

Etude du stress oxydatif chez les patients admis pour suspicion de syndrome coronarien aigu

Oxidative stress and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome

Zine Elabidine Ben Ali, Leïla Abid, Imen Gtifi*, Salma Charfeddine, Rania Hammemi, Najla Kharrat*, Samir Kammoun

Service de Cardiologie, Hôpital Hedi Cheker, Sfax, Tunisie

*Centre de biotechnologie de Sfax, Tunisie

Résumé

Introduction : Le stress oxydatif a été associé à l'athérosclérose et à la rupture de la plaque d'athérome dans des modèles expérimentaux in vitro. Peu d'études ont étudié in vivo l'association entre le statut du stress oxydatif et le pronostic des syndromes coronariens aigus.

Objectif : Etudier la relation entre le stress oxydatif et la sévérité de la maladie coronaire chez les patients admis pour un syndrome coronarien aigu.

Méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle prospective portant sur 117 patients admis pour un syndrome coronarien aigu. Les marqueurs du stress oxydatif comprenant les activités de la glutathion peroxydase (GPX) et de la superoxyde dismutase (SOD) ont été mesurés dans le sérum. Nous avons analysé les événements cardiovasculaires (mort cardiovasculaire, réinfarctus, réadmission suite à un nouvel événement ischémique).

Résultats: L'âge moyen des patients (86% hommes) était de $61,5 \pm 11,7$ ans; 57,3% ont été admis pour un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST. Les taux de SOD et de GPX étaient significativement plus faibles chez les patients présentant un statut statut tritronculaire ($p=0,001$ et $p=0,017$ respectivement). Les activités SOD et GPX étaient corrélées au score SYNTAX ($r^2=0,101$).

Le suivi moyen était de $6,9 \pm 2,05$ mois. 15,1% des patients ont présenté un événement cardiovasculaire, les activités SOD et GPX étaient plus faibles chez ces patients, sans corrélation statistique ($p=0,56$, $p=0,23$).

Conclusion: Un faible niveau d'activité de la SOD et de la GPX est indépendamment associé à la gravité de la maladie coronaire chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

Mots-clés

Stress oxydatif, syndrome coronarien aigu, score Syntax, événements cardiovasculaires

Summary

Introduction: Oxidative stress is associated with atherosclerosis and plaque lesions in experimental in vitro models. Few in vivo studies have examined the association between redox status and the prognosis of acute coronary syndromes.

Aim: To investigate the relation between the oxidative stress and coronary artery disease (CAD) severity in patients presenting with acute coronary syndromes.

Methods: We undertook a prospective, observational study of 117 patients with acute coronary syndrome. Oxidative stress indices including glutathione peroxidase (GPX) and superoxide dismutase (SOD) activities were measured. Cardiovascular events (cardiovascular death, reinfarction, readmission with a new ischemic event) were recorded.

Results: The mean age of our patients (86% men) was 61.5 ± 11.7 years; 57,3% had a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. SOD and GPX levels were significantly lower in patients with 3-vessels disease ($p=0.001$ and $p=0.017$ respectively). SOD and GPX activities were correlated with the SYNTAX score ($r^2=0,101$).

Mean follow-up period was 6.9 ± 2.05 months. 15.1% experienced cardiovascular events. SOD and GPX activities were lower in this group but without statistical correlation ($p=0,56$, $p=0,23$ respectively).

Conclusion: A low level of activities of SOD and GPX is independently associated with the severity of coronary artery disease in patients presenting an acute coronary syndrome.

Keywords

Oxidative stress, acute coronary syndrome, Syntax score, cardiovascular events

Correspondance

Zine Elabidine Ben Ali

Service de Cardiologie, Hopital Hedi Cheker, Sfax, Tunisie

e.mail: zineben3ali@gmail.com

INTRODUCTION

La maladie coronaire représente une des premières causes de mortalité dans le monde (1). C'est une maladie multifactorielle secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs de risque. L'athérosclérose est la principale étiologie de l'insuffisance coronaire.

Le stress oxydatif a un rôle important dans la genèse et la progression de la plaque d'athérome (2).

La glutathion peroxydase (GPX) et la superoxyde dismutase (SOD) jouent un rôle majeur dans la protection de l'organisme contre l'agression chimique du stress oxydatif via la destruction des radicaux libres (ROS). Le taux de la GPX et la SOD peut donner une idée sur le niveau du stress oxydatif de l'organisme.

Plusieurs études récentes ont tenté de chercher l'existence d'une relation entre le niveau du stress oxydatif de l'organisme et le syndrome coronarien aigu (SCA) et si les taux des antioxydants, à l'admission des patients, avaient une valeur prédictive pronostique mais avec des résultats controversés.

Notre étude a pour objectifs d'étudier l'activité de la GPX et de la SOD au cours des SCA, évaluer la valeur de ces marqueurs comme facteurs prédictifs de la sévérité des lésions angiographiques et de la dysfonction ventriculaire gauche (VG).

MÉTHODES

Nous avons mené une étude prospective observationnelle au service de cardiologie à l'hôpital universitaire Hédi Cheker de Sfax. Elle a été réalisée en collaboration avec le centre de biotechnologie de Sfax, durant la période allant du 01 avril 2016 au 22 novembre 2016.

Nous avons inclus 117 patients hospitalisés pour un SCA avec ou sans sus-décalage persistant du segment ST. Les patients non inclus dans cette étude étaient les sujets âgés de plus de 85 ans et les insuffisants rénaux chroniques avec une clairance de la créatinine <30 mL/min.

Les patients ayant une valvulopathie sévère, une maladie auto-immune, une maladie infectieuse évolutive, une maladie inflammatoire chronique ou un cancer évolutif ont été exclus de notre étude.

Pour les patients présentant un SCA sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST-), nous avons calculé le score GRACE pour la stratification du risque (3,4).

Tous les patients ont eu une échocardiographie : l'ensemble des paramètres échographiques ont été recueillis selon les recommandations de la société américaine d'échocardiographie (5).

Tous les patients ont eu une coronarographie durant la période hospitalière. Le statut coronaire a été déterminé selon le nombre des artères atteintes (mono, bi ou tri-tronculaires).

Le score Syntax (6) a été calculé pour tous les patients afin de stratifier la sévérité angiographique de l'atteinte coronarienne. Les patients ont été subdivisés en 3 groupes Syntax : score bas ≤ 22 , score intermédiaire entre 23 et 32 et score élevé ≥ 33 .

L'activité de la GPX a été mesurée selon la méthode de Flohe et Gunzler (7). Elle a été calculée par la diminution du taux de glutathion réduit (GSH) par rapport à la réaction non enzymatique et en utilisant H₂O₂ comme substrat. Cette activité a été exprimée en μmol de GSH/min/mg de protéines.

L'activité de la SOD a été mesurée selon la méthode de Beyer and Fridovich (8) : la photoréduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT) par l'anion superoxyde O₂⁻ a été utilisée comme base de détection de l'activité du SOD. Cette activité a été exprimée en U /mg de protéines.

Le suivi à 12 mois des patients a été assuré lors des rendez-vous de consultation. Les événements cardiovasculaires majeurs ou MACE ont été définis par le décès de cause cardio-vasculaire, l'IDM, la récurrence angineuse et l'insuffisance cardiaque aiguë ayant nécessité une réhospitalisation.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Statistical Package for Social Science (SPSS) de Windows (version 22). Le seuil de 0.05 a été utilisé pour juger de la significativité de chaque test.

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients était de $61,5 \pm 11,7$ ans, avec des extrêmes de 30 et 85 ans. Il s'agissait de 16 femmes (13,7%) et 101 hommes (86,3%). Le tableau 1 résume l'ensemble des caractéristiques de notre population.

Chez les patients admis pour un SCA ST-, le score de GRACE moyen était $111,39 \pm 29,9$ avec un score >140 chez 15 patients. Ces patients ont eu une angioplastie de l'artère coupable dans 47,8%, six patients ont eu un pontage aorto-coronarien (8,9%) et le reste des patients ont été traités médicalement (43,3%).

Chez les patients présentant un SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+), le délai moyen d'exploration coronarographique était de $8,3 \pm 6,26$ heures par rapport au début des douleurs. L'interventriculaire antérieur était l'artère coupable chez 54,9%, la circonflexe dans 7,8% et la coronaire droite dans 37,3%. L'artère coupable était totalement occluse avec un flux TIMI 0 chez 30 patients (60,8%). Quarante-quatre patients (86,3%) ont eu une angioplastie primaire, deux patients ont eu une angioplastie de sauvetage (3,9%) et deux ont été traités médicalement (attitude MIMI : minimalist immediate mechanical intervention). Un pontage aorto-coronarien a été indiqué chez trois patients.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, cliniques, échographiques et angiographiques de la population d'étude

Patients (n)	117
Age (ans)	61,5 ± 11,7
Sexe Masculin	101 (86,3%)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Tabac	71 (60,7%)
Diabète	48 (41%)
HTA	60 (51,1%)
Dyslipidémie	27 (23,1%)
Coronaropathie familiale	4 (3,4%)
Présentation clinique à l'admission	
SCA ST-	67 (57,3%)
• à très haut risque	1 (1,5%)
• à haut risque	38 (56,7%)
• à risque intermédiaire	11 (16,4%)
• à faible risque	17 (25,4%)
SCA ST+	50 (42,7%)
• antérieur	28 (56%)
• inférieur	15 (30%)
• inférolatérobasal	7 (14%)
FEVG	50,9 ± 9,9 %
Diamètre télédiaстolique du VG	49,4 ± 5,8 mm
Diamètre télésystolique du VG	33,4 ± 6,7 mm
Statut coronaire	
• monotronculaire	45 (38,5%)
• bitronculaire	35 (29,8%)
• tritronculaire	25 (21,4%)
• réseau infiltré sans sténoses significatives	12 (10,3%)
Syntax score	
• ≤22	92 (78,6%)
• 23 – 32	21 (17,9%)
• ≥33	4 (3,5%)

Le suivi moyen des patients était de 6,9±2,05 mois. Neuf patients ont été perdus de vue. Pendant la période du suivi, 15 patients (15,15 %) ont eu au moins un MACE dont 3 décès et 12 événements majeurs non fatals. Deux décès étaient en rapport avec un état de choc cardiogénique et le troisième est survenu dans les suites d'un pontage aorto-coronarien.

Nous n'avons pas trouvé une différence significative de l'activité des deux marqueurs enzymatiques en fonction des différents facteurs de risque cardiovasculaire (tableau 2).

L'analyse statistique a montré que les taux de SOD et de GPX étaient plus bas en cas d'un infarctus de myocardique (figure1) et chez les patients SCA ST (-) ayant un GRACE score ≥ 140. Le taux de GPX était corrélé au score GRACE (p=0,001).

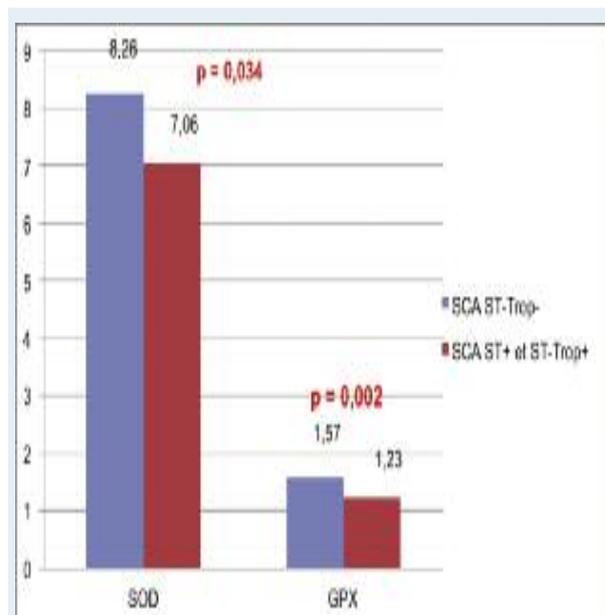
Il y'avait une variation significative des taux de la SOD et la GPX selon le statut coronaire (figure 2). Les taux des marqueurs enzymatiques (SOD / GPX) étaient négativement corrélés à la sévérité de l'atteinte coronaire évaluée par le score SYNTAX (figure 3 et 4), mais la différence des activités enzymatiques entre les

groupes SYNTAX (bas, intermédiaire et élevé) n'était pas statistiquement significative (tableau 3).

Les activités des marqueurs enzymatiques SOD et GPX n'étaient pas corrélées à la fonction systolique du VG, ni aux pressions de remplissage ni aux pressions artérielles pulmonaires à l'admission (p=0,17; 0,11; 0,55 pour la SOD et p=0,79; 0,33; 0,89 pour la GPX respectivement). Le taux de survie globale ainsi que le taux de survie sans MACE à 12 mois étaient plus élevés chez les patients ayant une activité élevée de la SOD ou de la GPX (supérieur à la médiane) sans qu'il ait une différence statistiquement significative.

Tableau 2: Variation des marqueurs enzymatiques (SOD/GPX) en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire

	SOD moy/écart type		p
	Oui	Non	
Tabac	7,28(2,79)	7,45(2,32)	0,73
HTA	6,9(2,1)	7,7(2,9)	0,12
Diabète	7,1(2,75)	7,5(2,51)	0,36
Dyslipidémie	7,3(2,3)	7,36(2,7)	0,9
Coronaropathie familiale	6,7(3,3)	7,37(2,5)	0,728
			p
	GPX moy/écart type		p
	Oui	Non	
Tabac	1,32(0,48)	1,29(0,56)	0,75
HTA	1,29(0,52)	1,33(0,48)	0,69
Diabète	1,24(0,52)	1,37(0,48)	0,13
Dyslipidémie	1,35(0,57)	1,3(0,48)	0,65
Coronaropathie familiale	1,02(0,05)	1,32(0,5)	0,244



SOD : U/mg de protéines, GPX : µmol/min/mg de protéines

Figure 1: Variation des marqueurs enzymatiques (SOD/GPX) selon la présentation clinique à l'admission

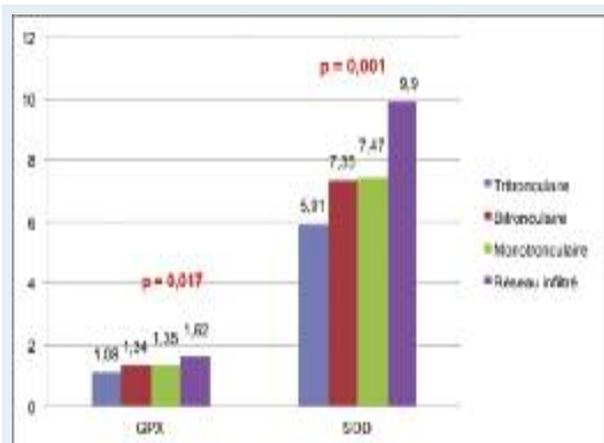


Figure 2: Variation des marqueurs enzymatiques (SOD/GPX) selon le statut coronaire

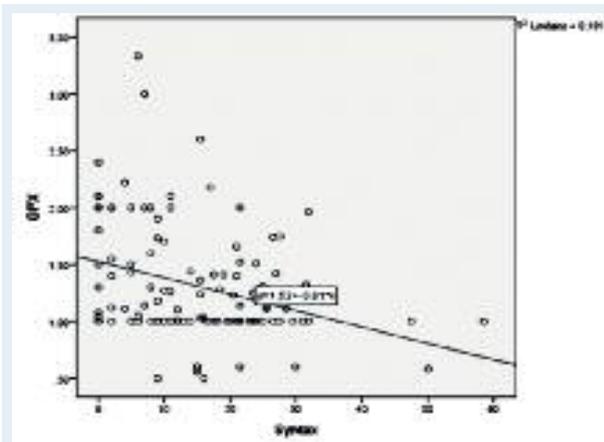


Figure 3: Corrélation entre l'activité de la GPX et le score Syntax

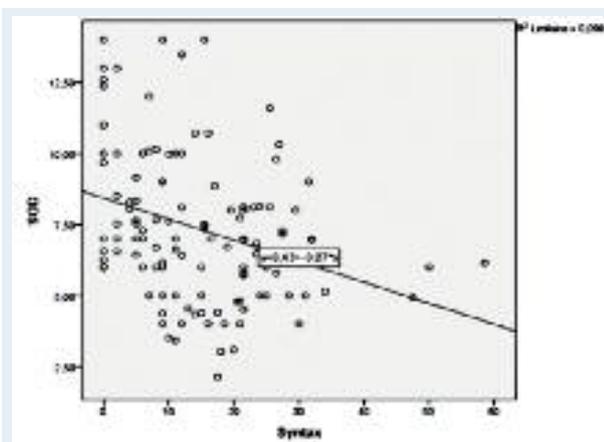


Figure 4: Corrélation entre l'activité de la SOD et le score Syntax

Tableau 3: Activité des marqueurs enzymatiques (SOD/ GPX) dans les différents groupes Syntax

	Syntax score			p
	≤ 22	23-32	≥ 33	
SOD	7,47	7,16	5,56	0,33
GPX	1,35	1,2	0,94	0,13

SOD : U/mg de protéines GPX : µmol/min/mg de protéines

DISCUSSION

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la genèse et la progression de la plaque d'athérome, principale étiologie de l'insuffisance coronaire (2).

Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre de la balance oxydative de l'organisme en rapport avec une production exagérée de radicaux libres ou une diminution des défenses antioxydantes (9). Le stress oxydatif à travers les ROS entraîne des lésions oxydatives de l'ensemble des constituants cellulaires tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques (10). Pour se protéger des effets néfastes, l'organisme dispose de plusieurs systèmes de défenses antioxydants (enzymatique et non enzymatique).

La superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPX) sont parmi les principales enzymes anti-oxydantes. Elles assurent la première ligne de défense contre le stress oxydatif (9).

Activité anti-oxydante (SOD / GPX) et présentation clinique à l'admission

Dans notre étude, nous avons constaté que les activités enzymatiques des anti-oxydants (GPX et SOD) étaient plus basses dans les infarctus avec ou sans onde Q. Cette activité était plus diminuée chez les patients ayant un SCA ST(-) avec un GRACE score ≥ 140 que pour ceux avec GRACE < 140 avec une différence statistiquement significative pour la GPX. Donc, plus le stress oxydatif est important, plus la présentation clinique à l'admission est sévère.

Serdar et al(11) ont montré dans une étude prospective qui a inclus 102 patients SCA et 45 témoins que le niveau du stress oxydatif, qui a été évalué par le taux plasmatique de lipides et protéines oxydé, est plus élevé chez les patients SCA. En analysant les sous-groupes, ils ont montré une diminution graduelle de l'activité antioxydante en allant de l'angor stable, le SCA ST(-) à l'infarctus transmural.

Dans une étude prospective observationnelle qui a inclus 135 patients SCA, Ebara et al(12) ont trouvé une corrélation positive entre le niveau du stress oxydatif et la sévérité clinique à l'admission.

Sur le plan physiopathologique, ceci peut être expliqué par le rôle majeur des ROS dans la déstabilisation de la plaque d'athérome.

Terashima et al(13) ont montré en analysant par immunohistochimie des fragments d'artériectomies, que les radicaux libres jouent un rôle aussi bien dans le remodelage de la paroi artérielle et le développement de la plaque d'athérome que dans la vulnérabilité de cette dernière.

D'autre part, l'une des principale cibles des ROS est le monoxyde d'azote (NO) qui joue un rôle majeur dans la protection de la paroi vasculaire, il intervient dans la régulation de la pression artérielle, la vasodilatation et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des monocytes à l'endothélium (14,15). De ce fait, l'inactivation du NO par les radicaux libres est à l'origine d'un dysfonctionnement endothéliale qui favorise le remodelage artériel et l'augmentation de l'athéromatose (16-18).

Freedman et al (19) ont démontré que la GPX a un rôle majeur dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la prévention de la dysfonction endothéliale par la prévention de l'inactivation du NO et l'augmentation de sa disponibilité. De même, Jin et al (20) ont constaté dans une étude expérimentale faite sur les souris, que la déficience en GPx est à l'origine d'une augmentation du risque de thrombose artérielle à travers une levée de l'inhibition des plaquettes.

Activité anti-oxydante (GPX /SOD) et données angiographiques

Dans notre étude, nous avons montré une diminution progressive de l'activité anti-oxydante de la SOD et la GPX avec la sévérité du statut coronaire, les taux les plus bas étant trouvés chez les tritronculaires.

Il y'avait une corrélation négative entre les taux de la SOD et de la GPX et le degré de sévérité de l'atteinte coronaire évalué par le Syntax score. Cependant, la différence entre groupes Syntax n'était pas statistiquement significative.

Dans la littérature, plusieurs études ont prouvé un rôle majeur d'un déséquilibre de la balance oxydative de l'organisme dans le développement et la progression de la plaque d'athérome (21-25). Cependant, peu d'études ont cherché une relation entre le niveau du stress oxydatif et la sévérité angiographique de l'atteinte coronaire. Aksoy et al(26) ont constaté dans une étude menée sur 42 jeunes patients (< 35 ans) admis pour un infarctus de myocarde une corrélation positive entre le statut oxydatif et le Syntax score avec une $p=0,01$ (les patients ont été divisés en deux sous groupes Syntax score faible < 22 et Syntax score élevé ≥ 22). Souiden et al(27) ont montré dans une étude de 164 patients coronariens qu'il existait une corrélation négative significative entre l'activité de la SOD et le nombre de vaisseaux atteints ($p < 0,001$).

Activité antioxydante (SOD /GPX) et données échographiques

Dans notre étude, nous avons trouvé des taux de GPX et SOD plus bas en cas de dysfonction systolique du ventricule gauche et pour des pressions de remplissage élevées mais sans différence statistiquement significative. Peu d'étude dans la littérature ont discuté la relation entre le stress oxydatif et la dysfonction VG en post infarctus. Lebovitz et al(28) ont démontré expérimentalement dans un modèle de souris déficiente en SOD qu'elles développent très précocement une cardiomyopathie dilatée. Dans une autre approche, Shiomi et al(29) ont montré sur un modèle de souris surexprimant la GPX, que le remodelage du ventriculaire gauche en post infarctus est amélioré.

Activité antioxydante (SOD /GPX) et morbi-mortalité cardiovasculaire

Dans notre série, les taux de mortalité et de MACE à 12 mois étaient plus élevés chez les patients ayant des activités plus basses de SOD et de GPX mais sans différence statistiquement significative. Feng et al(30) ont démontré dans une étude prospective de 79 patients SCA ST+ chez qui le niveau de stress oxydatif a été évalué par le dosage de l'AOPP (advanced oxidative protein products), qu'il y avait une corrélation positive entre le niveau du stress oxydatif à l'admission et le taux des MACE à six mois ($p < 0,001$). De même dans une étude prospective plus récente incluant 262 patients admis pour SCA, Holley et al(31) ont trouvé une activité GPX significativement plus basse chez les patients qui ont eu des MACE lors du suivi, cependant l'activité SOD n'était pas corrélée.

Limite de l'étude

Le stress oxydatif chez des patients admis pour un SCA n'a pas été largement étudié dans la littérature. L'ensemble des travaux qui ont abordé ce sujet sont des études récentes avec des séries monocentriques, d'où la nécessité de faire des études multicentriques avec un nombre plus important de patients.

Dans notre étude, nous nous sommes contentés du dosage des paramètres du stress oxydatif à la phase aiguë. Nous n'avons pas étudié ces paramètres lors du suivi des patients. Ceci fera l'objet d'un autre travail analysant les taux des marqueurs enzymatiques du stress oxydatif lors du suivi des patients ainsi que l'impact du traitement médical notamment les statines sur ces marqueurs (32).

CONCLUSION

Notre étude suggère une corrélation entre l'activité de la SOD et de la GPX et la sévérité clinique à l'admission, le GRACE score, le statut coronaire et le score Syntax.

Ces marqueurs du stress oxydatif, en association avec les autres paramètres, permettraient une meilleure évaluation du niveau du risque cardiovasculaire des

patients. Des travaux futurs à large spectre seraient nécessaires.

REFERENCES

- Lefèvre G, Puymirat E. Hypertension artérielle et maladie coronaire : nouveau concept ? *Ann Cardiol Angéologie*. 1 févr 2017;66(1):42-7.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. janv 2005;25(1):29-38.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 9 juin 2004;291(22):2727-33.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 janv 2016;37(3):267-315.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mars 2015;16(3):233-70.
- Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, Girisic C, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, et al. A Global Risk Approach to Identify Patients With Left Main or 3-Vessel Disease Who Could Safely and Efficaciously Be Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SYNTAX Trial at 3 Years. *JACC Cardiovasc Interv*. 1 juin 2012;5(6):606-17.
- Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984;105:114-21.
- Beyer WF, Fridovich I. Assaying for superoxide dismutase activity: some large consequences of minor changes in conditions. *Anal Biochem*. mars 1987;161(2):559-66.
- Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med*. 20 nov 2015;5(4):218-24.
- Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 23 oct 2015;16(10):25234-63.
- Serdar Z, Serdar A, Altin A, Eryilmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol*. août 2007;62(4):373-80.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 17 avr 2001;103(15):1955-60.
- Terashima M, Ohashi Y, Azumi H, Otsui K, Kaneda H, Awano K, et al. Impact of NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species on coronary arterial remodeling: a comparative intravascular ultrasound and histochemical analysis of atherosclerotic lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. juin 2009;2(3):196-204.
- Kibbe M, Billiar T, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc Res*. 15 août 1999;43(3):650-7.
- Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide Biol Chem*. déc 2006;15(4):265-79.
- Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, Rumpf PM, Koesling D, de Wit C, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature*. 19 déc 2013;504(7480):432-6.
- Freedman JE, Loscalzo J, Benoit SE, Valeri CR, Barnard MR, Michelson AD. Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. *J Clin Invest*. 15 févr 1996;97(4):979-87.
- Voetsch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochem Cell Biol*. oct 2004;122(4):353-67.
- Freedman JE, Frei B, Welch GN, Loscalzo J. Glutathione peroxidase potentiates the inhibition of platelet function by S-nitrosothiols. *J Clin Invest*. juill 1995;96(1):394-400.
- Jin RC, Mahoney CE, Anderson L (Coleman), Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, et al. Glutathione Peroxidase-3 Deficiency Promotes Platelet-dependent Thrombosis in vivo. *Circulation*. 10 mai 2011;123(18):1963-73.
- Schnabel R, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Torzewski M, Lubos E, et al. Glutathione peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol*. 17 mai 2005;45(10):1631-7.
- Channon KM. Oxidative Stress and Coronary Plaque Stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 nov 2002;22(11):1751-2.
- Barsotti A, Fabbi P, Fedele M, Garibaldi S, Balbi M, Bezante GP, et al. Role of advanced oxidation protein products and Thiol ratio in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem*. juin 2011;44(8-9):605-11.
- Fujimoto H, Taguchi J-I, Imai Y, Ayabe S, Hashimoto H, Kobayashi H, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J*. mai 2008;29(10):1267-74.

25. Kakko S, Päivänsalo M, Koistinen P, Kesäniemi YA, Kinnula VL, Savolainen MJ. The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. mai 2003;168(1):147-52.
26. Aksoy S, Cam N, Gurkan U, Oz D, Özden K, Altay S, et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2012;19(4):381-6.
27. Souiden Y, Mallouli H, Meskhli S, Chaabouni Y, Rebai A, Cheour F, Mahdhaoui K. MnSOD and GPx1 polymorphism relationship with coronary heart disease risk and severity. *Biological Reserch*, 2016;49:22
28. Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, Cartwright J, Dionne L, Lu N, et al. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 sept 1996;93(18):9782-7.
29. Shiomi T, Tsutsui H, Matsusaka H, Murakami K, Hayashidani S, Ikeuchi M, et al. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 3 févr 2004;109(4):544-9.
30. Feng Y, Shen C, Ma G, Wang J, Chen Z, Dai Q, et al. Prolonged pain to hospital time is associated with increased plasma advanced oxidation protein products and poor prognosis in patients with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*. 1 sept 2010;25(5):374-8.
31. Holley AS. Glutathione peroxidase in acute coronary syndromes. 2016
32. Nagay Hernández S, Flores Molina JJ, Ilarraza Lomelí H, Martínez Sánchez C, del Valle Mondragón L, Tenorio López FA, et al. [Influence of rosuvastatin in endothelial function and oxidative stress, in patients with acute coronary syndrome]. *Arch Cardiol Mex*. déc 2008;78(4):379-83.