



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

**Annales de
cardiologie
et d'angéiologie**

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie xxx (2017) xxx–xxx

Article original

Conséquences cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique, intérêt d'une modulation des acides époxyeicosatriénoïques

Cardiovascular consequences of chronic kidney disease, impact of modulation of epoxyeicosatrienoic acids

M. Hamzaoui^{a,*}, D. Guerrot^{a,b}, Z. Djerada^c, T. Duflot^{a,d}, V. Richard^{a,d}, J. Bellien^{a,d}

^a EnVI UMR1096 Inserm-université de Rouen-Normandie, 76000 IRIB, France

^b Service de néphrologie, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

^c Service de pharmacologie clinique, CHU de Reims, 51100 Reims, France

^d Service de pharmacologie clinique, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

Reçu le 27 avril 2018 ; accepté le 27 avril 2018

Résumé

Les événements cardiovasculaires sont une complication majeure de l'insuffisance rénale chronique. La physiopathologie expliquant cette association reste à ce jour complexe. Ainsi, la recherche de nouvelles thérapies permettant la prévention des événements cardiovasculaires dans l'insuffisance rénale chronique est un enjeu majeur. Les acides époxyeicosatriénoïques, produits du métabolisme de l'acide arachidonique sont des facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium possédant des propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires, thrombolytiques, pro-angiogéniques et anti-apoptotiques. L'augmentation de l'expression de l'époxyde hydrolase soluble, enzyme dégradant les acides époxyeicosatriénoïques, a été observée dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires tel que l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde ou le diabète, démontrant l'implication de la baisse de la biodisponibilité des acides époxyeicosatriénoïques dans ces pathologies. De plus, les études du polymorphisme génétique de l'époxyde hydrolase soluble chez l'homme ont montré que les variants alléliques en rapport avec une augmentation de son activité et par conséquent la baisse de la biodisponibilité des acides époxyeicosatriénoïques est associée à un surrisque cardiovasculaire. La modulation des acides époxyeicosatriénoïques par les inhibiteurs de l'époxyde hydrolase soluble dans certaines pathologies cardiovasculaires permet une amélioration cardiaque structurelle avec une diminution de l'hypertrophie des cardiomyocytes, une réduction de la fibrose cardiaque interstitielle, une prévention de la dysfonction endothéliale mais aussi une amélioration de l'hémodynamique rénale et la réduction des atteintes rénale induite. De ce fait, l'augmentation de la biodisponibilité des acides époxyeicosatriénoïques paraît être une piste thérapeutique intéressante dans la prévention des événements cardiovasculaires secondaires à l'insuffisance rénale chronique.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Evénements cardio-vasculaires ; Insuffisance rénale chronique ; Acides époxyeicosatriénoïques ; Époxyde hydrolase soluble ; Dysfonction endothéliale

Abstract

Cardiovascular events are more prevalent in chronic kidney disease than in the general population, being the main cause of morbi-mortality. The physiopathology explaining this association remains complex. Thus, research for new therapies to prevent cardiovascular events in chronic kidney disease is a major issue. Epoxyeicosatrienoic acids, products of the arachidonic acid metabolism, are endothelium-derived hyperpolarizing factors with vasodilatory, anti-inflammatory, thrombolytic, pro-angiogenic and anti-apoptotic properties. A decrease in the bioavailability of epoxyeicosatrienoic acids has been observed in many cardiovascular diseases such as hypertension, myocardial infarction or diabetes. Moreover,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mouad.hamzaoui@gmail.com (M. Hamzaoui).

human studies of genetic polymorphisms of soluble epoxide hydrolase, the enzyme degrading epoxyeicosatrienoic acids, have shown that allelic variants related to an increase in its activity is associated with higher risk of cardiovascular events. Modulation of epoxyeicosatrienoic acids by soluble epoxide hydrolase inhibitors in some cardiovascular diseases induces structural improvements in the heart, vessels and kidneys, including decrease in cardiomyocyte hypertrophy, reduction in cardiac and renal interstitial fibrosis, improvement in renal hemodynamics, and prevention of endothelial dysfunction. In this context, increasing the bioavailability of epoxyeicosatrienoic acids appears to be an interesting therapeutic option in the prevention of cardiovascular events related to chronic kidney disease.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Cardiovascular events; Chronic kidney disease; Epoxyeicosatrienoic acids; Soluble epoxide hydrolase; Endothelial dysfunction

1. Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) représente un problème de santé publique majeur, avec une prévalence mondiale de 13 % [1]. La première cause de mortalité des patients IRC est la mortalité par événement cardiovasculaire (CV) [2–4]. Le risque de développer des complications CV augmente proportionnellement à la dégradation du débit de filtration glomérulaire (DFG), faisant de l'IRC un facteur de risque CV à part entière [5]. Les atteintes CV les plus fréquentes associées à l'IRC sont l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et la cardiopathie ischémique. L'HVG, généralement associée à une dysfonction diastolique, est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients atteints d'IRC [6] [7]. La cardiopathie ischémique, qui représente l'atteinte principale de l'IRC [4], peut être liée à une atteinte athéromateuse des troncs coronaires et/ou à une atteinte non athéromateuse de la microcirculation. Les facteurs de risques impliqués dans le développement des complications CV de l'IRC sont multiples. Ils sont classiquement divisés en deux groupes : d'une part les facteurs de risque traditionnels que sont l'âge, le diabète sucré, l'hypertension artérielle, le tabagisme, la dyslipidémie, l'obésité et la sédentarité et d'autre part, les facteurs de risque non traditionnels associés à l'IRC, à savoir l'anémie, la surcharge hydrosodée, les troubles métaboliques, l'albuminurie, la malnutrition, le stress oxydatif, l'accumulation de toxines urémiques, l'inflammation et, de façon majeure, la dysfonction endothéliale [8,9]. Ainsi, la recherche de nouvelles thérapies permettant l'amélioration de la fonction endothéliale est un enjeu majeur pour diminuer la mortalité CV des patients atteints d'IRC.

Parmi les cibles pharmacologiques d'intérêt, l'augmentation de la biodisponibilité des acides époxyeicosatriénoïques (EETs) semble particulièrement intéressante. Les EETs, produits du métabolisme de l'acide arachidonique (AA) par les cytochrome P450 (CYP450) de type époxygénase sont des facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium possédant des propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires, thrombolytiques, pro-angiogéniques et anti-apoptotiques [10,11]. Plusieurs études ont démontré un impact cardiovasculaire favorable de l'augmentation de la biodisponibilité des EETs sur des modèles expérimentaux d'ischémie coronarienne, d'hypertension artérielle et de diabète de type 2. Cependant, à ce jour, le bénéfice potentiel de la modulation des EETs dans l'IRC reste mal évalué. L'objectif de cette revue est de proposer une mise au point

sur les effets CV des EETs avec un éclairage sur le contexte particulier de l'IRC.

2. Métabolisme et propriétés des EETs

Les EETs sont des lipides actifs endogènes, produits du métabolisme de l'AA par les CYP450, notamment dans l'endothélium vasculaire. L'AA est métabolisé par trois principales voies. Les deux premières aboutissent à la synthèse des leucotriènes, via les lipoxygénases d'une part, et des thromboxanes et prostaglandines via les cyclooxygénases d'autre part. La troisième voie métabolique de l'AA permet la synthèse des EETs via les CYP450 de type époxygénase et des acides hydroxyeicosatétraénoïques (19- et 20-HETEs) via les CYP450 de type ω -oxygénases [12]. Chez l'homme, les CYP450 2J et 2C sont les deux principales isoformes responsables de la synthèse de 4 régio-isomères d'EETs (5,6-, 8–9-, 11,12- et 14,15-EET) sous la forme d'énantiomères S,R- ou R,S- [11]. Chez l'homme, les CYP450 2C sont les principaux cytochromes permettant la synthèse d'EETs dans les reins et le foie, alors que les CYP450 2J sont responsables de la synthèse d'EETs dans le cœur et les cellules endothéliales [10,12,13].

Après leur synthèse, les EETs peuvent être stockés dans des pools lipidiques par acylation puis libérés grâce à l'action directe de la phospholipase A2 lors de certains processus d'activation cellulaire. Les EETs sont rapidement dégradés par l'époxyde hydrolase soluble (sEH) en acides dihydroxyeicosatriénoïques (DHETs) qui sont biologiquement moins actifs. D'autres voies métaboliques de dégradation existent : la β -oxydation, l'élongation des chaînes et le métabolisme de certains régio-isomères par les cyclooxygénases [14]. Le métabolisme des EETs est présenté dans la Fig. 1.

Les propriétés physiologiques des EETs sont multiples. Proctor et al. [15] ont montré chez le rat que l'injection intravasculaire d'EETs augmente le flux sanguin et induit une vasodilatation des artères mésentériques. Les EETs ont été identifiés comme facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium en 1996 [16]. William B et al. [16] ont montré que l'effet vasodilatateur des EETs sur des artères coronaires bovines isolées était aboli par un inhibiteur des canaux potassiques calcium-dépendants. Les mécanismes cellulaires vasodilatateurs des EETs sont représentés dans la Fig. 2. Chez l'homme, le rôle des EETs dans la dilatation endothélium-dépendante en réponse à l'augmentation du flux sanguin a été montré in vivo pour la première fois par notre équipe [17]. À l'inverse, au niveau

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8652253>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8652253>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)