

Cardioprotection à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde : conditionnement ischémique, conditionnement pharmacologique et hypothermie

Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction: Ischemic Conditioning, Pharmacological Conditioning and Therapeutic Hypothermia

M. Cour · L. Argaud

Reçu le 30 septembre 2015 ; accepté le 22 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'infarctus du myocarde (IDM) demeure la première cause de mortalité dans le monde, alors même que le développement des procédures de revascularisation coronaire a considérablement réduit sa mortalité précoce. Les conséquences de l'IDM en termes de morbidité sont directement liées à la taille de l'infarctus, qui est certes due à la durée de l'occlusion coronaire mais aussi, paradoxalement, à l'importance des lésions de reperfusion. Des interventions adjuvantes de la revascularisation coronaire, telles que le conditionnement ischémique, le conditionnement pharmacologique ou encore l'hypothermie thérapeutique, pourraient limiter ces lésions de reperfusion chez l'Homme. Les premières études cliniques offrent de réelles perspectives d'amélioration de la prise en charge des patients à la phase aiguë d'un IDM.

Mots clés Infarctus du myocarde · Cardioprotection · Conditionnement ischémique · Conditionnement pharmacologique · Hypothermie thérapeutique · Arrêt cardiaque

Abstract Acute myocardial infarction remains the leading cause for death and disability worldwide, whereas current reperfusion therapies of jeopardized myocardium are very effective to limit short-term mortality. Clinical adverse clinical events are substantially determined by infarct size, which depends not only on the duration of ischemia but also, paradoxically, on the severity of reperfusion injury. Besides coro-

nary revascularization, adjuvant therapies such as ischemic conditioning, pharmacological conditioning, and mild therapeutic hypothermia could prevent reperfusion injury in humans. The first clinical studies open up real perspectives for improving management of acute myocardial infarction.

Keywords Acute myocardial infarction · Ischemic conditioning · Pharmacological conditioning · Therapeutic hypothermia · Cardiac arrest

Introduction

L'infarctus du myocarde (IDM) reste la principale cause de mortalité dans le monde [1]. Son évolution, largement corrélée à la taille de la zone infarctée, peut être compliquée par une mort subite, mais surtout par une insuffisance cardiaque, souvent à l'origine d'hospitalisations répétées et de procédures coûteuses.

En 1972, Ginks et al. ont publié les résultats d'une étude expérimentale établissant, pour la première fois, que la revascularisation coronaire limitait l'extension de la taille d'infarctus [2]. Quarante ans plus tard, l'angioplastie coronaire (à défaut la thrombolyse) est de loin l'intervention thérapeutique la plus efficace pour limiter la taille de l'infarctus chez l'Homme [3]. L'utilisation de traitements adjuvants, tels que les antiagrégants plaquettaires, la thromboaspiration coronaire et l'utilisation de certains vasodilatateurs permettent d'optimiser la qualité de la reperfusion [3]. Néanmoins, compte tenu de la mortalité résiduelle observée dans cette pathologie (environ 10 % à un an), de nouvelles approches thérapeutiques apparaissent nécessaires pour limiter la taille de l'IDM, préserver la fraction d'éjection du ventricule gauche et in fine améliorer la survie [4].

M. Cour · L. Argaud (✉)
Service de réanimation médicale,
groupe hospitalier Édouard-Herriot,
5, place d'Arsonval, F-69437 Lyon cedex 03, France
e-mail : laurent.argaud@chu-lyon.fr

Inserm U1060 — CarMeN — Équipe 5 « Cardioprotection »,
8, avenue Rockefeller, F-69373 Lyon cedex 08, France

Bien qu'indispensable dans la prise en charge de l'IDM, la désocclusion coronaire est, paradoxalement, à l'origine de lésions dites de reperfusion (ou *reperfusion injury*) [5,6]. La possibilité de protéger le myocarde à l'aide de brèves séquences d'ischémie–reperfusion (I/R), réalisées expérimentalement avant une occlusion coronaire (préconditionnement ischémique [PreCI]), est connue depuis les années 1980 [7]. Cependant, la preuve de l'existence des lésions de reperfusion a été apportée en appliquant des I/R brèves lors de la désocclusion coronaire (postconditionnement ischémique [PostCI]), intervention capable de réduire de moitié la taille de l'IDM [7]. Une intense recherche expérimentale a permis d'identifier des voies de signalisations cellulaires impliquées dans cette cardioprotection et de reproduire pharmacologiquement les effets protecteurs. Les premières études chez l'Homme montrent qu'il est probable-

ment possible de transférer ces concepts expérimentaux en clinique.

Cet article de mise au point centrera son propos sur les données précliniques du conditionnement ischémique et pharmacologique et leurs perspectives de translation chez l'Homme. Il abordera également les perspectives d'utilisation de l'hypothermie thérapeutique dans la prise en charge des lésions de reperfusion.

Lésions d'ischémie–reperfusion

Jusqu'à récemment, la reperfusion n'était envisagée que comme un phénomène bénéfique capable de « sauver » le myocarde ischémié et ainsi de stabiliser la taille de l'infarctus à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie (Fig. 1).

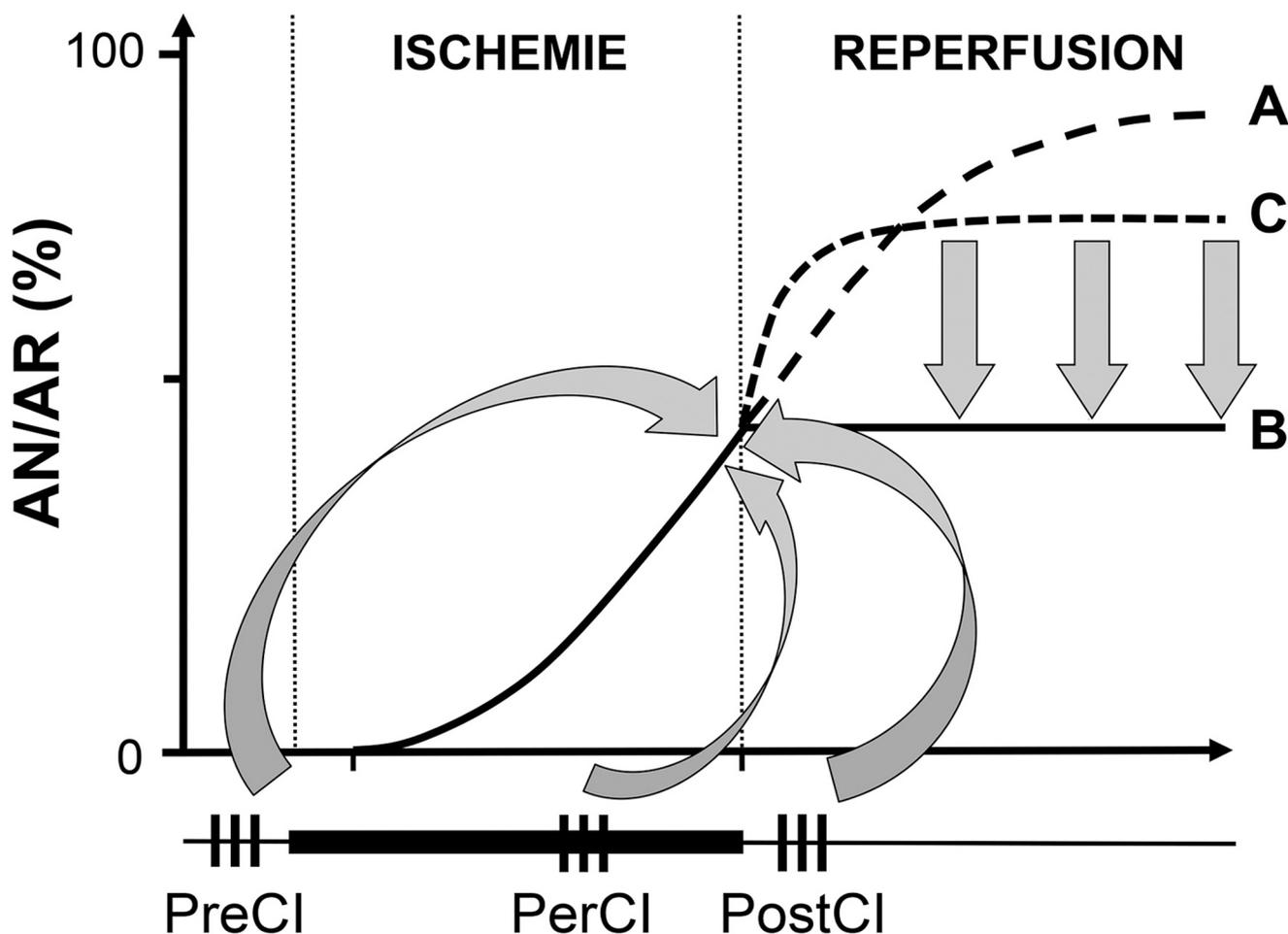


Fig. 1 Lésions de reperfusion. En l'absence de reperfusion, l'aire nécrosée (AN) est maximale (A) occupant la majorité de l'aire à risque (AR). On pourrait penser que les lésions myocardiques sont stoppées par la revascularisation coronaire à un niveau défini par la fin de l'ischémie (B). La réalité est que la reperfusion est, par elle-même, source de lésions irréversibles, pouvant représenter jusqu'à 50 % de la taille finale de l'infarctus (C). Des interventions comme le preconditionnement ischémique (PreCI), le perconditionnement ischémique (PerCI) ou le postconditionnement ischémique (PostCI) qui consistent à appliquer de brèves séquences d'ischémie–reperfusion, respectivement avant, pendant ou après l'ischémie, sont à même de limiter ces lésions de reperfusion

On sait maintenant que la reperfusion est, par elle-même, à l'origine d'une extension des lésions cellulaires [5,6].

Déterminants de la taille de l'infarctus

Chez l'animal, comme chez l'Homme, plusieurs facteurs déterminent l'importance des lésions cellulaires et donc de la taille de l'infarctus :

- la **taille de l'aire à risque**, qui correspond au territoire myocardique normalement vascularisé par l'artère coronaire occluse, est un déterminant majeur de l'étendue des lésions. Expérimentalement, l'aire à risque est facile à déterminer à l'aide de colorants ou de traceurs radioactifs. Chez l'Homme, l'IRM cardiaque permet désormais d'approcher de manière précise l'aire à risque [8] ;
- la **durée de l'occlusion coronaire** est également un déterminant majeur de la taille d'IDM. Il est bien établi qu'une occlusion coronaire, même complète, n'entraîne des lésions irréversibles qu'après une certaine durée d'ischémie, variable en fonction des espèces animales étudiées (de l'ordre de 30 minutes chez l'Homme) ;
- l'importance du **débit collatéral** est un autre élément important capable d'influencer la taille de l'IDM. Défini comme le débit sanguin qui persiste dans la zone myocardique ischémique après l'occlusion coronaire, ce paramètre est très variable d'une espèce animale à l'autre. Chez l'Homme, il existe également une grande variabilité interindividuelle. Le débit collatéral est inversement proportionnel à la taille d'IDM. La coronarographie permet d'identifier les patients ayant une collatéralité importante ;
- la **température** est également un déterminant de la taille de l'IDM à considérer. Expérimentalement, il a été montré par exemple que, pour une durée d'occlusion déterminée, chaque diminution de la température de 1 °C s'accompagne d'une diminution d'environ 10 % de la taille de l'IDM [9].

Tous ces éléments doivent donc être pris en compte lors de l'élaboration et de l'interprétation des essais cliniques, dans la mesure où ils ont une influence potentiellement majeure sur la taille finale de l'IDM.

Cinétique d'apparition des lésions

Au-delà d'une durée « seuil » d'occlusion coronaire se développe un IDM au sein de l'aire à risque. La progression de l'IDM suit une cinétique de type sigmoïde en fonction de la durée d'occlusion coronaire (Fig. 1). En l'absence de reperfusion coronaire, la zone infarctée occupe au moins 60 à 80 % de l'aire à risque en quelques heures, en fonction de la circulation collatérale et des autres déterminants de la taille de l'IDM.

Lésion de reperfusion

Seule la reperfusion permet d'épargner du myocarde soumis à une ischémie prolongée. Cependant, de nombreux travaux expérimentaux, puis cliniques, ont soulevé la question d'un effet néfaste de la reperfusion sur le myocarde ischémique connu sous le terme de *reperfusion injury* [5,6]. En effet, au moins quatre types d'événements liés à la reperfusion peuvent avoir des conséquences défavorables sur le myocarde [6] :

- **arythmies de reperfusion**, plus ou moins sévères, d'apparition précoce (le plus souvent dans les 30 secondes qui suivent le début de la reperfusion), allant de simples salves d'extrasystoles à une fibrillation ventriculaire irréversible ;
- **dysfonctions endothéliales** responsables du phénomène de *no reflow*, défini comme l'absence de rétablissement immédiat de la perfusion coronaire au sein d'un territoire myocardique préalablement ischémique, alors même que l'artère coronaire est ouverte ;
- **sidération myocardique ou *stunning*** correspondant à une anomalie contractile du myocarde dans un territoire reperfusé. Cette dysfonction segmentaire est habituellement réversible, avec un délai de quelques heures à quelques jours ;
- **nécrose de reperfusion** consécutive à la surcharge calcique et à la toxicité des radicaux libres de l'oxygène (ROS). La reperfusion réintroduit brutalement de l'oxygène dans des cellules qui en étaient privées. La chaîne respiratoire mitochondriale, fonctionnellement endommagée par l'ischémie, ne peut utiliser cet excès d'oxygène et de substrat : au lieu de synthétiser de l'ATP, la mitochondrie produit des ROS. Par ailleurs, la réactivation des pompes ioniques ATP-dépendantes corrige très rapidement l'acidose intracellulaire, mais au prix d'une surcharge sodique, puis calcique. Ces événements (surcharge calcique, ROS, correction du pH) favorisent l'ouverture d'un mégacanal localisé dans la membrane interne de la mitochondrie, appelé pore de transition de perméabilité mitochondrial (mPTP), avec des conséquences très défavorables pour la cellule [7,10]. En effet, son ouverture induit la perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane interne de la mitochondrie, avec un gonflement de la matrice, un effondrement des capacités de phosphorylation oxydative (production d'ATP) et la libération de facteurs proapoptotiques comme le cytochrome C [7,10].

La découverte des lésions de reperfusion a stimulé la recherche expérimentale, afin d'en comprendre les mécanismes cellulaires et subcellulaires, mais surtout dans l'espoir d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Signalisation de la cardioprotection

Concept du préconditionnement ischémique

Le PreCI, consistant en la réalisation de brèves séquences d'I/R (par occlusions/désocclusions coronaires) avant une occlusion coronaire infarctoïde (suivie d'une revascularisation), a été décrit pour la première fois par Murry et al. en 1986 [11]. Ces auteurs avaient déjà constaté que quatre occlusions coronaires de dix minutes chacune n'entraînaient aucune mort cellulaire, alors qu'une ischémie de 40 minutes entraînait une nécrose étendue [12]. Ils ont ensuite mis en évidence, *in vivo* chez le chien, qu'un myocarde exposé à un PreCI était plus tolérant à une I/R prolongée [11]. Le PreCI, capable de réduire d'environ 75 % la taille finale de l'IDM, demeure encore aujourd'hui le plus puissant mécanisme cardioprotecteur connu [13]. Ce concept expérimental a été largement vérifié chez toutes les espèces de laboratoire (chien, porc, lapin, rat, souris, etc.), et même chez l'Homme [13]. De manière intéressante pour le réanimateur, le PreCI est relativement ubiquitaire et s'applique également à d'autres organes, comme le cerveau, le rein, le foie ou encore l'endothélium vasculaire [13].

Contrairement à beaucoup d'interventions dont l'efficacité observée chez l'animal n'est plus retrouvée une fois appliquée à l'Homme, le PreCI peut s'avérer efficace dans différentes situations d'I/R rencontrées en pratique clinique (épreuve d'effort, angioplastie, chirurgie cardiaque). Dans l'IDM, une observation importante a été rapportée par Kloner et al. : les patients avec angine de poitrine avant un IDM présentaient une moindre libération de créatine kinase et une plus faible mortalité [14]. Ces auteurs ont émis l'hypothèse vraisemblable que l'angor pouvait agir comme un stimulus préconditionnant. Plus tard, il a été mis en évidence que des inflations itératives du ballonnet au cours d'une angioplastie programmée s'accompagnaient d'une diminution de l'intensité de la douleur thoracique, du décalage du segment ST et de la libération des marqueurs de nécrose myocardique, apportant une preuve plus directe de l'efficacité du PreCI chez l'Homme [15,16]. Enfin, en chirurgie cardiaque, l'efficacité du PreCI (induit par exemple par clampage/déclampage de l'aorte avant mise en route d'une circulation extracorporelle) a été démontrée par plus de 20 essais cliniques, avec une réduction des arythmies de reperfusion, du recours aux inotropes et même de la durée de séjour en réanimation [17]. Néanmoins, le PreCI n'est pas entré dans la pratique courante des blocs opératoires, probablement en raison du risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez des patients âgés, dont les aortes sont calcifiées et/ou athéromateuses. Bien qu'efficace chez l'Homme, l'intérêt du PreCI reste donc limité compte tenu de son caractère préventif. Il ne peut, par nature, s'appliquer à la phase aiguë de la prise en charge de l'IDM.

Voies de signalisation

Après un quart de siècle de recherche expérimentale consacrée à la connaissance des déterminants et des mécanismes d'action du PreCI, ceux-ci restent incomplètement connus [13]. Il reste cependant admis que le scénario des mécanismes de tolérance du myocarde à l'ischémie par le PreCI mette en jeu trois types d'acteurs (Fig. 2) [13] :

- un ou plusieurs *triggers*, encore appelés initiateurs ou déclencheurs. Il s'agit pour la plupart de substances autacoïdes (ou substances endogènes ayant des effets paracrines), libérées au cours de l'I/R « préconditionnante », dont il a été montré qu'elles avaient toutes un effet cardioprotecteur par l'intermédiaire de l'activation de récepteurs membranaires couplés à des protéines G. On peut citer l'adénosine, la bradykinine ou les opioïdes ;
- des médiateurs, véritables « transporteurs » du signal membranaire de cardioprotection dans le milieu intracellulaire. La médiation est assurée par l'activation de protéines kinases, dont certaines isoformes de la protéine kinase C. On admet également un rôle important de deux voies de signalisation cellulaire : la voie RISK (*reperfusion injury salvage kinase*) et la voie SAFE (*survivor activating factor enhancement*) [6,7,13]. Les ROS sont également suspects d'avoir un rôle dans la médiation du signal ;
- des effecteurs, derniers maillons de la chaîne, et donc dernières cibles pharmacologiques de cardioprotection. Le mPTP est sans aucun doute le candidat le plus sérieux au rôle d'effecteur du PreCI, en particulier parce que l'utilisation *in vivo* d'un inhibiteur pharmacologique (ciclosporine A [CsA]) reproduit intégralement le bénéfice du PreCI en termes de protection cellulaire, mais aussi de préservation morphologique et fonctionnelle des mitochondries [10,13].

Conditionnement ischémique à distance

L'accès direct à la vascularisation coronaire est une des limites d'utilisation du PreCI en clinique. Il y a plus de 20 ans, Przyklenk et al. ont montré la possibilité de conditionner le myocarde à distance (*remote conditioning*) [18]. Ces auteurs avaient observé chez l'animal que des brèves occlusions vasculaires dans un territoire coronaire, réalisées avant une occlusion prolongée dans un autre territoire, limitaient la taille de l'IDM [18]. Bien que beaucoup de scepticisme ait accompagné ce travail princeps, la réalité du conditionnement à distance a été par la suite vérifiée dans de nombreux modèles expérimentaux [19]. Il est désormais établi qu'il est possible de protéger le cœur en appliquant le stimulus préconditionnant à d'autres organes (rein, intestin, etc.). À noter

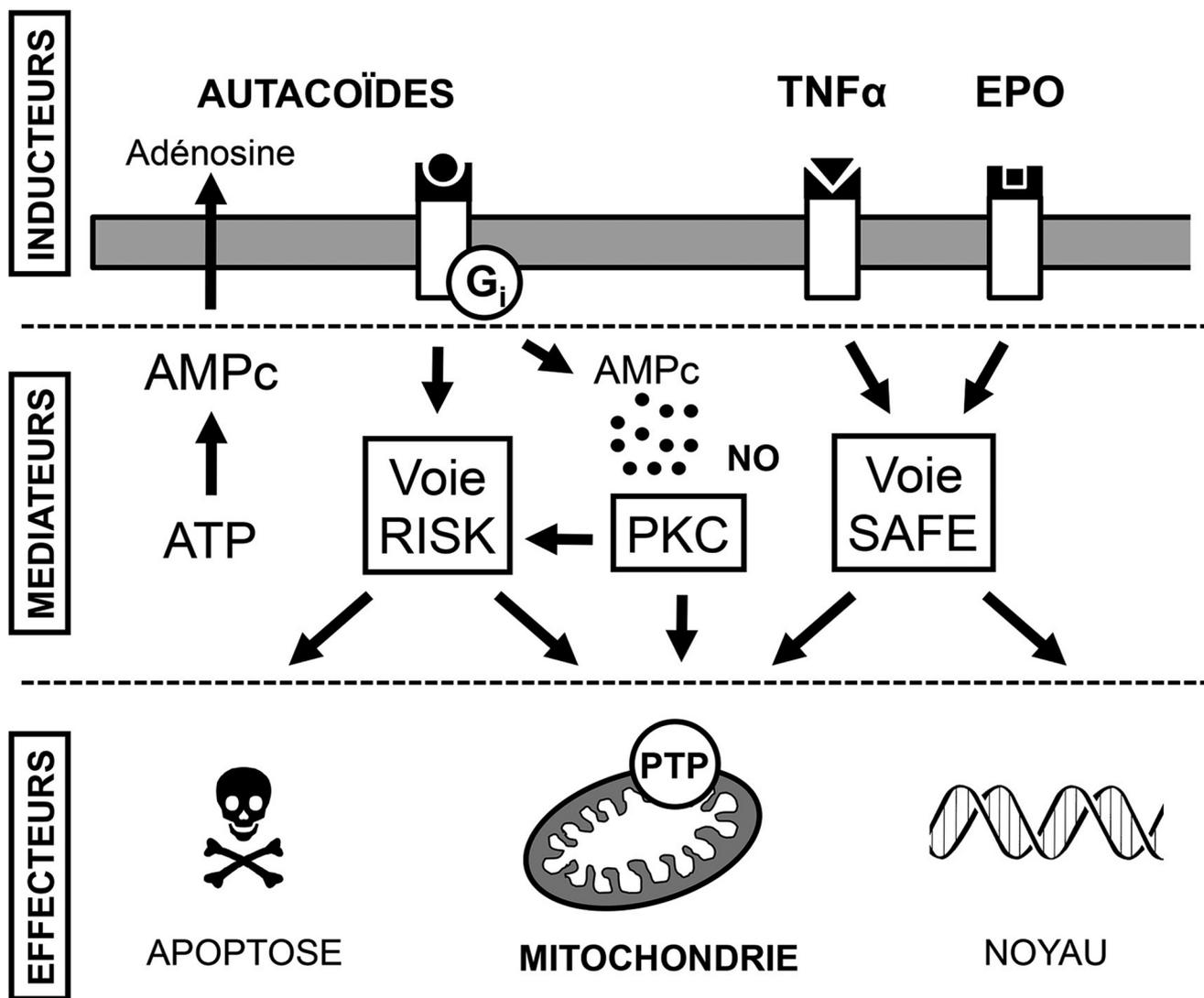


Fig. 2 Voies de signalisations cellulaires activées par le conditionnement ischémique. Le conditionnement ischémique stimule la production d'autacoïdes comme l'adénosine. En se fixant à leur récepteur membranaire couplé à une protéine G (G_i), ils activent un signal cytoprotecteur qui est véhiculé essentiellement par la voie RISK (*reperfusion injury salvage kinase*). La voie SAFE (*survivor activating factor enhancement*) activée par l'érythropoïétine (EPO) et le $TNF\alpha$ (*tumor necrosis factor α*), de même que certaines isoformes de la protéine-kinase C (PKC) et probablement les radicaux libres de l'oxygène (NO), interviennent également dans la médiation du signal cardioprotecteur. Ces différentes voies concourent à inhiber le pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondrial, probable effecteur final de la protection cellulaire. ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique

que cette cardioprotection peut être également réalisée de manière non invasive à l'aide d'un simple brassard à tension artérielle gonflé autour d'un segment de membre [19]. Les mécanismes cellulaires impliqués semblent très proches de ceux décrits dans le PreCI classique. Néanmoins, il est assez probable que la signalisation fasse également intervenir une médiation nerveuse et/ou humorale [19].

Si les applications cliniques du PreCI à distance sont restées limitées, le concept a quant à lui ouvert un champ d'investigations plus large : celui du perconditionnement ischémique (PerCI) à distance ou *remote preconditioning*.

Ainsi, en 2007, Schmidt et al. ont montré, chez l'animal, que l'application pendant l'occlusion coronaire de quatre cycles de cinq minutes d'I/R au niveau du membre inférieur limitait significativement la nécrose myocardique tout en préservant la fonction ventriculaire gauche [20]. Seulement trois ans plus tard, une équipe danoise a testé, dans une étude clinique « preuve de concept », l'efficacité du PerCI dans l'IDM chez l'Homme [21]. Le PerCI à distance était induit, pendant le transport des patients vers une salle de coronarographie, à l'aide d'un brassard à tension gonflé à 200 mmHg pendant cinq minutes à quatre reprises [21]. Bien que le

critère de jugement principal n'ait pu être analysé que chez 142 des 333 patients inclus, l'analyse perprotocole montrait une diminution significative de la taille d'IDM. L'effet était d'autant plus important que l'IDM concernait le territoire antérieur et que l'occlusion coronaire était complète. Plusieurs autres études ont montré un effet protecteur de cette intervention à la phase aiguë de l'IDM avec soit une diminution significative de la troponine, soit une préservation de la fonction ventriculaire gauche [22–24]. Il faudra néanmoins attendre les résultats de l'essai danois CONDI-2 (ClinicalTrials : NCT0187414) qui prévoit d'inclure 4 000 patients d'ici à 2017, pour déterminer si le PerCI à distance est à même de prévenir les événements cliniques.

Postconditionnement ischémique

En 2003, Zhao et al. ont eu l'idée de réaliser de brefs épisodes d'I/R chez le chien, non pas avant, mais juste après une ischémie coronaire prolongée [25]. De façon surprenante, ils ont montré que cette intervention réduisait la taille d'IDM de manière comparable à celle du PreCI. Ils ont dénommé cette intervention PostCI ou *postconditioning*. Par la suite, le concept de PostCI a été confirmé dans de nombreux modèles d'I/R et chez plusieurs espèces animales, y compris l'Homme [7].

Les mécanismes de protection sont moins bien connus que ceux du PreCI. À la différence du PreCI, le PostCI ne cible (par définition) que des événements survenant à la reperfusion. Néanmoins, il est assez probable que les PreCI et PostCI ne soient que deux modalités du même phénomène cytoprotecteur, ce qui implique des voies de signalisations très proches (Fig. 2). Le rôle des autacoïdes et des voies de médiations cellulaires (RISK, SAFE) a également été démontré dans le PostCI [7,26]. D'autres substances endogènes, comme les peptides natriurétiques (ANP, BNP), les facteurs de croissance (*insulin growth factor*, *transforming growth factor 1 β*), l'érythropoïétine et le TNF α (*tumor necrosis factor α*), pourraient également jouer un rôle d'inducteur de la protection [26].

L'intérêt clinique évident du PostCI est d'offrir une fenêtre de cardioprotection tardive au moment de la reperfusion coronaire. Staat et al. ont testé le PostCI, dans une étude contrôlée « preuve de concept », chez 30 patients hospitalisés à la phase aiguë d'un IDM [27]. Le PostCI consistait à réocclure de manière itérative (quatre occlusions d'une minute) l'artère coronaire coupable à l'aide d'un ballonnet d'angioplastie, juste après une revascularisation par *direct stenting*. Le PostCI était associé à une diminution significative du relargage de créatine-kinase (–36 %), alors même que l'aire à risque (estimée par ventriculographie) était identique dans les deux groupes [27]. L'effet bénéfique à long terme de l'intervention a été confirmé par une étude ultérieure, avec

en plus de la diminution de la taille d'IDM, une amélioration significative de la fonction systolique ventriculaire gauche [28]. Depuis, plusieurs études randomisées ont été réalisées, dont la méta-analyse récente confirme le bénéfice clinique du PostCI [29]. La prochaine étape sera d'objectiver ces résultats dans la « vraie vie » sur des effectifs plus importants et des populations moins sélectionnées, mais surtout de montrer le bénéfice sur les événements cardiovasculaires et la mortalité. Néanmoins, même en cas de résultats positifs de ces essais, l'utilisation clinique du PostCI se heurte à au moins deux limites : il ne s'applique pas aux nombreux patients encore traités par thrombolyse, et il est incompatible avec les techniques de thromboaspiration, qui tendent à se généraliser. Pour ces raisons, il semble nécessaire de proposer des alternatives pharmacologiques aux conditionnements ischémiques.

Conditionnement pharmacologique par la ciclosporine A

La CsA, indépendamment de ses effets immunosuppresseurs bien connus, est l'inhibiteur de référence du mPTP, via sa fixation sur une protéine de régulation du pore, la cyclophiline D [7,10]. Hausenloy et al. ont montré que l'inhibition pharmacologique du mPTP par la CsA, au moment de la désocclusion coronaire, réduisait la taille d'IDM dans un modèle d'ischémie régionale sur cœur isolé-perfusé [30]. Notre équipe a étendu cette démonstration in vivo, en montrant une réduction de la taille d'IDM par la CsA identique à celle obtenue avec le PostCI, avec les mêmes phénotypes mitochondriaux d'inhibition du mPTP [31,32]. Ces travaux sont à l'origine des premières utilisations en clinique de la CsA à visée cardioprotectrice. En 2008, Piot et al. ont montré dans une étude de phase II (58 patients) que la CsA, administrée par voie intraveineuse juste avant la désocclusion coronaire, limitait d'environ 20 % la nécrose myocardique [33]. L'effet de cette réduction de la taille d'infarctus était encore visible six mois après l'IDM et s'accompagnait d'une moindre dilatation du ventricule gauche [34]. Tout récemment, l'essai multicentrique de phase III CIRCUS, ayant inclus près de 1 000 patients, n'a pas confirmé ces résultats. En effet, dans cette étude, la CsA ne limitait pas les événements cliniques après un IDM (décès, aggravation d'une insuffisance cardiaque, réhospitalisation pour insuffisance cardiaque et remodelage ventriculaire défavorable) [35]. Un autre essai clinique de plus petite taille (étude CYCLE), conduit par une équipe italienne, n'apporte pas non plus d'arguments en faveur du bénéfice clinique de la CsA à la phase aiguë de l'IDM [36]. Les résultats négatifs de ces études sont à mettre en balance avec le bénéfice obtenu en chirurgie cardiaque ou dans l'accident vasculaire

cérébral revascularisé [37–39]. Cela justifie la poursuite de la recherche dans le domaine des lésions de reperfusion.

Autres agents pharmacologiques

Depuis la découverte du PreCI puis du PostCI, de nombreux travaux ont été consacrés à la recherche des mécanismes cellulaires et moléculaires de cette protection endogène. Un grand nombre d'agents pharmacologiques, efficaces pour limiter la nécrose myocardique sur des modèles expérimentaux, ont été testés dans des essais cliniques incluant pour certains plusieurs milliers de patients (Tableau 1). La translation à la clinique a été, jusqu'ici, assez décevante dans la mesure où la plupart de ces essais se sont avérés négatifs [40–52]. Actuellement, les deux molécules les plus prometteuses semblent être l'exénatide et le métoprolol.

L'exénatide, analogue du *glucagon-like-peptide 1* (GLP-1), hormone impliquée dans la régulation de la glycémie, est un traitement récent du diabète de type 2. En dehors de ses effets sur le métabolisme glycémique, l'exénatide aurait des propriétés cardioprotectrices, via l'activation des voies de survie cellulaire. Lønborg et al. ont montré dans un essai « preuve de concept » que ce traitement, administré à des patients traités pour un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST évoluant depuis moins de six heures, réduisait de manière significative la taille de l'IDM estimée par IRM [50]. L'effet était d'autant plus marqué que la durée d'occlusion coronaire était courte (< 2 heures).

L'intérêt des bêtabloquants à la phase aiguë de l'IDM a été peu étudié en ce qui concerne leur effet potentiel sur les lésions de reperfusion. La plupart des essais, conduits avant

l'ère de la reperfusion interventionnelle, avaient montré un risque accru de complications avec ce traitement (notamment l'insuffisance cardiaque congestive). Cependant, des études récentes chez le gros animal, montrant une réduction importante de la taille de l'IDM avec le métoprolol, ont suscité un regain d'intérêt pour ce bêtabloquant cardio-sélectif [53]. Ces données expérimentales ont été confirmées par l'essai clinique METOCARD, au cours duquel l'administration intraveineuse de métoprolol avant l'angioplastie coronaire réduisait significativement la taille d'IDM, tout en améliorant la fonction ventriculaire gauche [51].

Hypothermie thérapeutique

Des études expérimentales ont clairement démontré que l'hypothermie thérapeutique limite considérablement la taille d'IDM [9,54]. Chez l'animal, l'induction de l'hypothermie avant ou pendant une occlusion coronaire transitoire permet de prévenir quasi totalement l'apparition des lésions de nécrose myocardique [54]. En revanche, si elle est appliquée immédiatement lors de la reperfusion, son efficacité diminue de manière importante (20 % de réduction de la nécrose seulement) et disparaît même si elle est retardée par rapport au début de la reperfusion [54]. Il est admis que l'effet protecteur de l'hypothermie est essentiellement lié à une inhibition métabolique. Dans le myocarde par exemple, cet effet est associé à une préservation des stocks d'ATP pendant l'ischémie, qui se prolonge lors de la reperfusion [54]. L'hypothermie activerait également les voies de survie cellulaires (RISK), modulerait le stress oxydant et

Tableau 1 Conditionnement pharmacologique : principaux essais cliniques randomisés

Nom de l'essai	Année	Intervention	n	Critère de jugement	Résultats
EMIP-FR 2000 [41]	2000	Trimétazidine	19 725	Mortalité à j30	NS
ESCAMI [42]	2001	Eniporide	2 118	Taille IDM	NS
MAGIC [43]	2002	Magnésium	6 213	Mortalité à j30	NS
CREATE-ECLA [44]	2005	GIK	20 201	Mortalité à j30	NS
AMISTAD-2 [45]	2005	Adénosine	2 118	Mortalité	NS
J-WIND-KTP [46]	2007	Nicorandil	545	Taille IDM	NS
J-WIND-ANP [46]	2007	ANP	569	Taille IDM	-15 %
APEX-MI [47]	2007	Pexelizumab	5 745	Mortalité à j30	NS
FIRE [48]	2009	FX06	234	Taille IDM	NS
HEBE-III [49]	2010	EPO	529	FEVG et taille IDM	NS
Lønborg et al. [50]	2012	Exénatide	105	Taille IDM	-23 %
METOCARD [51]	2013	Métoprolol	220	Taille IDM	-19 %
NIAMI [52]	2014	Nitrite	229	Taille IDM	NS

GIK : *glucose-insuline-potassium* ; ANP : *atrial natriuretic peptide* ; EPO : érythropoïétine ; IDM : infarctus du myocarde ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NS : non significatif.

aurait des effets mitochondriaux protecteurs, tels qu'une inhibition du mPTP [54,55].

Chez l'Homme, plusieurs études ont testé la faisabilité de l'hypothermie thérapeutique à la phase aiguë d'un IDM [56–59]. L'hypothermie était induite par un refroidissement systémique à l'aide de cathéters endovasculaires avec administration de solutés glacés, sans recours à une anesthésie générale [56–59]. Chez le patient conscient, l'inconfort lié aux frissons pouvait être limité par des agents pharmacologiques et l'utilisation de couvertures chauffantes. Contrairement aux données de protection cellulaire dans l'arrêt cardiaque, ces premières études cliniques n'ont pas montré de bénéfice de l'hypothermie pour réduire la taille de l'IDM [56,57]. Cependant, la plupart des patients n'étaient pas hypothermes au moment de la revascularisation coronaire, c'est-à-dire lorsque les lésions de reperfusion sont supposées être accessibles à un traitement. Des analyses post hoc ont suggéré qu'il était nécessaire d'atteindre une température inférieure ou égale à 35 °C au moment de la désocclusion coronaire pour obtenir la cardioprotection. Dans une étude pilote contrôlée ayant inclus 20 patients, Göteborg et al. ont vérifié ce concept, en montrant une réduction significative de 38 % de la taille d'IDM dans le groupe de patients hypothermes [58]. Malheureusement, l'essai clinique multicentrique CHILL-MI (120 patients), conduit par la même équipe, n'a pas confirmé ces résultats préliminaires encourageants [59]. Néanmoins, cette étude a le mérite d'avoir montré qu'il est possible d'obtenir une température cible inférieure à 35 °C en ne retardant en moyenne que d'une dizaine de minutes le début de l'angioplastie [59]. Il semble par ailleurs que le sous-groupe de patients avec un IDM antérieur bénéficierait davantage de cette intervention.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de l'hypothermie dans l'IDM demeure controversée. En effet, le refroidissement à la phase aiguë de l'IDM est difficile à généraliser sans encourir le risque de différer la désocclusion coronaire.

Perspectives thérapeutiques

Au-delà de l'IDM, qui reste le modèle d'étude par excellence des conséquences de l'I/R, nombre de situations physiopathologiques mettent en jeu des mécanismes d'hypoxie-réoxygénation à l'échelon cellulaire. L'ubiquité des mécanismes de protection cellulaire, activés par le conditionnement ischémique, quels que soient l'organe et l'espèce animale étudiés, que l'ischémie soit focale, régionale ou globale, laisse à penser que le champ d'application du conditionnement ischémique demande à être investigué [7]. D'ores et déjà, que ce soit en chirurgie cardiaque, pour conserver les greffons avant transplantation, dans l'accident vasculaire cérébral, dans l'état de choc ou dans l'arrêt cardiaque, pour ne parler que du domaine cardiovasculaire, plusieurs appli-

cations de type conditionnement ischémique ou pharmacologique se sont avérées efficaces pour prévenir la mort cellulaire [7,37–39,60]. Le nombre d'essais cliniques en cours témoigne de l'engouement actuel pour cette thématique, et ce bien au-delà de la phase aiguë de l'IDM.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al (2014) The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation* 129:1493–501
- Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, et al (1972) Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest* 51:2717–23
- Braunwald E (2014) The ten advances that have defined modern cardiology. *Trends Cardiovasc Med* 24:179–83
- Hausenloy DL, Bøtker HE, Condorelli G, et al (2013) Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 98:7–27
- Braunwald E, Kloner RA (1985) Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 76:1713–9
- Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357:1121–35
- Cour M, Gomez L, Newton N, et al (2011) Postconditioning: from the bench to bedside. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 16:117–30
- Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor J, et al (2008) The salvage area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualised by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 51:1581–7
- Chien GL, Wolff RA, Davis RF (1994) "Normothermic range" temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res* 23:1014–7
- Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA (2004) Mitochondrial permeability transition pore: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 61:372–85
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124–36
- Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, et al (1986) Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 215:H1306–H15
- Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83:429–37
- Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al (1995) Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 91:37–45
- Laskey WK (1999) Beneficial impact of preconditioning during PTCA on creatine kinase release. *Circulation* 99:2085–9
- Argaud L, Rioufol G, Lièvre M, et al (2004) Preconditioning during coronary angioplasty: no influence of collateral perfusion on the size of the area at risk. *Eur Heart J* 2:2019–25
- Walsh SR, Tang TY, Kullar P, et al (2008) Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomized clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 34:985–94

18. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al (1993) Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87:893-9
19. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, et al (2015) Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 65:177-95
20. Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, et al (2007) Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1883-H90
21. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al (2010) Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 375:727-34
22. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al (2010) Cardio-protective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *J Am Coll Cardiol Intv* 3:49-55
23. Munk K, Andersen NH, Schmidt MR, et al (2010) Remote ischemic conditioning in patients with angioplasty: impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:656-62
24. Yellon DM, Ackbarkhan AK, Balgobin V, et al (2015) Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 65:2764-5
25. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H579-H88
26. Heusch G (2015) Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post- and remote conditioning. *Circ Res* 116:674-9
27. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al (2005) Postconditioning the human heart. *Circulation* 112:2143-8
28. Thibault H, Piot C, Staat P, et al (2008) Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 117:1037-44
29. Zhou C, Yao Y, Zheng Z et al (2012) Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic post-conditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 33:2070-7
30. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, et al (2002) Inhibiting permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 55:534-43
31. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raïsky O, et al (2005) Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 111:194-7
32. Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D, et al (2005) Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 38:367-74
33. Piot C, Croisille P, Staat P, et al (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 359:473-81
34. Mewton N, Croisille P, Gahide G, et al (2010) Effect of cyclosporine on left ventricular remodelling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55:1200-5
35. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al (2015) Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 373:1021-31
36. Latini R, Limbruno U, La Vecchia L, et al (2014) Abstract 15211: effect of cyclosporine A on infarct size reduction on reperfused acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Circulation* 130:115211
37. Chiari P, Angoulvant D, Mewton N, et al (2014) Cyclosporine protects the heart during aortic valve surgery. *Anesthesiology* 121:232-8
38. Hausenloy DJ, Kunst G, Boston-Griffith E, et al (2014) The effect of cyclosporin-A on peri-operative myocardial injury in adult patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart* 100:544-9
39. Nighoghossian N, Berthezène Y, Mechtouff L, et al (2015) Cyclosporine in acute ischemic stroke. *Neurology* 84:2216-23
40. Kloner RA (2013) Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ Res* 113:451-63
41. The EMIP-FR Group, European Myocardial Infarction Project, Free Radicals (2000) Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J* 21:1537-46
42. Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, et al (2001) The Na(+)/H (+) exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 38:1644-50
43. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators (2002) Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 360:1189-96
44. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, et al (2005) Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 293:437-46
45. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, et al (2006) Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J* 27:2400-5
46. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al (2007) Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 370:1483-93
47. APEX AMI Investigators (2007) Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 297:43-51
48. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, et al (2009) Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the FIRE. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol* 53:720-9
49. Voors AA, Belonje AM, Zijlstra F, et al (2010) A single dose of erythropoietin in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 31:2593-600
50. Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, et al (2012) Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 33:1491-9
51. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al (2013) Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of Metoprolol in Cardioprotection during an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 128:1495-503
52. Siddiqi N, Neil C, Bruce M, MacLennan G, et al (2014) Intravenous sodium nitrite in acute ST elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI). *Eur Heart J* 35:1255-62
53. Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, et al (2007) Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased

- myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation* 115:2909–16
54. Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, et al (2012) Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res* 94:217–25
 55. Cour M, Jahandiez V, Loufouat J, et al (2015) Minor changes in core temperature prior to cardiac arrest influence outcomes: an experimental study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 20:407–13
 56. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR, et al (2004) Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 93:636–9
 57. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al (2002) Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 40:1928–34
 58. Götberg M, Olivecrona GK, Koul S, et al (2010) A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 3:400–7
 59. Erlinge D, Götberg M, Noc M, et al (2014) Rapid endovascular core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 63:1857–65
 60. Cour M, Loufouat J, Paillard M, et al (2011) Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a preclinical study. *Eur Heart J* 32:226–35