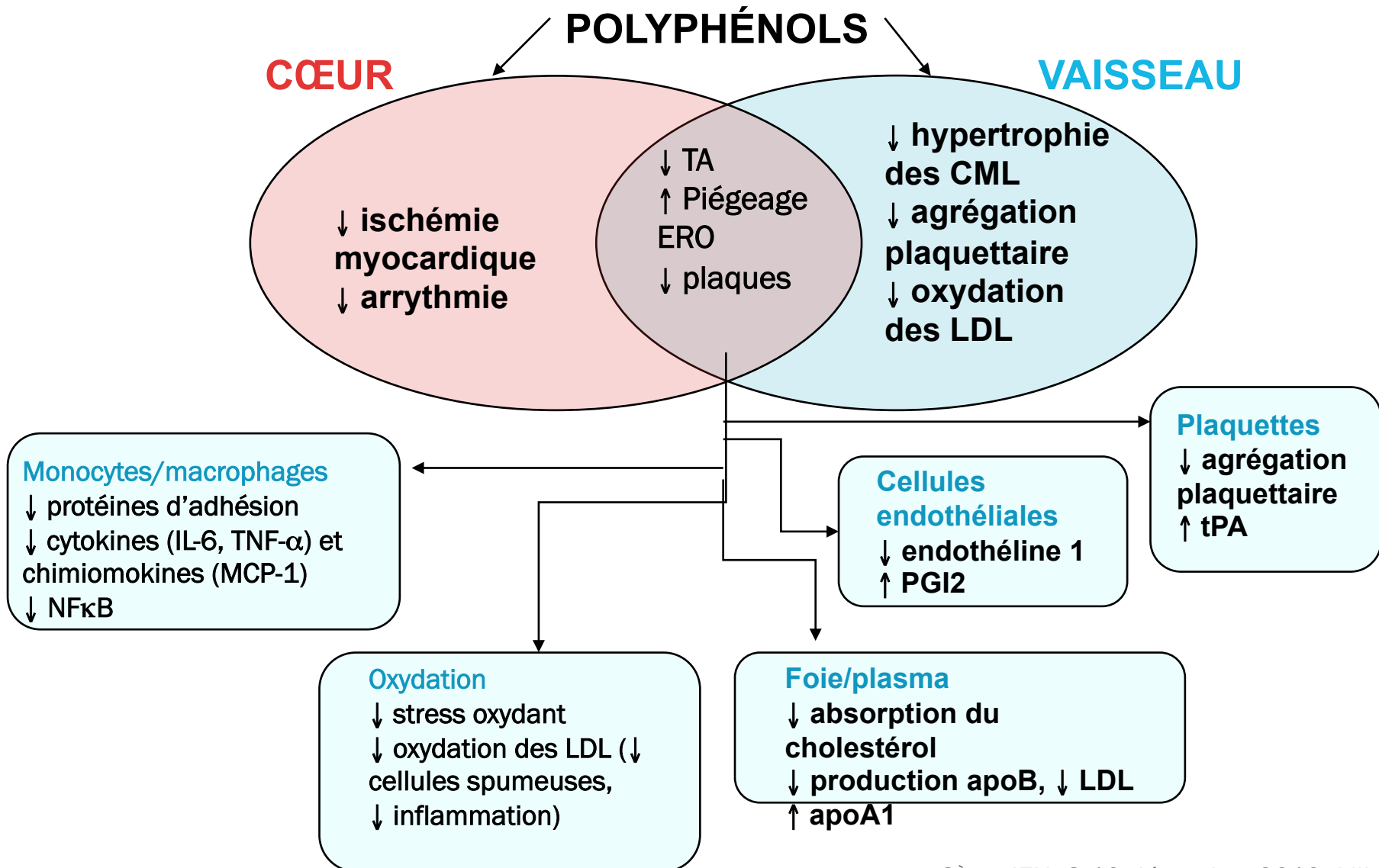
(Badimon *et al.*, Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

- **Polyphénols**

- Relation inverse entre consommation de polyphénols (thé, végétaux, fruits, vin...) et mortalité CV (Chong *et al.*, Br. J. Nutr., 2010; 104: S28-S39; Oude Griep *et al.*, Plos One 2010; 5: e13609)
- Effets au niveau des phases précoces de l'athérosclérose (ex: ↓ oxydation des LDL)
- Amélioration de la fonction endothéliale et augmentation de la biodisponibilité du •NO (vasodilatateur)
- Modulation des processus inflammatoires et action sur le métabolisme lipidique
- Amélioration du statut antioxydant
- Protection contre l'ischémie myocardique et l'agrégation plaquettaire
- Essais cliniques chez l'homme: peu nombreux, mais amélioration de la fonction endothéliale et de la microcirculation coronaire (Hozumi *et al.*, Heart 2006; 92: 681-682; Perez-Jimenez *et al.*, Nutr. Res. Rev. 2008; 21: 158-173).

# HYPOTHÈSES MECANISTIQUES SUR LE RÔLE PROTECTEUR DES POLYPHÉNOLS AU NIVEAU CARDIAQUE ET VASCULAIRE

(d'après Badimon et al., Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)





# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (3/7)

(Badimon *et al.*, Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

- **Complémentation avec vitamines anti-oxydantes**
  - Basée sur théorie oxydative de l'athérosclérose
  - Essais avec vitamines A, C, E, acide folique,  $\beta$ -carotène, sélénium, zinc (Diaz *et al.*, N. Engl. J. Med. 1997; 337: 408-416)
  - Études de cohortes  $\Rightarrow$  observation de l'association entre consommation élevée de fruits et légumes et réduction d'accidents et de mortalité CV
  - Études épidémiologiques  $\Rightarrow$  association inverse entre consommation d'aliments riches en vitamine E, C, et  $\beta$ -carotène, et maladies CV.
  - Mais pas d'effet protecteur avec vitamine C et  $\beta$ -carotène (Morris *et Carson*, Ann. Intern. Med. 2003; 139: 56-70)
  - Vitamine E: 3 grands essais de prévention primaire et 4 de prévention secondaire, mais la plupart des essais ont été décevants (Brigelius-Flohe *et al.*, Mol. Nutr. Food Res. 2005; 49: 1083-1089)

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (4/7)

(Badimon *et al.*, Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

- Grands essais randomisés avec compléments de vitamine E
  - Prévention primaire → pas d'effet bénéfique
    - **ATBC** (Alpha-tocopherol Beta-Carotene) Cancer Prevention Study (N. Engl. J. Med. 1994): 29133 fumeurs, suivis 5-8 ans, vit. E 50 UI/j et/ou  $\beta$ -carotène 20 UI/j vs. placebo
    - **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation) trial (Yusuf *et al.*, N. Engl. J. Med. 2000): 2545 femmes et 6996 hommes  $\geq$  55 ans, suivis 4-5 ans, vit. E 400 UI/j vs. placebo
    - **Primary Prevention Project** (De Gaetano, Lancet 2001): 2583 femmes et 1912 hommes avec FR CV, 3,6 ans, vit. E 300 UI/j et aspirine 100 mg/j
  - Prévention secondaire → 1 seul essai bénéfique, 1 avec risque accru
    - **ATBC** (Rapola *et al.*, Heart 1998): 1795 hommes fumeurs avec angor, 50-69 ans, suivis 5,5 ans, idem prévention primaire
    - **ATBC** (Rapola *et al.*, Lancet 1997): 1862 hommes fumeurs avec IM, 50-69 ans, idem prévention primaire
    - **CHAOS** (Stephens *et al.*, Lancet 1996): 2002 patients avec pathologie ischémique du myocarde, suivi 3-981 jours, vit. E 800 UI/j ou 400 UI/j vs. placebo
    - **GISSI group** (Lancet 1999): 11325 patients avec IM récent, suivis 3-981 jours, vit. E 300 UI/j et/ou AG  $\omega$ 3 ou placebo
    - **Heart Protection Study** Collaborative Group (Lancet 2002): 20536 hommes et femmes à haut risque CV, suivis 5,5 ans, 40 mg simvastatine vs. Combinaison vit. E 600 mg, vit. C 250 mg,  $\beta$ -carotène 20 mg

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (5/7)

(Badimon *et al.*, Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

- **Hypothèses pour tenter d'expliquer le manque d'effet bénéfique des vitamines antioxydantes**
  - Définition de la dose optimale à administrer
  - Combinaison de vitamines: préférable (ex: vit. E lipophile et vit. C hydrophile)
  - Moment adéquat de la complémentation: serait trop tardif en prévention secondaire (serait plus efficace sur les stades précoces de l'athérosclérose)
  - Variations interindividuelles à la réponse aux antioxydants, selon:
    - Présence de facteurs de risque CV
    - Tabagisme, obésité, hypercholestérolémie, insuffisance rénale...
    - Âge...
  - Le rôle du stress oxydant dans l'athérosclérose pourrait être un épiphénomène
  - Mauvais design des études?

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (6/7)

(Badimon *et al.*, Cardiovasc. Therap. 2010; 28: 202-215)

Acides Gras Essentiels		Acides Gras Non Essentiels	
AGPI		AGMI	
<p>ω6</p> <p>Acide α-linolénique C18:2</p>	<p>ω3</p> <p>Acide α-linolénique C18:3</p> <p>DHA</p> <p>EPA</p>	<p>ω9</p> <p>Acide oléique C18:1</p>	
Risque CV	Augmentation de la prévention secondaire	Diminution du risque CV	
	α-linolénique/DHA/EPA	Acide Oléique	
Effets antiathérogènes	Diminution TG plasmatiques	↑ HDL plasmatique ↓ TC/HDL Prévention de l'oxydation des LDL	
	↓ Agrégation plaquettaire		
	Activation de la eNOS		
	↓ TA	↓ TA systolique chez les patients HTA	
	Prévention des arrhythmies		
		Amélioration de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques	

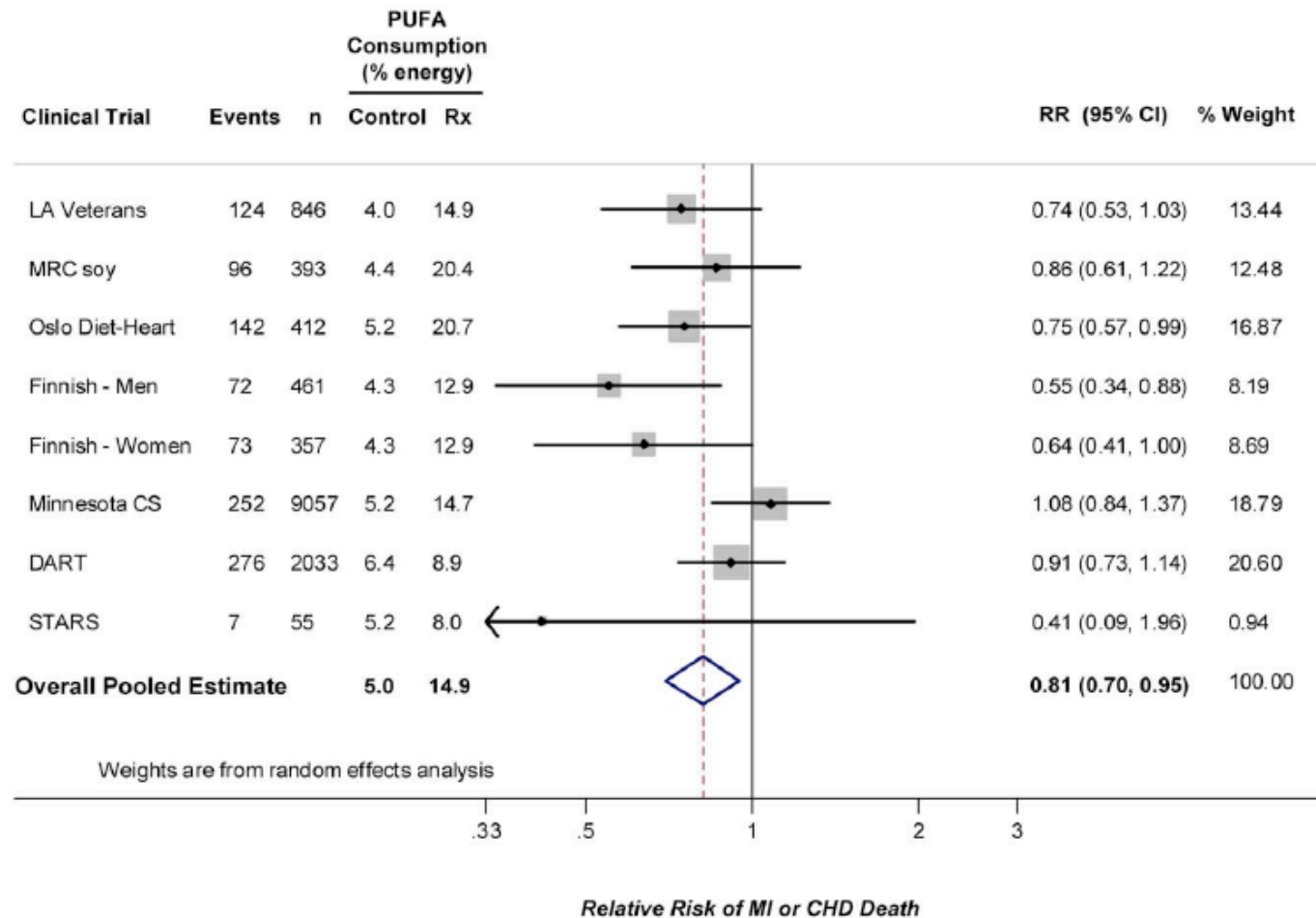
- Hypothèses pour tenter d'expliquer l'effet bénéfique des acides gras monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI)

AG saturés (AGS) et AG trans ⇒ ↑ risque CV, alors que AGMI (ω9) ou AGPI (ω3, ω6) associés à ↓ risque CV (Erkkila *et al.*, Eur. J. Nutr. 2008; 47: 319-328)

# ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME (7/7)

**Méta-analyse** (Mozaffarian *et al.*, Plos Medicine 2010; 7: e1000252) : consommation accrue d'AGPI (~ 14,9% apport énergétique) à la place des AGS

⇒ ↓ 19% des événements CV



## En conclusion:

- Prévalence des MCV dans les pays occidentaux en relation directe avec le mode de vie (sédentarité, régime riche en graisses et en sucres, pauvre en AGPI  $\omega 3$ , en fruits, légumes, fibres)
- Nécessité d'une action intégrée contre les facteurs de risque (tabagisme, inactivité physique, régime inapproprié)
- Apport de micronutriments, polyphénols, vitamines, minéraux...et exercice physique