

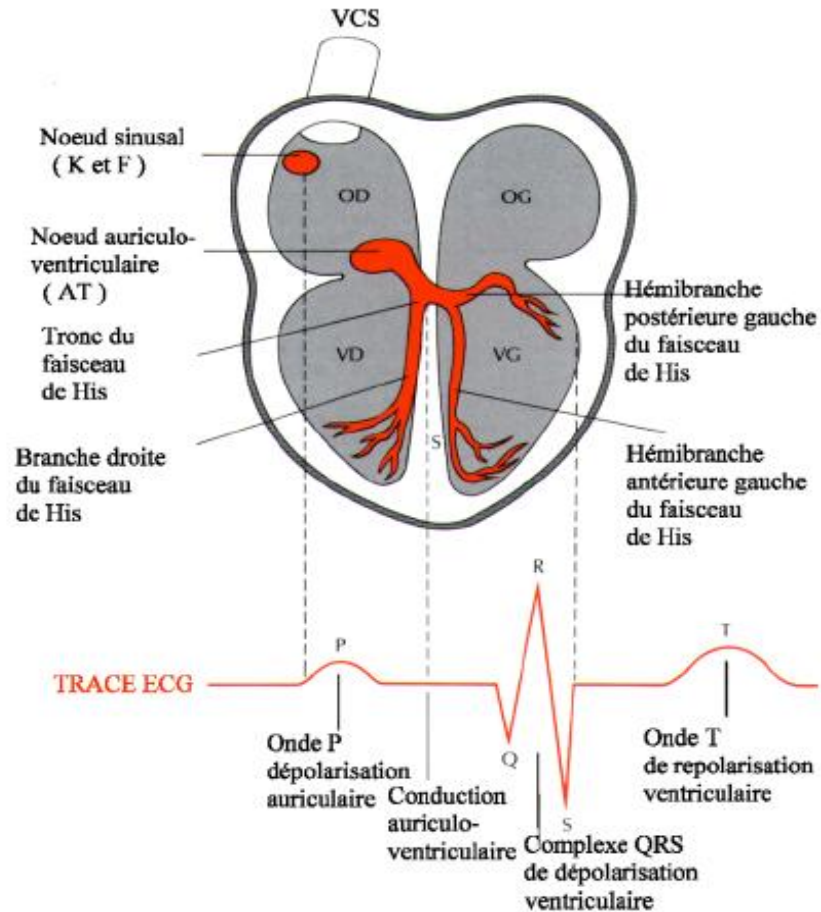
SYSTÈME IGF-1 ET FIBRILLATION AURICULAIRE RÉSULTATS DE LA COHORTE SIGAL (PHRC 2006)

**E DURON, JS VIDAL, B FUNALOT, C VIOLLET, N BRUNEL
F LABOURÉE, Y LE BOUC, J EPELBAUM, O HANON**

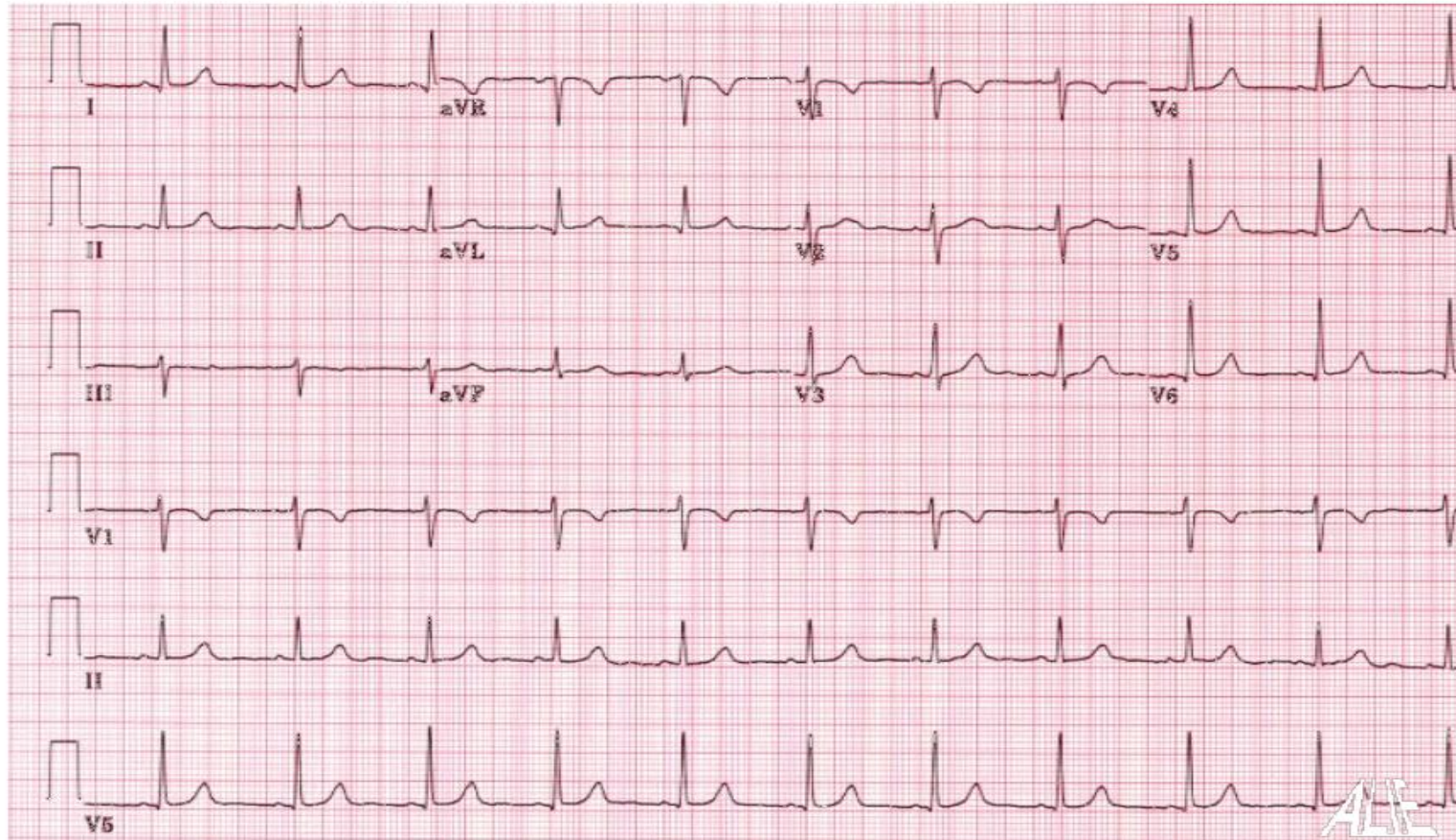
HÔPITAL BROCA

**Faculté de Médecine Université Paris Descartes
UMR 894 INSERM - 23 NOVEMBRE 2012**

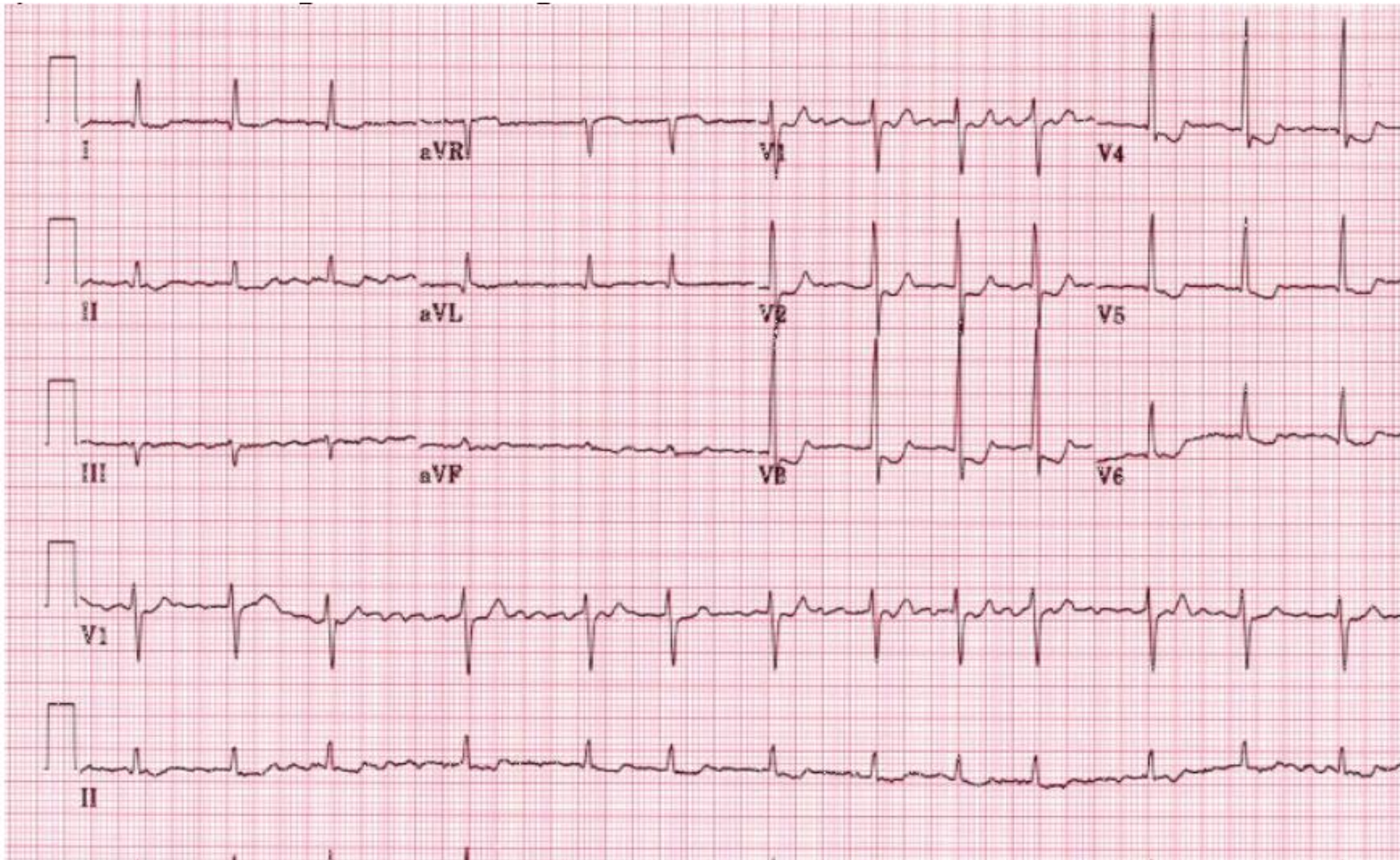
CONDUCTION CARDIAQUE, PRINCIPES DE L'ECG



ECG NORMAL



FIBRILLATION ATRIALE



PRÉVALENCE DE LA FA

- 0.9% de la population générale (Go AS, JAMA 2001)
- Prévalence augmente avec âge: 10% à 80 ans
 - Age médian 75 ans
 - Incidence: 0,1 % / an <40 ans ➔ 1,5%/ an chez femmes >80 ans et 2% chez hommes

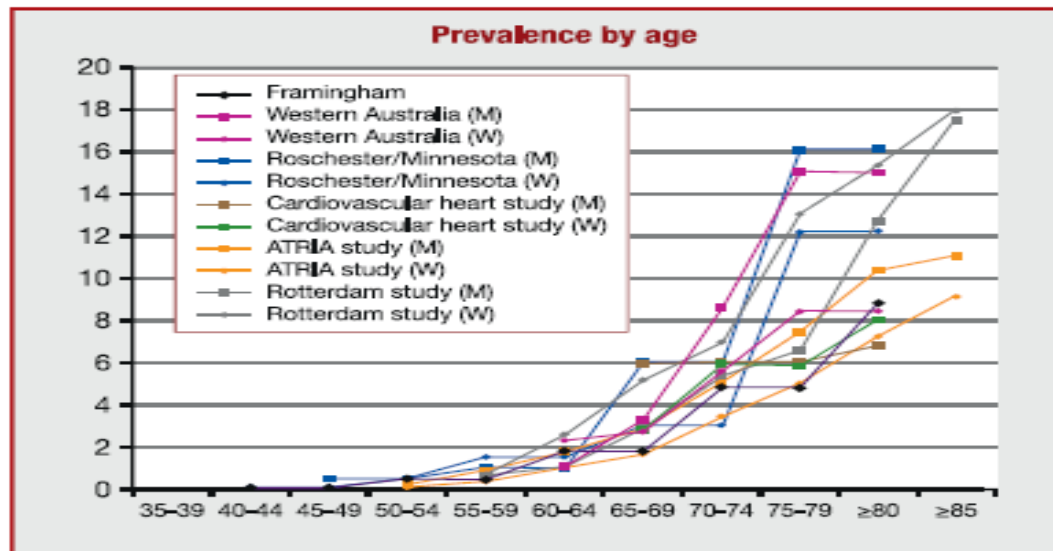
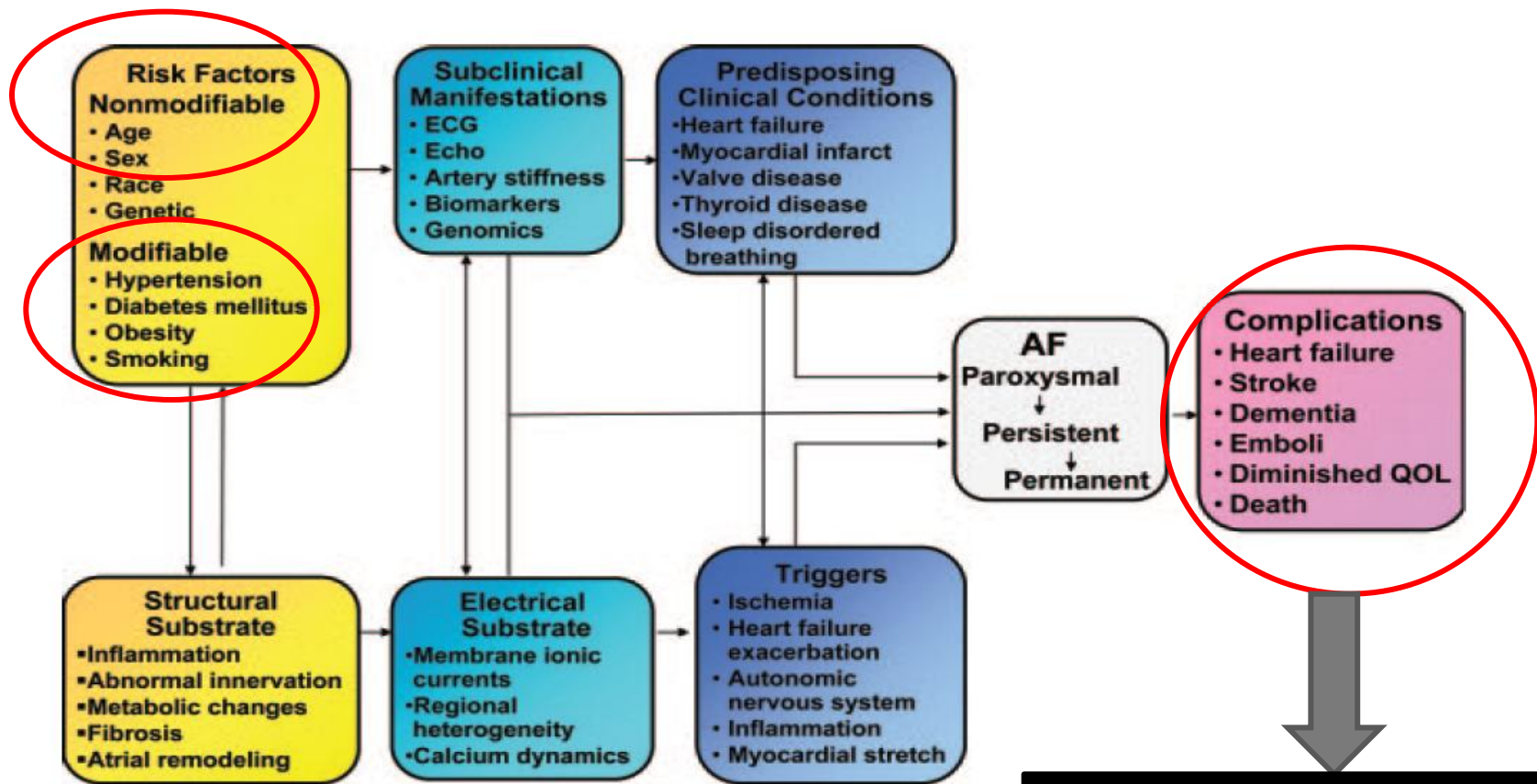


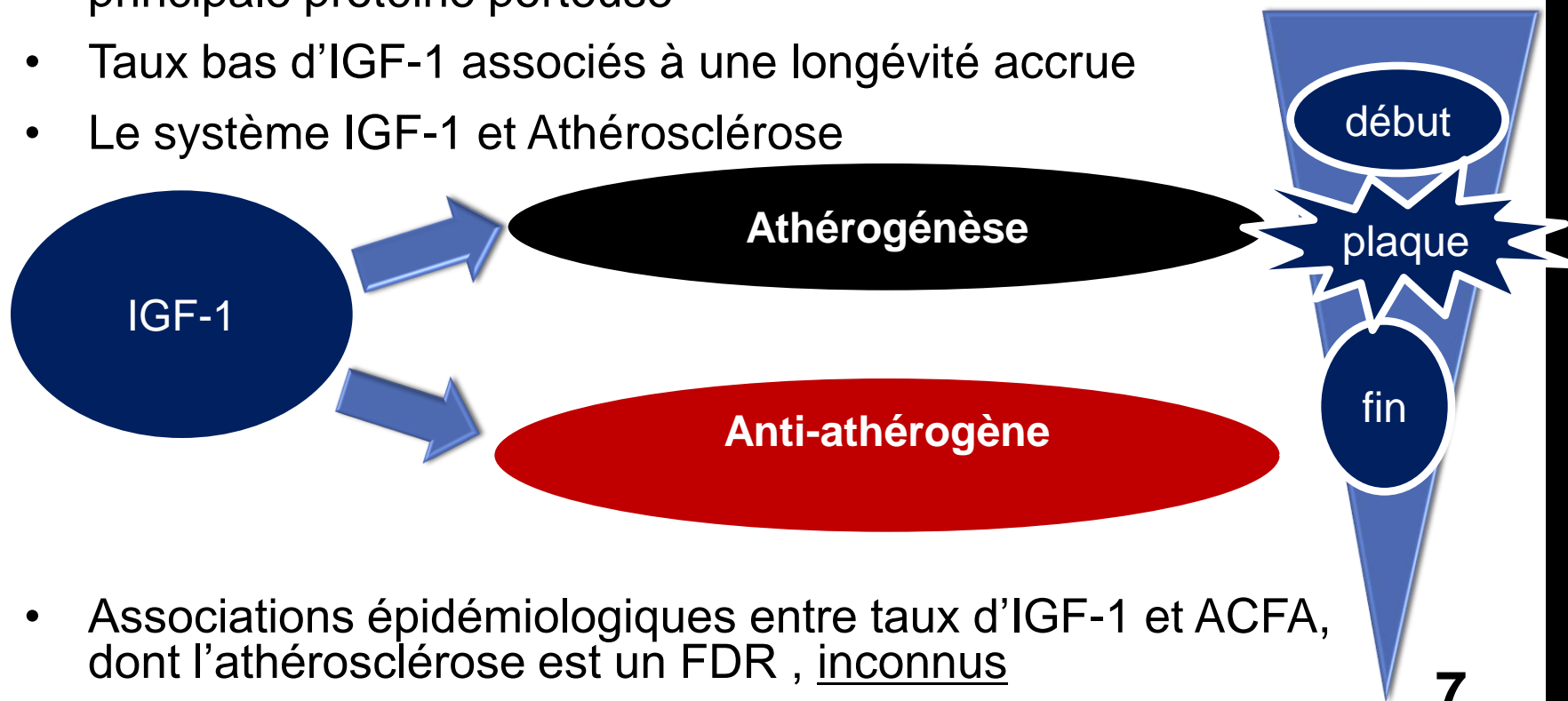
Figure 1. Prevalence of atrial fibrillation according to age in different studies. M: men; W: women.

CAUSES ET CONSÉQUENCES



CONTEXTE

- IGF-1: effecteur de l'hormone de croissance; IGFBP-3: principale protéine porteuse
- Taux bas d'IGF-1 associés à une longévité accrue
- Le système IGF-1 et Athérosclérose




- Associations épidémiologiques entre taux d'IGF-1 et ACFA, dont l'athérosclérose est un FDR , inconnus

OBJECTIF

Evaluer la relation entre les taux sériques d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et l'existence d'une ACFA (paroxystique ou permanente) dans une cohorte de sujets âgés.

MÉTHODES

- Inclusion de sujets consécutifs bénéficiant d'une évaluation gériatrique complète en hôpital de jour dans le cadre d'un « consultation mémoire ».
- ACFA: à l'ECG ou ATCD d'ACFA (prise de traitement ou « self report »)
- 719 sujets âgés (91 ACFA)

- 
- Dosage concentrations sériques d' IGF-1, IGFBP-3 (ELISA)
 - Critères d'évaluation:
 - Comparaison des 2 groupes: ACFA ou non
 - Analyse multivariée: déterminants indépendants FA

General characteristics, M (SD)	Atrial Fibrillation		p*
	No	Yes	
	N=628	N=91	
Age (years)	77.8 (6.9)	81.0 (6.0)	<.00001
Male, % (N)	29.9 (184)	49.5 (45)	<.00001
BMI	24.9 (4.3)	25.2 (3.8)	0.45
Systolic blood pressure (mmHg)	141.5 (20.9)	140.6 (21.1)	0.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.4 (11.1)	76.6 (12.9)	0.83
Heart beat rate (per mn)	72.2 (12.4)	73.9 (13.3)	0.04
Presence of APOE ₄ allele, % (n)	35.4 (189)	34.6 (28)	0.56
Mini Mental State Examination score (/30)	25.6 (4.5)	25.6 (4.9)	0.25
Activity Daily Living (/6)	5.85 (0.54)	5.84 (0.40)	0.76
Instrumental Activity of Daily Living (/14)	12.7 (2.4)	12.2 (2.8)	0.89
Albumin (g/L)	40.3 (2.9)	40.3 (3.8)	0.59
Pre Albumin (g/L)	0.27 (0.14)	0.26 (0.05)	0.24
Glycemia (mmol/L)	5.48 (1.42)	5.67 (1.75)	0.62
C-reactive protein (mmol/L)	3.15 (7.61)	3.99 (8.29)	0.56

Comorbidities, % (N)	Atrial Fibrillation		p*
	No	Yes	
	N=628	N=91	
Hypertension	81.5 (509)	91.2 (83)	0.07
Dyslipidemia	42.2 (264)	44.0 (40)	0.65
Diabetes	10.4 (65)	15.4 (14)	0.55
Chronic heart failure	3.0 (19)	13.2 (12)	0.006
Coronary heart disease	11.2 (70)	20.9 (19)	0.1
Stroke or TIA	2.7 (17)	14.3 (13)	<0.0001

* Logistic model adjusted for age and sex

Table 3. IGF-1 and IGFBP-3 serum level according to Atrial Fibrillation status

Serum level, M (SD)	Atrial Fibrillation		p*
	No	Yes	
	N=628	N=91	
IGF-1 (ng/ml)	157.9 (80.0)	133.8 (66.6)	0.02
IGFBP-3 (ng/ml)	4151 (1583)	3653 (1393)	0.03

M (SD), Mean (Standard Deviation)

* Logistic model adjusted for age and sex

Analyse multivariée. Déterminants de la FA

Characteristics	IGF-I		IGFBP-3	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age	1.06 (1.02-1.11)	0.003	1.06 (1.02-1.10)	0.002
Male	2.88 (1.75-4.79)	<.0001	2.18 (1.28 -3.72)	0.0002
Beta blockers	1.83 (1.03-3.21)	0.04	1.63 (0.92-2.86)	0.09
Heart beat*	1.02 (1.00-1.04)	0.02	1.02 (1.00-1.04)	0.03
hypertension	1.71 (0.80-4.14)	0.19	1.80 (0.84-4.36)	0.16
Stroke or TIA	6.69 (2.76-16.15)	<.0001	6.15 (2.58-14.54)	<.0001
Chronic heart failure	1.88 (0.73-4.60)	0.18	2.12 (0.83-5.15)	0.10
IGF-I [‡]	0.67 (0.50-0.88)	0.006	-	-
IGFBP-3 [‡]	-	-	0.73 (0.56-0.95)	0.02

DISCUSSION

IGF-1/IGFBP3 bas  **facteur indépendant de l'ACFA**

- **Indépendant des maladies cardiovasculaires! alors que la majorité des études établissent un lien en taux bas d'IGF-1 et mortalité cardiovasculaire (*Friedrich N, 2009*), AVC (*Jull A, 2002*), diabète et infarctus du myocarde (*Vessen N, 2001*)**
- **Toutefois ceci n'exclut pas un lien entre IGF-1 et athérosclérose**

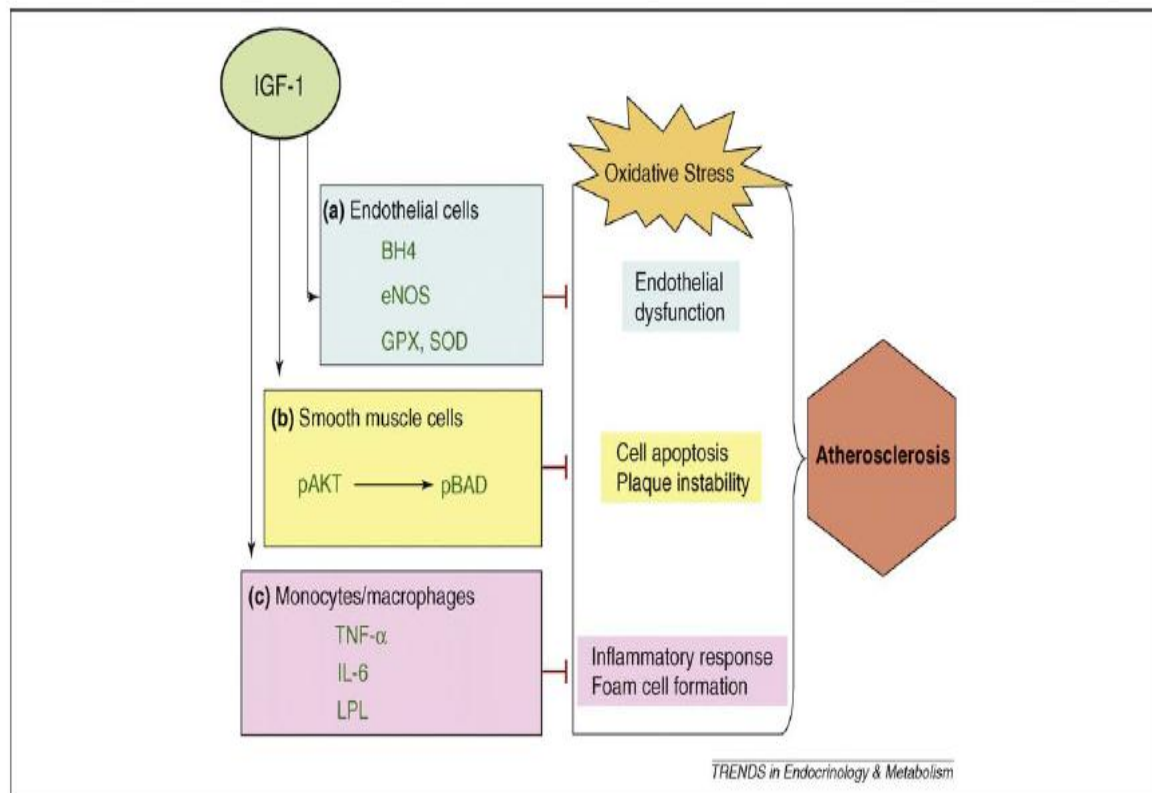
MÉCANISMES EXPLICATIFS POTENTIELS (1)

Lutte contre l'athérosclérose, le stress oxydatif et l'inflammation, impliqués dans la physiopathologie de la FA et épidémiologiquement liés (*Aviles R, Circulation 2003*)

Augmentation
production NO
et SOD

Lutte contre
apoptose

Limitation
production
cytokines pro-
inflammatoires



MÉCANISMES EXPLICATIFS POTENTIELS (2)

- Taux IGF-1 bas associés à une hypertrophie ventriculaire gauche, fdr de FA (*Vaziri SM, Circulation 1994*) mais controversé

A promoter polymorphism of the insulin-like growth factor-I gene is associated with left ventricular hypertrophy

G S Bleumink, A F C Schut, M C J M Sturkenboom, J A M J L Janssen, J C M Witteman, C M van Duijn, A Hofman, B H Ch Stricker

.....
Heart 2005;91:239-240. doi: 10.1136/hrt.2003.019778

MÉCANISMES EXPLICATIFS POTENTIELS (3)

IGF-1: Action directe sur les cardiomyocytes, anti-apoptotique (*Lausten PG, Mol Cell Biol 2007*)

Lutte mort cellulaire engendrée par IDM chez l'animal après injection intra-coronaire, favorise le remodelage et la fonction ventriculaire.

Potent Long-Term Cardioprotective Effects of Single Low-Dose Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment Postmyocardial Infarction

John F. O'Sullivan, MD; Anne-Laure Leblond, PhD; Geraldine Kelly, BSc;
Arun H.S. Kumar, DVM, PhD; Pat Metharom, PhD; Chirlei K. Büneker, PhD;
Niki Alizadeh-Vikali, MSc, BHSc; Ivalina Hristova, BS; Brian G. Hynes, MD;
Rosemary O'Connor, PhD; Noel M. Caplice, MD, PhD

MÉCANISMES EXPLICATIFS POTENTIELS (4)

- **Lutte contre l'amyloïdogénèse atriale (fdr de FA (*Chinetti C, 2010*)?)**
 - Lutte contre amyloïdogénèse cérébrale
- **Effect anti arythmogène autre de IGF-1 ?**
 - Association négative entre concentration sérique IGF-1 and longueur du QTc déjà décrite (*Ittermann T, 2011*).

DISCUSSION (2)

- **Limites**
 - Etude transversale: cause ou conséquence
 - Pas d'échographie cardiaque
 - Modalité de définition de l'ACFA
- **Points forts**
 - Taille de la cohorte
 - Ajustement sur de nombreux facteurs
 - Bonne comparabilité des groupes dans le domaine nutritionnel.

CONCLUSION

IGF-1 bas  facteur indépendant de l'ACFA

Perspectives: suivi longitudinal de la cohorte

IGF-1 bas  Prédictif de passage en FA

Option thérapeutique?