

Ischémie-reperfusion myocardique — Postconditionnement : protéger de l'ischémie à la reperfusion

Myocardial ischaemia and reperfusion — Postconditioning: protection from ischaemia at reperfusion

L. Argaud · M. Cour

© SRLF et Springer-Verlag France 2010

Introduction

La réduction des lésions secondaires à l'ischémie-reperfusion représente actuellement un objectif thérapeutique majeur dans la prise en charge de la plupart des pathologies cardiovasculaires. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été développées au laboratoire dans ce sens, mais peu d'entre elles se sont montrées efficaces une fois transposées à l'Homme. Le préconditionnement ischémique, technique qui consiste à réaliser expérimentalement des séquences courtes d'ischémie-reperfusion avant une occlusion coronaire prolongée (infarctoïde), a été la première méthode testée avec succès chez l'Homme. Cependant, son développement clinique reste limité dans la mesure où cette intervention doit, par définition, être appliquée avant la survenue de l'événement ischémique. Plus récemment, il a été montré expérimentalement que le postconditionnement ischémique, qui consiste à réaliser de brèves occlusions vasculaires, non pas avant mais juste après l'ischémie prolongée, était aussi efficace que le préconditionnement. Les perspectives thérapeutiques sont à l'évidence plus intéressantes pour le clinicien. Par ailleurs, des progrès importants dans la compréhension des mécanismes cytoprotecteurs ont eu lieu ces dernières années mettant en exergue le rôle essentiel de la mitochondrie au cœur de ces voies de signalisation, et ainsi celui de nouvelles cibles thérapeutiques potentiellement accessibles à des interventions de postconditionnement pharmacologique. Cette mise au point est une synthèse des avancées récentes de ces recherches

translationnelles dans le domaine cardiovasculaire dont on perçoit dès à présent les premières applications cliniques en médecine intensive.

Du préconditionnement au postconditionnement

Le préconditionnement ischémique du myocarde a été décrit pour la première fois en 1986 par Murry et al. dans un modèle canin [1]. Ces auteurs ont montré que le fait d'occlure brièvement l'artère circonflexe (quatre cycles d'occlusions de cinq minutes suivis de cinq minutes de reperfusion) avant une occlusion de 40 minutes, réduisait significativement la taille finale de l'infarctus du myocarde après quatre jours de reperfusion. L'efficacité de cette stratégie de protection cellulaire a été confirmée par la suite dans de nombreux laboratoires, dont le nôtre, et chez la plupart des espèces animales étudiées. Aujourd'hui, le préconditionnement ischémique demeure une technique de référence, considérée comme le *gold standard* en matière de cardioprotection (Fig. 1) [2]. Depuis sa description initiale, de nombreux travaux se sont attelés à identifier les voies de signalisation cellulaire à l'origine des effets cytoprotecteurs [2]. Brièvement, il apparaît que le préconditionnement stimule la synthèse d'autacoïdes (comme par exemple l'adénosine, la bradikinine ou les opioïdes) qui se fixent à leurs récepteurs de surface membranaire pour activer à leurs tours des voies de signalisation cellulaire et en particulier les voies *phosphatidylinositol-3-kinase-Akt* (PI3K-Akt) et *extracellular signal regulated kinase* (MEK-ERK). Finalement, toutes les voies de signalisation semblent converger vers le même organe : la mitochondrie [3,4].

Contrairement à de nombreuses interventions qui s'étaient montrées prometteuses dans le domaine expérimental puis décevantes lors des essais chez l'Homme, le préconditionnement ischémique s'est avéré efficace en clinique pour protéger le myocarde [5–9]. En chirurgie

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

Faculté de médecine Lyon-Est, université de Lyon,
université Claude-Bernard Lyon-1, F-69373, Lyon, France

Inserm, U886, cardioprotection, F-69373, Lyon, France

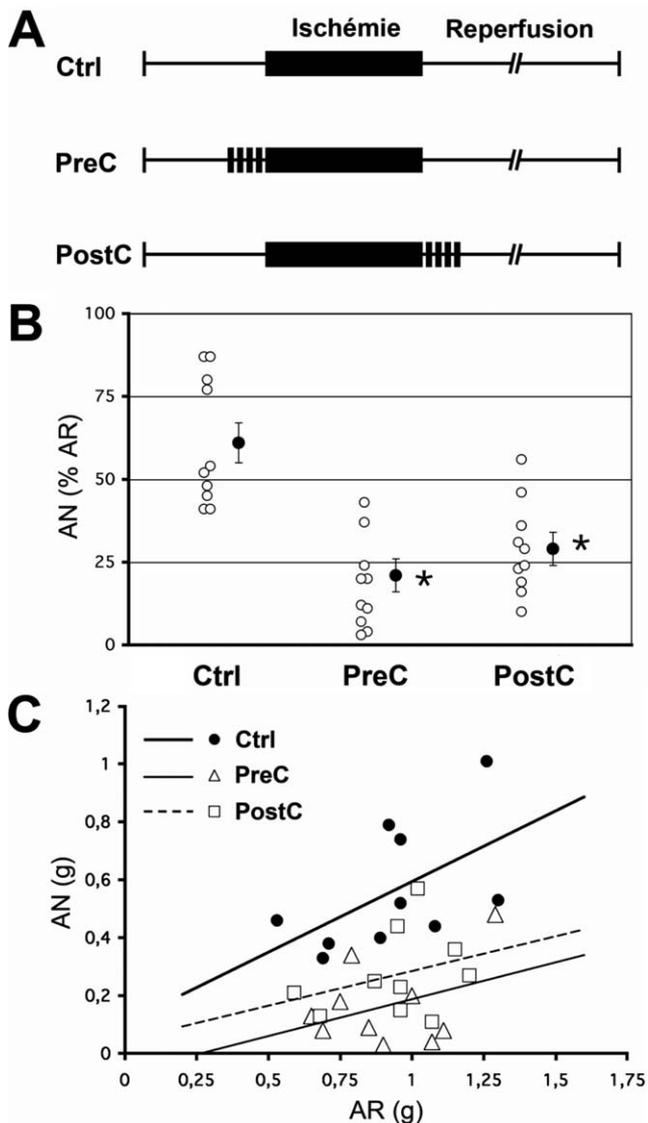


Fig. 1 Protocoles expérimentaux de cardioprotection. A) exemples typiques de protocoles expérimentaux de preconditionnement (PreC) et de postconditionnement ischémique (PostC) comparés à un groupe d'animaux contrôles (Ctrl), soumis à une ischémie coronaire prolongée suivie de plusieurs heures de reperfusion après désocclusion coronaire. Le PreC et le PostC correspondent respectivement à de brèves occlusions–désocclusions coronaires réalisées avant ou après l'ischémie prolongée ; B) les données représentées ont été obtenues à l'aide d'un modèle classique d'infarctus du myocarde chez le lapin anesthésié. L'aire nécrosée (AN) est exprimée en fonction de l'aire à risque (AR) dépendant de l'artère coronaire « coupable ». Les cercles vides représentent les données individuelles et les cercles pleins les valeurs moyennes de chaque groupe. * $p < 0,01$ versus Ctrl ; C) l'AN peut également être exprimée en fonction de l'AR. Tous les points issus du groupe PreC (triangles vides) se situent en dessous de la ligne des animaux Ctrl (cercles pleins), indiquant que quelle que soit l'AR, les animaux PreC et PostC développent des infarctus plus petits.

cardiaque, Yellon et al. ont été les premiers à montrer que le preconditionnement ischémique limitait les lésions myocardiques induites par le clampage–déclampage aortique [5]. Les bénéfices du preconditionnement ischémique en chirurgie cardiaque, en termes de réduction des arythmies, de recours aux substances inotropes ou de durée de séjours ont été confirmés par plus de 20 études au cours des dix dernières années [6]. L'intérêt d'une telle stratégie est néanmoins limité par la nécessité d'intervenir de façon invasive sur les coronaires ou l'aorte. Cependant, toujours dans le domaine de la cardioplogie, Hausenloy et al. ont également rapporté des résultats surprenants avec une nouvelle technique appelée *remote preconditioning* [7]. Ces auteurs ont montré que le preconditionnement ischémique pouvait être induit par l'application de brèves périodes d'ischémie–reperfusion sur un autre organe que le cœur, par exemple en gonflant et en dégonflant un brassard à pression sur le bras [7]. En cardiologie, Kloner et al. ont suggéré que l'angine de poitrine pouvait se comporter comme un mécanisme preconditionnant [8]. Ainsi, dans une analyse rétrospective des données de l'étude TIMI 4, ces auteurs ont montré que la présence d'un angor avant l'infarctus était associée à des infarctus plus petits et à une meilleure évolution clinique [8]. Plus tard, d'autres études cliniques ont montré que l'induction de brèves périodes d'ischémie–reperfusion par inflation–déflation du ballonnet avant une angioplastie coronaire programmée réduisait l'intensité des douleurs thoraciques, l'élévation du segment ST et la libération des marqueurs de nécrose myocardique [9]. Botker et al. ont récemment rapporté que le conditionnement ischémique conserve également son efficacité lorsqu'il est réalisé après la survenue de l'ischémie (mais avant la reperfusion) et qu'il est appliqué à distance du myocarde ischémique [10]. Cette méthode très séduisante en raison de sa simplicité et de son innocuité est appelée *remote preconditioning*.

Alors que le preconditionnement ischémique est le plus puissant phénomène connu capable de limiter la taille d'infarctus, cette stratégie thérapeutique ne s'est pas imposée en routine dans la pratique clinique. Cette situation est probablement liée au fait que le preconditionnement ne peut être envisagé que dans les situations où l'ischémie est prévisible. Près de 20 ans plus tard, l'équipe de Vinten-Johansen a décrit un nouveau concept de protection anti-ischémique, qu'elle a baptisé postconditionnement (*postconditioning*) [11]. Dans un modèle expérimental d'infarctus chez le chien, ces auteurs ont montré pour la première fois que la réalisation de brefs épisodes d'ischémie–reperfusion (par clampage–déclampage coronaire) juste après une occlusion coronaire prolongée réduisait la taille finale de l'infarctus d'environ 50 %, c'est-à-dire d'une manière sensiblement comparable au preconditionnement ischémique [11]. Par la suite, ces résultats étonnants ont été vérifiés dans le monde entier, chez la plupart des espèces animales de laboratoire,

soulignant ainsi l'effet ubiquitaire de ce phénomène cytoprotecteur tout en offrant des perspectives thérapeutiques considérables en clinique (Fig. 1).

Postconditionnement et lésions de reperfusion

Jusqu'à récemment, la reperfusion était uniquement appréhendée comme une intervention salvatrice pour le myocarde ischémique et capable de fixer les dégâts cellulaires à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie. Nous savons aujourd'hui qu'il n'en est rien et que la reperfusion est, par elle-même, à l'origine d'une extension des lésions cellulaires [12]. En effet, dès le début de la reperfusion, au moins trois mécanismes délétères pour la cellule ischémique sont présents : un stress radicalaire intense, une surcharge calcique cytosolique et mitochondriale (consécutive aux mécanismes compensateurs de l'excès de protons) et une rapide correction de l'acidose avec même une tendance transitoire à l'alcalose intracellulaire.

Pendant l'ischémie, la production par phosphorylation oxydative de composés riches en énergie, principalement l'adénosine 5'-triphosphate (ATP), devient insuffisante pour assurer le métabolisme et la survie des cellules. La glycolyse anaérobie devient alors la principale source de production d'ATP mais génère une accumulation acide à l'intérieur de la cellule sous forme de protons et de lactate [13]. L'acidose active alors des pompes ioniques comme l'échangeur Na^+/H^+ afin de restaurer le pH intracellulaire. La surcharge sodique compensatrice de l'acidose active elle-même d'autres pompes comme l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, favorisant l'apparition d'une inévitable surcharge calcique. Lorsque l'ischémie se prolonge, l'acidose intracellulaire inhibe finalement la glycolyse anaérobie et entraîne l'arrêt des pompes dépendantes de l'ATP. L'accumulation des produits terminaux des différentes voies métaboliques (lactate, protons, acides gras libres,...) et les troubles ioniques non compensés entraînent une perte de la polarité membranaire, un gonflement cellulaire par entrée d'eau et une désorganisation du cytosquelette avec éventuellement une contracture ischémique. Des lésions irréversibles essentiellement par nécrose apparaissent alors.

La reperfusion réintroduit brutalement de l'oxygène en grande quantité dans les cellules qui en étaient privées. La chaîne respiratoire mitochondriale, fonctionnellement endommagée par l'ischémie, ne peut pas utiliser correctement tout cet excès d'oxygène et de substrats. Ainsi, au lieu de ne synthétiser que de l'ATP, la mitochondrie produit aussi en grand nombre des espèces radicalaires de l'oxygène (ROS). La réactivation des pompes ioniques corrige rapidement l'acidose intracellulaire, mais au prix d'une surcharge calcique cytosolique et mitochondriale potentiellement délétère pour l'intégrité des structures cellulaires [14]. En effet, l'excès de calcium provoque l'activation de

nombreuses enzymes (protéases, lipases, NO synthase, déshydrogénases) qui génère aussi, directement ou indirectement, une surproduction de ROS. Cet excès de ROS est à l'origine non seulement de lésions membranaires par peroxydation lipidique mais aussi d'une activation indirecte de l'inflammation en recrutant des lymphocytes et en stimulant la production de cytokines. Au niveau de la mitochondrie, la surcharge calcique matricielle, associée au stress radicalaire et aux rapides variations de pH, entraîne une perméabilisation de sa membrane interne, un événement connu depuis des décennies sous le terme de transition de perméabilité mitochondriale [15]. Ce changement brutal de l'homéostasie mitochondriale provoque le découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale et un déficit énergétique pouvant être incompatible avec la survie cellulaire [15].

Il n'y a aucun doute sur le fait que la reperfusion limite l'extension des lésions irréversibles secondaires à une ischémie prolongée. D'ailleurs, en particulier dans l'infarctus du myocarde, les stratégies de reperfusion se sont considérablement améliorées au cours des vingt dernières années. Cependant, il apparaît aujourd'hui que la reperfusion est une arme à double tranchant, susceptible d'engendrer des altérations fonctionnelles comme le *stunning* (dysfonction contractile postischémique), le *no-reflow* (absence de rétablissement immédiat de la perfusion par dysfonction endothéliale) ou les arythmies ventriculaires qui contrebalancent le bénéfice attendu [16]. Les effets du postconditionnement sur ces altérations ont été très peu étudiés et restent discutés. Les effets délétères de la reperfusion ne se limitent cependant pas à ces altérations fonctionnelles. Nous savons aujourd'hui que la reperfusion est à l'origine d'une majoration de la mort cellulaire par nécrose et par apoptose [17]. Au niveau du myocarde, la démonstration de cette « nécrose de reperfusion », qui pourrait compter pour 50 % de la taille finale de l'infarctus, est apportée expérimentalement par le fait que des interventions qui n'ont lieu qu'au moment de la désocclusion coronaire sont capables de réduire considérablement la taille de l'infarctus. La description du postconditionnement ischémique par l'équipe de Vinten-Johansen, et les résultats positifs obtenus avec des substances pharmacologiques administrées dans les premières minutes de la reperfusion, ont permis d'établir définitivement l'existence de cette « nécrose de reperfusion » [11,17].

Signalisation intracellulaire du postconditionnement

Les voies de signalisation intracellulaires mises en jeu dans le postconditionnement ischémique sont aujourd'hui moins bien connues que celles du préconditionnement. Cependant, il est assez probable que le préconditionnement et le postconditionnement ne soient que deux modalités d'un même

mécanisme de cytoprotection, ce qui implique des voies de signalisation très proches. La voie *reperfusion injury survival kinase* (RISK) est très certainement impliquée dans ces deux modalités de cytoprotection via l'activation de récepteurs membranaires à des substances autacoïdes (adénosine, bradykinine, dérivés opioïdes, par exemple) [18]. À cela s'ajoutent probablement la modulation de production des ROS, le rôle du pH intracellulaire et du pore de transition de perméabilité mitochondrial (PTP) (Fig. 2) [17].

Initialement, l'équipe de Vinten-Johansen avait attribué l'effet anti-ischémique du postconditionnement à une diminution de l'inflammation et à un effet antioxydant [11]. La mise en jeu de la voie RISK dans le postconditionnement a quant à elle été suspectée par Tsang et al. en démontrant que l'inhibition pharmacologique de PI3K-Akt et de MEK-ERK

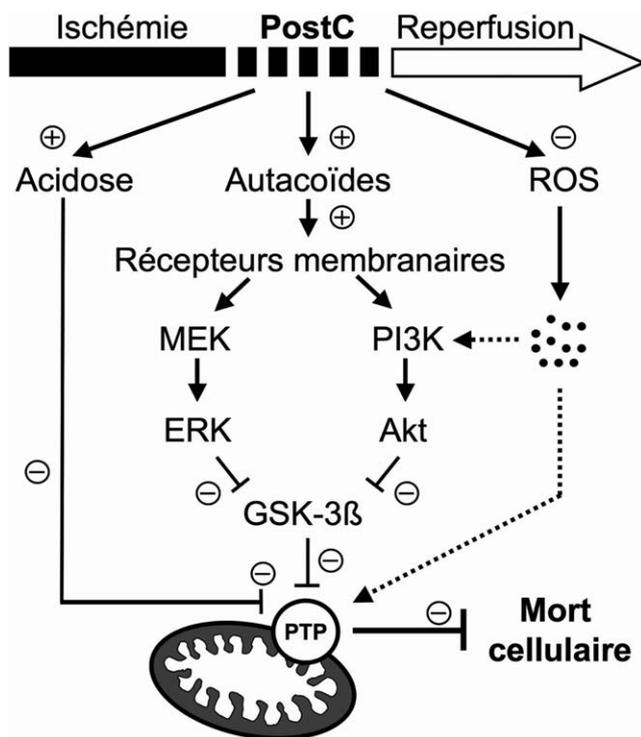


Fig. 2 Voies de signalisation du postconditionnement. Le mécanisme d'action du postconditionnement ischémique (PostC) est transmis par la voie de signalisation RISK (*reperfusion injury survival kinase*) et en particulier deux cascades de médiations cytosoliques : celle de la phosphatidyl inositol-3-kinase-Akt (PI3-Akt) et celle de l'*extracellular signal regulated kinase* (MEK-ERK), qui inhibent la *glycogen synthase kinase-3β* (GSK3β). Le postconditionnement prolonge également l'acidose intracellulaire pendant les premières minutes de la reperfusion et module la production des radicaux libres de l'oxygène (ROS). Tous ces mécanismes concourent à inhiber le pore de transition de perméabilité mitochondrial (PTP), effecteur final de la protection cellulaire.

inhibait la cardioprotection [19]. Il est admis que ces voies sont activées par une cascade de signaux relayés par des récepteurs membranaires aux autacoïdes pour inhiber finalement la *glycogen synthase kinase-3β* (GSK3β) et exercer les effets protecteurs du postconditionnement sur la mitochondrie [20].

Il semble que le pH intracellulaire joue également un rôle essentiel dans le postconditionnement. En effet, comme cela a été décrit précédemment, l'extrusion d'ions H^+ lors de la reperfusion génère une augmentation de pH intracellulaire qui favorise dans certaines conditions la mort cellulaire, en particulier lorsqu'elle est associée à une surcharge calcique et à un stress oxydant important. Des études récentes suggèrent que le postconditionnement retarde la correction de l'acidose intracellulaire et les mécanismes cellulaires associés [21,22]. Ainsi, il a été montré que l'administration de solutés acides lors de la désocclusion coronaire peut être cardioprotectrice dans un modèle d'ischémie régionale sur cœur isolé-perfusé [21]. Sur un modèle proche, l'équipe de Garcia-Dorado a également montré que des cycles brefs d'occlusion-désocclusion coronaire lors de la reperfusion retardaient l'alcalinisation intracellulaire et limitait ainsi les lésions cardiomyocytaires irréversibles [22].

In vitro, Sun et al. ont montré que le postconditionnement hypoxique améliorait la survie cellulaire après une ischémie-reperfusion et que l'effet observé était associé à des concentrations calciques cytosoliques et mitochondriales plus faibles [23]. En apparence contradiction avec ces résultats, Argaud et al. ont également rapporté, in vivo, que le postconditionnement ischémique ne limitait pas (contrairement au préconditionnement) la surcharge calcique. En revanche, ces auteurs ont montré que les mitochondries isolées des myocardes d'animaux postconditionnés, étaient significativement plus résistantes à une surcharge calcique réalisée in vitro [24]. En résumé, le rôle exact du postconditionnement sur le signal calcique reste à approfondir.

Au cours des cinq dernières années, le PTP est apparu comme le point de convergence d'un grand nombre des mécanismes décrits ci-dessus, jouant ainsi un rôle essentiel dans le postconditionnement (Fig. 2).

PTP : effecteur de la protection cellulaire

De nombreuses études ont mis en avant le rôle cible de la mitochondrie et du PTP dans les lésions de reperfusion [25]. Dans les conditions physiologiques, la membrane mitochondriale interne est absolument imperméable à l'eau et à la plupart des ions ; le PTP reste dans une conformation fermée. Lorsque la mitochondrie est soumise à différents stress tels qu'une surcharge calcique ou un stress oxydant,

le PTP, qui est un mégacanal non sélectif, peut s'ouvrir et laisser passer à travers la membrane interne, toute molécule dont la taille est inférieure à 1 500 D [15]. Ce phénomène est connu sous le nom de transition de perméabilité mitochondriale. Dans ce cas, la force osmotique générée par la perméabilisation de la membrane interne provoque un gonflement de la matrice mitochondriale par entrée d'eau, ce qui conduit à une rupture de la membrane externe, plus fragile, et à la libération de facteurs proapoptotiques tels que le cytochrome *c* [25]. L'effondrement du potentiel de membrane qui en résulte également s'accompagne alors non seulement d'un arrêt de la synthèse d'ATP mais aussi de son hydrolyse, aggravant encore le déficit énergétique cellulaire, en particulier lorsque l'ouverture du PTP survient au cours de l'ischémie-reperfusion.

La nature moléculaire du PTP est à ce jour encore mal connue, même si l'on pense qu'il s'agit d'un assemblage multiprotéique pouvant être constitué entre autres par la porine (VDAC, *voltage-dependant anion channel*), le transporteur des nucléotides adényliques (ANT, *adenine nucleotide translocator*) ou la cyclophiline D (CypD) [25,26]. Le rôle précis du VDAC et de l'ANT restent d'autant plus incertains qu'il a été montré récemment que les mitochondries, issues d'animaux dépourvus par transgénèse de ces protéines, conservaient leur transition de perméabilité [26]. La CypD est actuellement le seul constituant certain du PTP [27]. En effet, il a été montré que, sous l'influence d'une concentration élevée de calcium dans la matrice mitochondriale, la CypD changeait de conformation pour former un mégacanal à l'origine de la perte d'imperméabilité de la membrane interne de la mitochondrie [15]. De plus, le PTP est inhibé par la ciclosporine A (CsA), indépendamment de ses effets immunosuppresseurs, qui, en se fixant sur la CypD, empêche cette dernière de s'associer aux autres éléments du pore [28]. La preuve la plus solide du rôle central du PTP a pu être apportée en inhibant le gène codant pour la CypD chez des souris [27]. En effet, il a été montré que la transition de perméabilité était inhibée dans les mitochondries issues des animaux CypD^{-/-} [27].

L'ouverture du PTP est favorisée par l'effondrement du potentiel de membrane, la déplétion en nucléotides adényliques, l'accumulation de phosphates inorganiques, la surcharge calcique et le stress oxydant [25]. Elle est classiquement inhibée par l'acidose et par certains cations tels que le Mg²⁺ [25]. Comme nous l'avons vu, l'ischémie-reperfusion induit les conditions favorables à l'ouverture du PTP. Il est admis depuis les travaux du groupe d'Halestrap dans les années 1990 que le PTP reste fermé pendant l'ischémie en raison de l'acidose [29]. En effet, dans un modèle de cœur isolé-perfusé, Griffiths et al. ont montré que le PTP restait fermé pendant une ischémie prolongée et ne s'ouvrait que dans les toutes

premières minutes de la reperfusion [29]. Nous savons depuis que cette fenêtre temporelle est probablement propice à l'ouverture du PTP grâce à la conjonction de trois cofacteurs : augmentation du pH intracellulaire, surcharge calcique et production massive de ROS [25]. Il est par ailleurs intéressant de constater que cette séquence coïncide avec la courte période pendant laquelle le postconditionnement ischémique est efficace.

L'implication du PTP dans la mort cellulaire induite par l'ischémie-reperfusion de différents organes (cœur, cerveau, foie,...) a initialement été démontrée grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de référence du PTP tels que la CsA [30]. Hausenloy et al. ont été les premiers à rapporter que l'administration de CsA au moment de la désocclusion coronaire réduisait la taille finale de l'infarctus dans un modèle d'ischémie régionale sur cœur isolé-perfusé [31]. Argaud et al. ont obtenu in vivo, chez le lapin, des résultats similaires (réduction de près de 50 % de la nécrose), par l'administration intraveineuse de CsA ou de son dérivé non immunosuppresseur NIM811, un inhibiteur spécifique du PTP [32,33]. Ces auteurs ont développé une technique originale pour quantifier la susceptibilité d'ouverture du PTP afin d'évaluer les effets mitochondriaux du postconditionnement. Brièvement, la technique consiste à apprécier (in vitro) l'ouverture du PTP sous la forme d'une libération massive de calcium dans le milieu extramitochondrial, à la suite d'une surcharge calcique progressive et standardisée d'une préparation de mitochondries isolées à partir d'un tissu soumis in vivo à une ischémie-reperfusion (Fig. 3) [4,24,32,33]. À l'aide de cette méthode, ils ont montré que le postconditionnement (ischémique ou pharmacologique par la CsA) augmentait la charge de calcium nécessaire pour ouvrir le PTP ; suggérant fortement un mécanisme CypD-dépendant (Fig. 3) [24,32,33]. Une autre preuve du rôle essentiel du PTP dans la cytoprotection a été apportée une nouvelle fois par les animaux transgéniques. En effets, les souris CypD^{-/-} développent non seulement des infarctus plus petits que les animaux témoins mais en plus elles ne peuvent pas être postconditionnées, ce qui suggère encore que les effets du postconditionnement passent bien par l'inhibition du PTP [34].

En résumé, le postconditionnement ischémique diminue les lésions de reperfusion en activant la voie RISK qui converge vers la mitochondrie pour inhiber l'ouverture du PTP, effecteur de la protection cellulaire.

Translation du concept expérimental de postconditionnement aux patients

La taille de l'infarctus est déterminée par de nombreux facteurs interdépendants, comme la taille de la zone à risque, la durée de l'ischémie coronaire ou encore l'importance de la circulation collatérale. Tous ces facteurs doivent être pris en considération pour interpréter correctement les résultats des

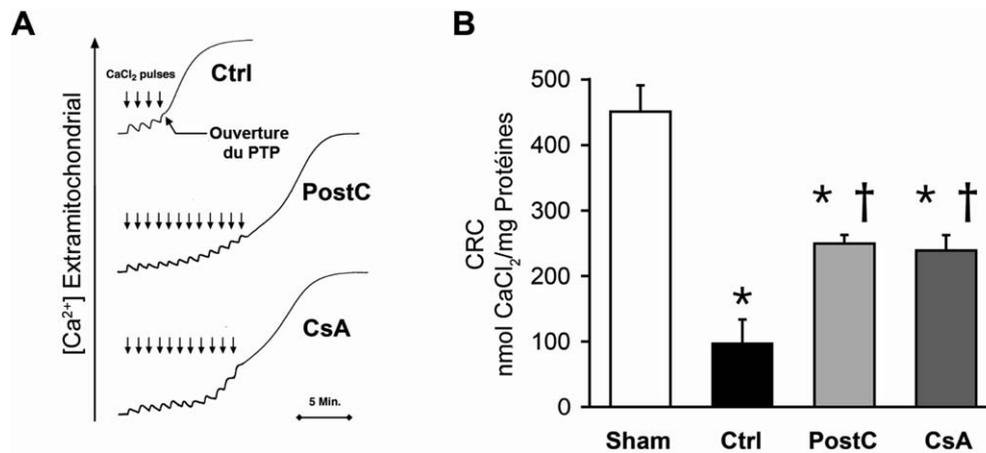


Fig. 3 Postconditionnement et inhibition du PTP. A) exemples typiques d'enregistrements d'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP) induits par le calcium sur des mitochondries isolées de myocarde d'animaux contrôles (Ctrl), postconditionnés (PostC) et traités par la ciclosporine A (CsA). L'ouverture du PTP correspond au relargage massif de calcium par les mitochondries soumises à une surcharge progressive et calibrée de CaCl₂ dans le milieu extramitochondrial ; B) la capacité de rétention calcique (CRC), c'est-à-dire la quantité de calcium nécessaire pour obtenir l'ouverture du PTP, était significativement diminuée chez les animaux Ctrl versus Sham (animaux opérés dans les mêmes conditions expérimentales mais non soumis à une ischémie-reperfusion). La CRC était restaurée par le postconditionnement ischémique ou pharmacologique par la CsA. * $p < 0,01$ versus Sham, † $p < 0,01$ versus Ctrl.

études cliniques. En effet, la durée de l'ischémie, souvent facile à estimer dans le syndrome coronarien aigu, correspond au temps écoulé entre l'apparition de la douleur thoracique et la désocclusion coronaire en salle d'angioplastie. En revanche, la circulation collatérale est beaucoup plus difficile à évaluer chez l'Homme. En théorie, la meilleure technique pour y parvenir repose sur l'utilisation d'un PET-scan (*positron emission tomography scanner*), qui reste un examen incompatible avec les exigences de l'urgence. En pratique clinique, une circulation collatérale importante peut être détectée lors de l'angiographie coronaire [35]. La détermination de l'aire à risque est également indispensable puisque chez les animaux ayant une faible collatéralité, la zone infarctée intéresse (en l'absence de reperfusion) jusqu'à 90 % de la zone vascularisée par l'artère coronaire « coupable ». À la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'angiographie ventriculaire gauche détecte relativement facilement la zone de contractilité anormale correspondant à l'aire à risque [35]. L'avènement des nouvelles modalités d'imagerie, en particulier la résonance magnétique nucléaire permettra sans doute de quantifier de manière non invasive l'aire à risque dans un avenir proche, mais ces techniques nécessitent encore d'être évaluées chez l'Homme.

Il est relativement aisé pour les cardiologues de déterminer précisément (tout du moins pour l'angioplastie coronaire) ou approximativement (pour la thrombolyse) le moment de la reperfusion myocardique. Ainsi, il est théoriquement possible d'analyser les effets du postconditionnement chez l'Homme. Sivaraman et al. ont montré que le

postconditionnement ischémique limitait significativement les dommages fonctionnels induits par 90 minutes d'ischémie simulée appliquée à du muscle trabéculaire humain [36]. En clinique, Laskey a été le premier à montrer que des occlusions répétées, de 90 secondes par le ballonnet d'angioplastie pendant une désocclusion coronaire, réduisaient l'intensité et la durée du sus-décalage du segment ST à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [37]. Entre 2004 et 2007, notre groupe a été à l'initiative de deux études de phase II, dont l'objectif était de vérifier si les résultats prometteurs obtenus expérimentalement avec le postconditionnement ischémique au laboratoire [24,33] pouvaient être reproduits à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez l'Homme [35,38]. Les procédures de postconditionnement ischémique ont été élaborées pour reproduire exactement celles que nous avons utilisées chez le lapin. Les trois déterminants majeurs de la taille d'infarctus précédemment cités ont été pris en compte. La coronarographie a permis d'évaluer la zone à risque avant désocclusion coronaire et d'exclure les patients ayant une circulation collatérale importante. L'étendue de la nécrose cardiomyocytaire a été approchée par l'aire sous la courbe de la cinétique de libération dans le sang de créatine kinase pendant les trois premiers jours de reperfusion (Fig. 4A). Staat et al. ont ainsi montré que le postconditionnement ischémique (quatre épisodes d'une minute d'occlusion-désocclusion par le ballonnet d'angioplastie) réalisé dès la première minute de reperfusion réduisait de 30 à 40 % la nécrose myocardique (Fig. 4A) [35]. Cet effet bénéfique persistait à six mois et était

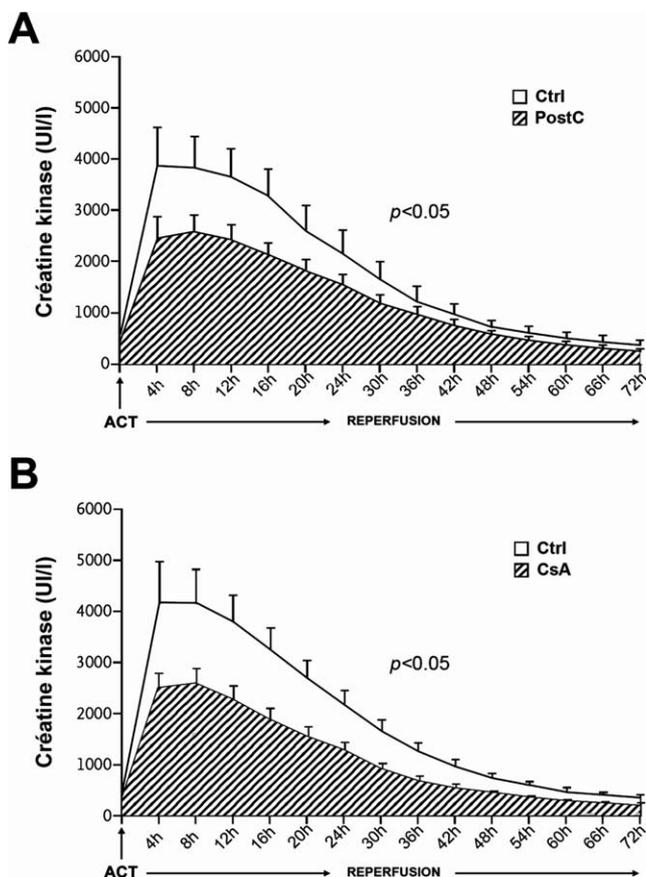


Fig. 4 Postconditionnement chez l'homme. Cinétique de libération sérique de créatine kinase (CK) pendant les trois jours suivant une angioplastie coronaire transluminale (ACT) avec ou sans stratégie de postconditionnement (PostC). Le postconditionnement ischémique (A) et le postconditionnement pharmacologique (B) par la cyclosporine A (CsA) réduisent tous deux de manière importante (environ 40 %) la nécrose myocardique comparativement aux patients contrôles (Ctrl).

également associé à une amélioration de la fonction contractile à un an [38]. Des résultats comparables ont été récemment publiés par Lonborg et al. avec une méthode de quantification de la nécrose myocardique reposant sur la résonance magnétique nucléaire [39].

En résumé, ces études « preuves de concept » démontrent que le cœur humain peut être postconditionné. Cependant, il reste à déterminer quels patients pourront bénéficier de ces thérapeutiques. En effet, l'âge, les comorbidités (diabète, hypercholestérolémie), la durée de l'ischémie, les délais d'application du postconditionnement sont autant de facteurs confondants qu'il faudra étudier spécifiquement à l'avenir.

Même si le concept de postconditionnement ischémique par angioplastie coronaire est évidemment séduisant, il souffre cependant d'au moins de deux limites : le pourcentage

encore élevé de patients traités par thrombolyse et/ou ne bénéficiant pas d'une revascularisation précoce par angioplastie et le développement des techniques de thromboaspiration qui semblent intéressantes pour améliorer le débit sanguin myocardique et in fine le pronostic des patients mais incompatible avec un postconditionnement ischémique précoce [17].

Perspectives cliniques de postconditionnement pharmacologique

Les applications cliniques du postconditionnement ischémique sont potentiellement majeures. Cependant, un agent pharmacologique mimant les effets du postconditionnement aurait l'avantage de pouvoir être administré avant la reperfusion afin d'atteindre sa cible lors de la restauration du flux sanguin. En prenant l'exemple du syndrome coronarien aigu, il pourrait aussi être administré à une majorité de patients soit en association à la thrombolyse, soit juste avant l'angioplastie coronaire.

Expérimentalement, nous avons montré que la cardioprotection apportée par les analogues de la CsA était similaire à celle obtenue par le postconditionnement ischémique [32,33]. Notre groupe a conduit une étude de phase III pour tester l'efficacité du postconditionnement pharmacologique par la CsA dans l'infarctus du myocarde chez l'Homme [40]. Piot et al. ont inclus 58 patients admis en salle d'angioplastie pour un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST [40]. Après randomisation, les patients recevaient soit un bolus de CsA, soit du sérum physiologique, juste avant la désocclusion coronaire. La taille de l'infarctus, approchée par l'aire sous la courbe de libération de créatine kinase et par des études complémentaires en imagerie par résonance magnétique nucléaire, était significativement réduite (environ 40 %) chez les patients traités (Fig. 4B). L'effet de cette réduction de la taille d'infarctus était encore visible six mois après l'infarctus du myocarde et s'accompagnait entre autres d'une moindre dilatation ventriculaire gauche [41]. Ces résultats prometteurs, applicables à terme à l'ensemble des patients bénéficiant d'une reperfusion coronaire devront cependant être confirmés, à l'avenir, par une large étude multicentrique.

Au-delà de l'infarctus du myocarde, qui reste le modèle d'étude par excellence des conséquences de l'ischémie-reperfusion, nombre de situations physiopathologiques qui intéressent au quotidien le réanimateur, mettent en jeu des mécanismes d'hypoxie-réoxygénation. L'ubiquité des mécanismes mitochondriaux de protection cellulaire activés par le postconditionnement, quel que soit l'organe considéré (cœur, cerveau, foie, rein,...) et l'espèce animale étudiée, que l'ischémie soit focale, régionale ou globale, laisse à penser que le champ d'application du postconditionnement (ischémique ou pharmacologique) ne demande qu'à être investigué. D'ores et déjà, que ce soit dans la problématique

de conservation des greffons avant transplantation ou celle de la cardioplégie, de l'accident vasculaire cérébral ischémique, du traumatisme crânien, de l'état de choc, ou encore de l'arrêt cardiaque réanimé pour ne parler que du domaine cardiovasculaire, plusieurs applications de type postconditionnement se sont avérées efficaces pour prévenir la mort cellulaire et/ou limiter les dysfonctions d'organes [30,42–47]. L'inhibition du PTP par la CsA prévient les dysfonctions mitochondriales, l'apoptose, et préserve l'hémodynamique dans un modèle de cardioplégie chez le lapin [42]. Des résultats assez proches ont été obtenus dans un modèle de choc septique par péritonite chez la souris [43]. Chez le traumatisme crânien grave, l'administration de CsA à la phase aiguë, semble avoir un effet favorable sur le métabolisme et la perfusion cérébrale [44]. Des effets neuroprotecteurs de la CsA ont également été rapportés dans divers modèles d'accidents vasculaires cérébraux [45]. Il est attendu que la CsA puisse être, à l'avenir, un traitement adjuvant de la revascularisation des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique.

L'arrêt cardiaque réanimé est une modalité extrême d'hypoxie-réoxygénation globale. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque, la majorité des patients réanimés initialement avec succès décèdent des conséquences du syndrome post-arrêt cardiaque caractérisé par l'association d'une dysfonction cardiocirculatoire, d'une défaillance d'autres organes « nobles » (cerveau, foie, rein,...) et d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique. En pratique clinique, aucun traitement pharmacologique adjuvant de la réanimation cardiopulmonaire n'a démontré, à ce jour, son efficacité pour prévenir le syndrome post-arrêt cardiaque et influencer favorablement le pronostic cette affection [46]. Nous avons montré, dans un modèle original d'arrêt cardiaque hypoxique chez le lapin, que l'inhibition pharmacologique du PTP par une administration intraveineuse de CsA (ou d'un de ses dérivés non immunosuppresseurs) prévenait le syndrome post-arrêt cardiaque [47]. Nous avons fait l'hypothèse que la CsA, administrée au début de la réanimation cardiopulmonaire, était également à même de prévenir la survenue de ce syndrome post-arrêt cardiaque chez l'Homme. Cette hypothèse est actuellement testée dans l'étude multicentrique française CYRUS (Cyclosporine A in Cardiac Arrest Resuscitation) que nous coordonnons.

Conclusion

La description des lésions de reperfusion et la découverte du postconditionnement ischémique ont revitalisé la recherche cardiovasculaire dans le domaine de la protection cellulaire et ont conduit au développement de stratégies thérapeutiques innovantes, susceptibles d'améliorer le pronostic des patients traités pour un infarctus du myocarde. Néanmoins,

le niveau de preuve actuel est encore insuffisant pour recommander une large extrapolation en routine clinique et de grandes études multicentriques devront non seulement confirmer les résultats prometteurs des études « preuve de concept » en termes de réduction de la taille d'infarctus mais aussi démontrer un intérêt sur le pronostic fonctionnel et/ou la survie.

Au-delà de la cardiologie, les perspectives cliniques du postconditionnement apparaissent également de plus en plus évidentes dans le domaine de la réanimation. En effet, les mécanismes de protection sont ubiquitaires et l'efficacité du postconditionnement pour limiter les lésions de reperfusion dans tous les modèles d'ischémie focale ou globale, ouvre indéniablement de nouvelles voies thérapeutiques. L'ensemble de ces applications potentielles doit désormais faire l'objet d'études cliniques appropriées afin de confirmer chez l'Homme la réalité de ces concepts issus du laboratoire. Ainsi, les patients pris en charge pour un accident vasculaire cérébral ischémique, un état de choc ou encore un arrêt cardiaque pourraient bénéficier dans un avenir proche de stratégies de type postconditionnement ischémique ou pharmacologique.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124–36
- Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83:1113–51
- Murphy E (2004) Primary and secondary signaling pathways in early preconditioning that converge on the mitochondria to produce cardioprotection. *Circ Res* 94:7–16
- Argaud L, Gateau-Roesch O, Chalabreysse L, et al (2004) Preconditioning delays Ca²⁺-induced mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* 61:115–22
- Yellon D, Alkhalaf AM, Pugsley WB (1993) Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 342:276–77
- Walsh SR, Tang TY, Kullar P, et al (2008) Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 34:985–94
- Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al (2007) Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 370:575–9
- 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
- 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* 25:2019–25
- Botker 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 randomized trial. *Lancet* 375:727–34
11. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H579–88
 12. Piper HM, Abdallah Y, Schafer C (2004) The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 61:365–71
 13. Jennings RB, Reimer KA (1991) The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 42:225–46
 14. Piper HM, Meuter K, Schafer C (2003) Cellular mechanisms of ischemia–reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 75:644–8
 15. Crompton M (2000) Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *J Physiol* 529:11–21
 16. Braunwald E, Kloner RA (1985) Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 76:1713–9
 17. Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357:1121–35
 18. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM (2005) The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc Med* 15:69–75
 19. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM (2004) Postconditioning: a form of “modified reperfusion” protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 95:230–2
 20. Gomez L, Paillard M, Thibault H, et al (2008) Inhibition of GSK3b by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 117:2761–8
 21. Cohen MV, Yang XM, Downey JM (2007) The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 115:1895–903
 22. Inserre J, Barba I, Hernando V, Garcia-Dorado D (2009) Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. *Cardiovasc Res* 81:116–22
 23. Sun HY, Wang NP, Kerendi F, et al (2005) Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca²⁺ overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1900–8
 24. Argaud L, Gateau-Roesch O, Augeul L, et al (2008) Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H386–91
 25. Weiss JN, Korge P, Honda HM, Ping P (2003) Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease. *Circ Res* 93:292–301
 26. Baines CP, Kaiser RA, Sheiko T, et al (2007) Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death. *Nat Cell Biol* 9:550–55
 27. Basso E, Fante L, Fowlkes J, et al (2005) Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of cyclophilin D. *J Biol Chem* 280:18558–61
 28. Fournier N, Ducet G, Crevat A (1987) Action of cyclosporine on mitochondrial fluxes. *J Bioenerg Biomembr* 19:297–303
 29. Griffiths EJ, Halestrap AP (1995) Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 307:93–8
 30. Bernardi P, Krauskopf A, Basso E, et al (2006) The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 273:2077–99
 31. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM (2002) Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 55:534–43
 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. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raitsky O, et al (2005) Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 111:194–7
 34. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, et al (2005) Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 434:658–62
 35. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al (2005) Postconditioning the human heart. *Circulation* 112:2143–8
 36. Sivaraman V, Mudalagiri NR, Di Salvo C, et al (2007) Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic Res Cardiol* 102:453–9
 37. Laskey WK (2005) Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 65: 361–7
 38. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, et al (2008) Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 117:1037–44
 39. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup NJ, et al (2010) Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 3:34–41
 40. 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
 41. Mewton N, Croisille P, Gahide G, et al (2010) Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55:1200–5
 42. Oka N, Wang L, Mi W, et al (2008) Cyclosporine: a prevents apoptosis-related mitochondrial dysfunction after neonatal cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:123–30
 43. Larche J, Lancel S, Hassoun SM, et al (2006) Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 8:377–85
 44. Mazzeo AT, Alves OL, Gilman CB, et al (2008) Brain metabolic and hemodynamic effects of cyclosporin A after human severe traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir* 150:1019–31
 45. Kristal BS, Stavrovskaya IG, Narayanan MV, et al (2004) The mitochondrial permeability transition as a target for neuroprotection. *J Bioenerg Biomembr* 36:309–12
 46. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al (2008) Postcardiac arrest syndrome. Epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. *Circulation* 118:2452–83
 47. Cour M, Loufouat J, Paillard M, et al (2010) Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the postcardiac arrest syndrome: a pre-clinical study. *Eur Heart J* (in press)