

Concepts et mécanismes de pré- et post-conditionnement myocardique



→ A. BERDEAUX

Laboratoire de Pharmacologie,
Faculté de Médecine Paris-Est
et Fédération de Cardiologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

RÉSUMÉ : En 1986, Murry *et al.* démontraient qu'une séquence d'occlusions-reperfusion coronaires de courte durée appliquée avant un épisode d'occlusion sévère et durable était capable de conférer au cœur une capacité d'autoprotection contre la nécrose et de réduire de manière très significative la taille d'un infarctus expérimental.

Après la vulgarisation du concept de reperméabilisation coronaire, cette découverte, appelée pré-conditionnement, allait ouvrir un nouveau grand chapitre de la cardiologie, celui de la cardioprotection.

Si l'application à l'Homme de ce concept est malheureusement toujours restée marginale, il n'en a pas été de même de la découverte, 17 ans plus tard, du post-conditionnement. L'existence de cette forme de cardioprotection a non seulement été formellement démontrée chez l'Homme, mais ses effets bénéfiques sur la réduction de la taille d'un infarctus ont pu être reproduits pharmacologiquement au décours de la reperfusion coronaire par angioplastie.

En 1986, une étude réalisée par Murry *et al.* [1] a démontré chez le chien la capacité d'une succession de 4 cycles de 5 min d'occlusion/reperfusion précédant directement l'épisode ischémique de longue durée (40 min) à réduire la taille de l'infarctus. Cette stratégie de cardioprotection originale capable d'induire une forme d'adaptation endogène du myocarde a été appelée "pré-conditionnement ischémique" et elle reste à ce jour la méthode de référence en matière de réduction de la taille d'un infarctus expérimental.

La protection conférée par cette forme de pré-conditionnement est en réalité caractérisée par deux "fenêtres" d'apparition temporelle différente: l'une d'apparition précoce mais de courte durée (1 à 2 heures) et l'autre dite "tardive", d'apparition tardive (12 à 24 heures), mais persistant jusqu'à la 72^e heure au-delà des séquences d'oc-

clusions/reperfusion coronaires. Le pré-conditionnement "tardif" est certes moins efficace que le précoce pour réduire la taille de l'infarctus, mais, contrairement à ce dernier, il réduit aussi la dysfonction endothéliale et la sidération myocardique qui survient après un épisode ischémique.

Beaucoup de travaux ont étudié la possibilité de mimer de manière pharmacologique le pré-conditionnement ischémique. Ainsi, il a été montré qu'il pouvait aussi être induit par la libération ou l'administration d'adénosine, de bradykinine, de monoxyde d'azote, et que le traitement pré-ischémique par ces mêmes agents pharmacologiques était capable de mimer à l'identique le pré-conditionnement ischémique. Malheureusement, aucun médicament n'a encore à ce jour l'indication de cardioprotection liée à un mécanisme d'action de type pré-conditionnant.

Le pré-conditionnement chez l'Homme

De nombreux travaux ont tenté de révéler l'existence d'un pré-conditionnement chez l'Homme, mais les preuves de son efficacité n'ont pu être qu'indirectes dans la mesure où l'on ne peut que rétrospectivement prouver ses capacités à réduire la taille d'un infarctus. Ainsi, Ikonomidis *et al.* (1994) [2] ont montré que des cardiomyocytes humains soumis à un épisode de 90 min d'hypoxie suivi par 90 min de réoxygénation étaient plus résistants à la mort cellulaire lorsqu'ils étaient préalablement pré-conditionnés par 20 min d'hypoxie et 20 min de réoxygénation. Ces résultats ont été confirmés sur des fragments d'oreillette droite humaine soumis à 90 min d'hypoxie suivie par 120 min de réoxygénation qui développaient une tension musculaire plus importante à la reperfusion lorsqu'ils étaient pré-conditionnés.

Le transfert de ces observations expérimentales en clinique humaine s'est concrétisé grâce à l'étude de Yellon *et al.* (1993) [3] qui a démontré que la réalisation d'une succession de clampages de l'aorte (2 fois 3 min) limitait la dégradation de l'ATP engendrée par une ischémie ultérieure prolongée de 10 min. Par ailleurs, une étude clinique incluant 12 patients soumis à une angioplastie percutanée a mis en évidence une diminution de la douleur angineuse, du sus-décalage ST et de la production des lactates au cours du deuxième gonflage du ballonnet par rapport au premier gonflage réalisé 5 min plus tôt [4]. De façon intéressante, l'administration de glibenclamide abolit la diminution du sus-décalage ST observée au cours du deuxième gonflage. Il semble donc probable que l'ouverture du canal K_{ATP} soit impliquée dans la cardioprotection offerte par le pré-conditionnement, confirmant ainsi les résultats

expérimentaux. La limite de ces études au cours de l'angioplastie réside dans le fait que le débit collatéral d'aval n'a pas été évalué entre le premier et le deuxième gonflage.

D'autres travaux ont tenté de démontrer qu'un angor instable précédant un infarctus et caractérisé par une succession d'ischémies brèves dues à la répétition de formations et de désagréga-tions de thrombus au niveau de la plaque d'athérome pouvait pré-conditionner le cœur. Ainsi, Kloner *et al.* (1995) [5] ont comparé deux groupes de patients présentant un infarctus du myocarde et ayant subi ou non un épisode d'angor instable préalable. Il a été observé chez les patients ayant présenté un angor avant l'infarctus une plus faible mortalité, une diminution des créatines kinases à 24 heures, une diminution de l'extension de l'onde Q à l'électrocardiogramme, ainsi qu'un plus faible risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Outre la chirurgie cardiaque et l'angioplastie percutanée, plusieurs études se sont intéressées à une application pharmacologique du pré-conditionnement en clinique humaine. Ainsi, l'administration intracoronaire d'adénosine réalisée juste avant une angioplastie percutanée a montré une réduction nette du sus-décalage ST.

Le post-conditionnement

Le concept de post-conditionnement ischémique a été décrit pour la première fois par Zhao *et al.* (2003) [6] en démontrant chez le chien la capacité d'une série de cycles de 30 secondes d'occlusions/reperfusions coronaires à réduire la taille d'un infarctus lorsqu'elle est appliquée au décours immédiat d'une ischémie prolongée (1 heure). La durée et le nombre de cycles d'occlusions/reperfusions appliqués à la reperfusion ou "algorithmes" varient entre autres en fonc-

tion des auteurs, des espèces et des conditions expérimentales.

On distingue là encore le post-conditionnement dit "ischémique" et le post-conditionnement "pharmacologique" dans lequel la cardioprotection est induite par l'administration d'agents pharmacologiques au tout début de la reperfusion. Comme pour le pré-conditionnement, quasiment toutes les études expérimentales ont montré que le post-conditionnement ischémique permettait de réduire significativement la taille d'un infarctus du myocarde. Qui plus est, et à la différence du pré-conditionnement, Staat *et al.* (2005) [7] ont clairement démontré l'efficacité du post-conditionnement à réduire la taille d'un infarctus chez l'Homme.

Les mécanismes cellulaires du pré- et du post-conditionnement

Depuis la découverte du pré-conditionnement, un nombre considérable de travaux ont été consacrés à l'identification des mécanismes cellulaires et moléculaires de cette forme de cardioprotection endogène dans l'espoir de la reproduire par des moyens pharmacologiques. Selon ce qu'il faut bien appeler des modes, plusieurs grandes voies de signalisation cellulaires ont tour à tour été mises à l'honneur, voire en concurrence, sans qu'elles ne s'excluent d'ailleurs mutuellement, pour expliquer l'enchaînement des mécanismes intracellulaires mis en œuvre lors du pré- comme du post-conditionnement. Comme l'illustrent les **figures 1 et 2**, les mécanismes à l'origine de la cardioprotection offerte par les différentes formes de pré- comme de post-conditionnement peuvent schématiquement se diviser en trois phases distinctes comportant d'une part les "initiateurs" et d'autre part les "médiateurs" et les "effecteurs" de cette cardioprotection.

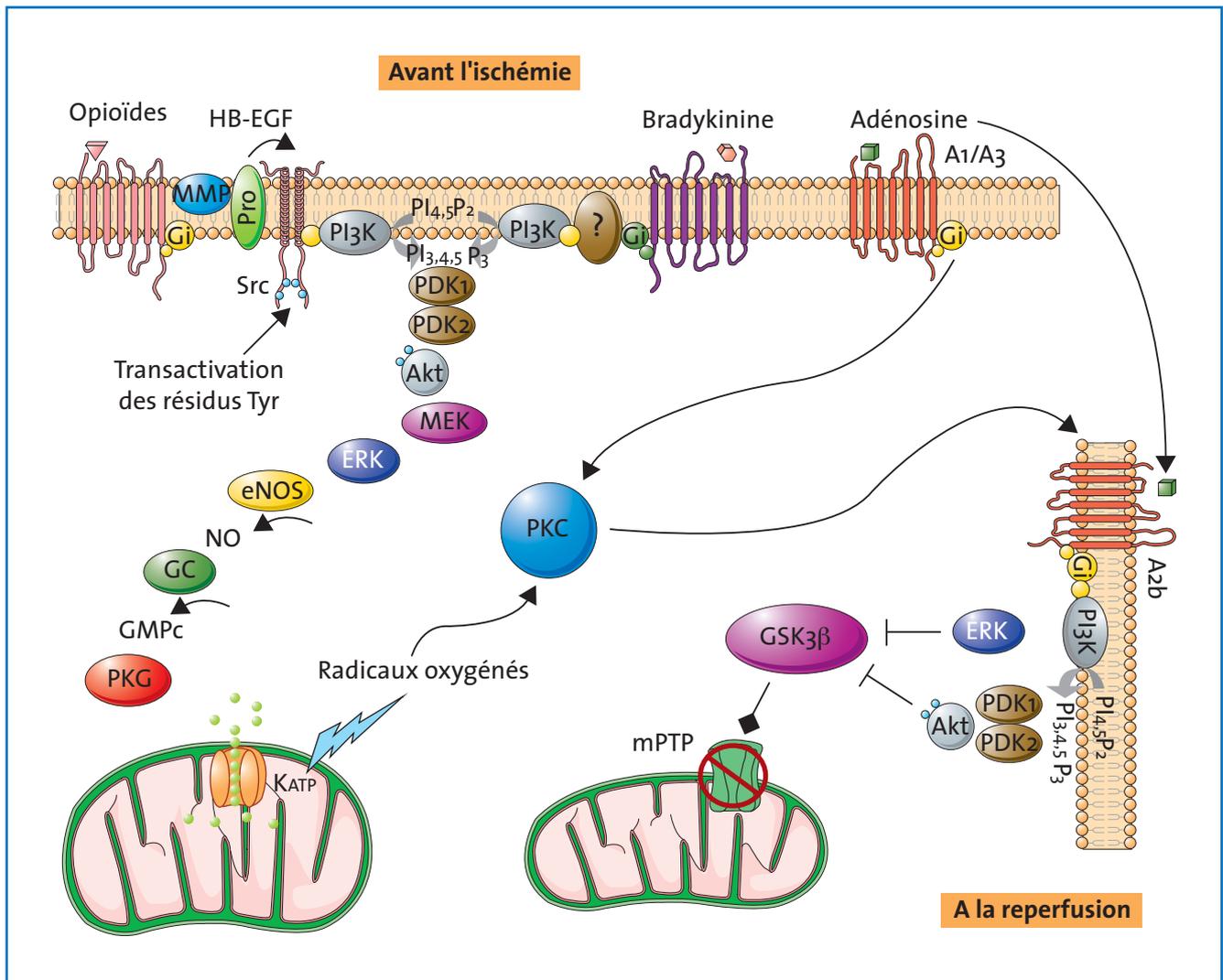


Fig. 1 : Voies de signalisation activées par le pré-conditionnement ischémique : HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor ; Pro, pro-HB-EGF ; PI₃K, phosphatidylinositol 3-kinase ; PI_{4,5}P₂, phosphatidylinositol bisphosphate ; PI_{3,4,5}P₃, phosphatidylinositol triphosphate ; MEK ; mitogen activated protein kinase ; ERK, extracellular-signal regulated kinase ; NO, monoxyde d'azote ; NOS, NO synthase ; eNOS, NOS endothéliale ; GC, guanylate cyclase ; PKG, protéine kinase G ; PKC, protéine kinase C ; K_{ATP}, canal potassique ATP-dépendant ; p70S6K, p70S6 kinase ; GSK-3β, glycogène synthase kinase-3β ; mPTP, pore de perméabilité mitochondrial.

1. Les initiateurs

Les cycles d'occlusion/reperfusion réalisés au cours du pré- comme du post-conditionnement libèrent en effet des substances endogènes (catécholamines, bradykinine, adénosine, opiacés endogènes, etc.) initiatrices du phénomène et capables de conditionner le cœur dans un état de protection qui persiste au-delà de leur dispari-

tion. En se fixant à leurs récepteurs spécifiques, le plus souvent à 7 domaines transmembranaires, ces initiateurs vont alors stimuler des cascades de messagers dont les plus connues sont les kinases (enzymes qui phosphorylent des protéines) de la voie RISK pour "Reperfusion Ischemic Salvage Kinase". Le monoxyde d'azote (NO) tout comme les espèces réactives de l'oxygène ou EROs (dont font partie les

radicaux libres oxygénés) produites à partir des mitochondries peuvent également jouer le rôle d'initiateurs du pré-/post-conditionnement selon le médiateur initiant le phénomène.

2. Les médiateurs

La plus connue de ces voies de signalisation activée par le stimulus ischémique pré-/post-conditionnant implique

LE DOSSIER

Pré- et post-conditionnement myocardique

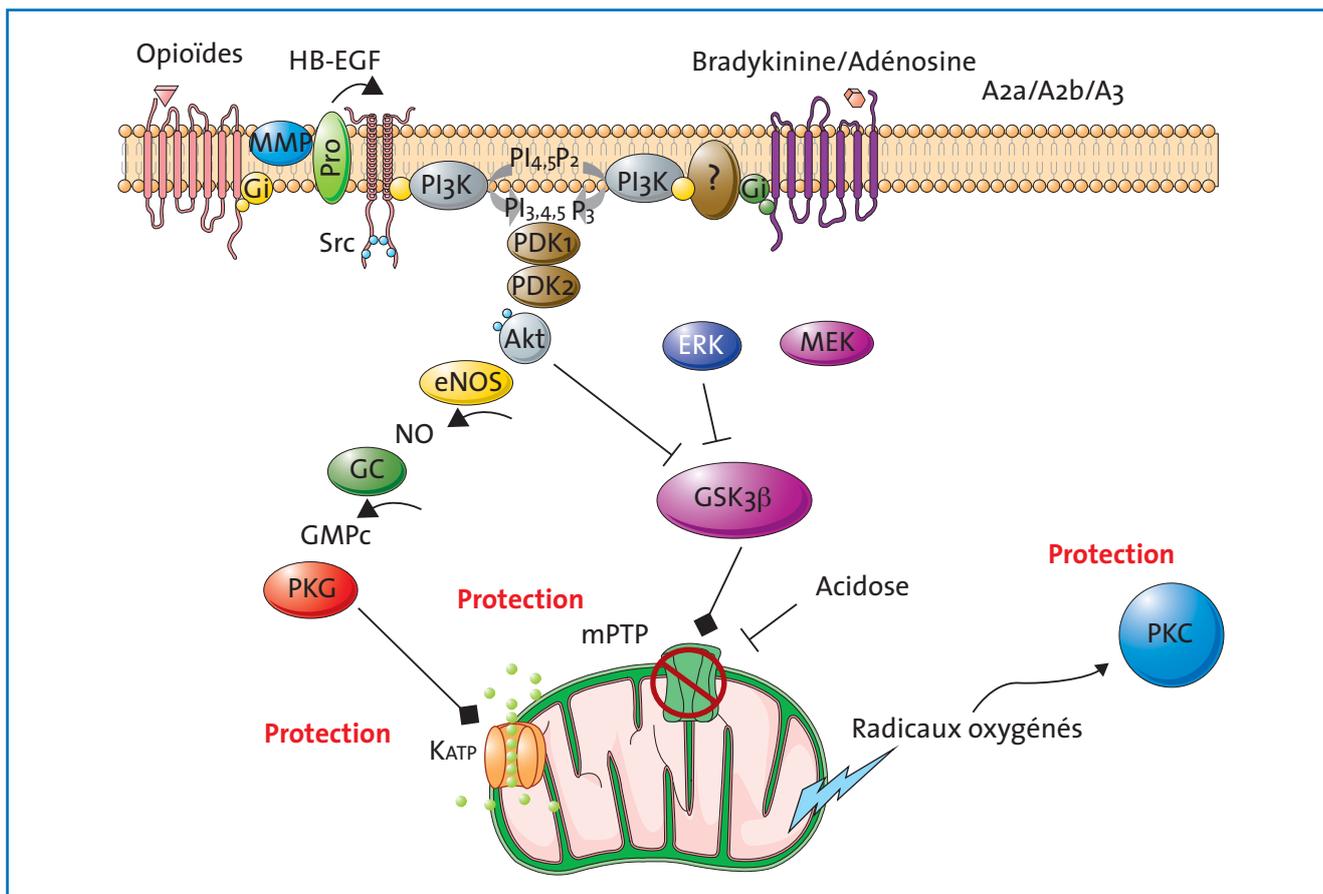


Fig. 2 : Représentation schématique des principales cibles cellulaires du post-conditionnement (mêmes légendes que fig. 1).

des kinases de survie cellulaire telles que PI₃K/Akt et ERK1/2 de la voie RISK [8]. La voie des RISK a une influence capitale sur l'ouverture du pore de transition mitochondriale (mPTP) en inhibant son ouverture dans les premières minutes de la reperfusion, empêchant ainsi la mort cellulaire par apoptose ou nécrose [9, 10]. Il existe toutefois certaines différences entre le pré- et le post-conditionnement, par exemple le fait que ERK1/2 est impliqué dans le post- mais pas dans le pré-conditionnement.

L'augmentation de la forme phosphorylée de la NOSynthase endothéliale (eNOS) est l'une des conséquences de l'activation de la voie des RISK. Cette activation de la NOS entraîne une pro-

duction de GMPc et une activation de la Protéine Kinase G (PKG) à l'origine de l'ouverture du canal K_{ATP} mitochondrial (mK_{ATP}) et d'une production d'EROs par la mitochondrie. Ces EROs vont ainsi activer la Protéine Kinase C (PKC) et mettre le cœur dans un état de protection. Par ailleurs, si la connexine 43 a montré qu'elle constituait un élément clé dans la transduction du signal engendrant la protection par le pré-conditionnement [11], il semble qu'elle ne soit pas indispensable à la limitation de la taille de l'infarctus par le post-conditionnement [12].

3. Les effecteurs

Comme déjà évoqué, la mitochondrie est en effet une structure intracellulaire

essentielle dans tout processus de conditionnement, bien que son rôle ait surtout été étudié dans le post-conditionnement [13, 9, 10]. C'est non seulement la principale source d'ATP de la cellule mais aussi une structure clé de l'apoptose. Dit de manière très simple, l'activité de la chaîne respiration dépend du potentiel d'oxydo-réduction créé par le gradient de protons entre les membranes externes et internes de la mitochondrie. L'intégrité de cette structure est sous la dépendance d'un complexe multiprotéique appelé "pore de transition" mitochondriale (mPTP) dont l'ouverture par le calcium et/ou les EROs lors de la reperfusion peut entraîner l'arrêt de la respiration et au final la mort cellulaire si le phénomène perdure. En augmentant la

résistance des mitochondries à l'accumulation du calcium et/ou la production des EROs, le pré- comme le post-conditionnement vont retarder, voire empêcher l'ouverture du mPTP et protéger le cardiomyocyte de la mort.

Sur des mitochondries isolées et prélevées au niveau de l'aire à risque, Argaud *et al.*, (2005) [14] ont bien montré que le post-conditionnement inhibait l'ouverture du mPTP induite par le calcium, un phénomène associé à la réduction de la taille de l'infarctus aussi bien pour de courtes (4 heures) que pour de longues (72 heures) périodes de reperfusion. Par ailleurs, la fermeture du mPTP par le post-conditionnement est associée à une activation de la PI_3K . Plus récemment, il a été montré que le post-conditionnement pouvait induire la phosphorylation et donc l'inactivation d'une autre enzyme, la GSK-3 β (*Glycogen Synthase Kinase 3 β*) et permettre de maintenir le mPTP fermé. Dans un modèle de souris transgénique exprimant une forme de GSK-3 β qui ne peut pas être phosphorylée, donc non inactivable, le post-conditionnement est incapable de réduire la taille de l'infarctus, contrairement à ce qu'il en est chez les souris sauvages post-conditionnées par le même protocole [15].

Plusieurs travaux ont clairement démontré que la cardioprotection conférée par le pré- comme le post-conditionnement pouvait disparaître en cas de diabète ou d'athérosclérose associé. Cette perte de protection est associée chez la souris à une diminution de la phosphorylation des protéines de la voie RISK, ainsi qu'à une augmentation cytosolique des phosphatases qui leur sont associées (enzymes qui à l'inverse déphosphorylent les protéines) [16]. De même, la cardioprotection conférée par le post-conditionnement disparaît au cours du vieillissement. Ainsi, chez les souris âgées dont les taux de STAT3 (*signal trans-*

ducer and activator of transcription 3) sont diminués ainsi que chez les souris délétées (ou "KO") pour le gène codant pour STAT3, Boengler *et al.* (2008) ont observé une perte d'efficacité du post-conditionnement [17]. Chez les souris témoins, le même protocole de post-conditionnement réduisait la taille de l'infarctus et était associé à une augmentation de la phosphorylation de STAT3.

Le post-conditionnement pharmacologique

Plusieurs études ont montré que nombre d'agents pharmacologiques comme l'adénosine, les adipocytokines, l'érythropoïétine, la bradykinine, la génistéine, l'insuline, les peptides natriurétiques, les statines et les anesthésiques volatils étaient capables de réduire la taille de l'infarctus lorsqu'ils étaient administrés à la reperfusion par un mécanisme impliquant l'activation de la voie des RISK [8, 18]. Tous ces agents semblent converger vers l'inhibition de l'ouverture du mPTP. D'ailleurs, la ciclosporine A, présentée comme un inhibiteur de l'ouverture du mPTP en se fixant sur le site de la cyclophiline D, se comporte comme un agent pharmacologique qui mime le post-conditionnement [19].

Application du post-conditionnement chez l'Homme

L'application du concept de post-conditionnement à la clinique humaine ainsi que ses effets bénéfiques chez l'Homme ont récemment été démontrés dans plusieurs études chez des patients présentant un infarctus du myocarde antérieur et revascularisés par angioplastie. Staat *et al.* (2005) [7] ont ainsi montré que 4 cycles à 1 min de reperfusion et 1 min d'occlusion réalisés au décours

d'une angioplastie pouvaient diminuer de plus de 30 % la taille d'un infarctus évaluée à 72 heures par dosage plasmatique de la créatine kinase. Six mois après la procédure, cette réduction de la taille de l'infarctus mesurée non seulement par la réduction de la libération de créatine kinase et de troponine I mais aussi par TEP était retrouvée et associée à une augmentation de 7 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à des malades n'ayant pas eu de post-conditionnement [20].

Dans une étude rétrospective, Darling *et al.* (2007) [21] ont comparé le taux de créatine kinase de patients présentant un infarctus du myocarde associé à une surélévation du segment ST et soumis à un protocole de post-conditionnement avec au moins 4 cycles de gonflement/dégonflement du ballonnet au cours d'une angioplastie par rapport à des patients qui n'en ont subi que 3 ou moins. Le pic de créatine kinase était significativement plus bas chez les patients ayant subi plus de 4 cycles de gonflement/dégonflement que chez les patients soumis à 3 cycles. La relevance clinique du post-conditionnement ischémique semble pour le moment limitée aux patients revascularisés par angioplastie percutanée et non par des agents thrombolytiques ou encore des patients en arrêt cardiaque. C'est pourquoi l'intérêt du post-conditionnement pharmacologique prend tout son sens dans une possible application clinique.

A ce titre, la récente étude de Piot *et al.* (2008) [22] a montré que l'administration sous forme de bolus intraveineux de ciclosporine juste avant une revascularisation par angioplastie percutanée chez des patients présentant un infarctus du myocarde antérieur diminuait significativement (36 %) la sévérité de l'infarctus objectivée par une réduction des créatines kinases.

Bibliographie

1. MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124-36.
2. IKONOMIDIS JS, TUMIATI LC, WEISEL RD *et al.* Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischaemia. *Cardiovasc Res*, 1994; 28: 1285-91.
3. YELLON DM, ALKHULAFI AM, PUGSLEY WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*, 1993; 342: 276-7.
4. DEUTSCH E, BERGER M, KUSSMAUL WG *et al.* Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation*, 1990; 82: 2044-51.
5. KLONER RA, BOLLI R, MARBAN E *et al.* Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation*, 1998; 97: 1848-67.
6. ZHAO ZQ, CORVERA JS, HALKOS ME *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol*, 2003; 285: H579-88.
7. STAAT P, RIOUFOL G, PIOT C *et al.* Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005; 112: 2143-8.
8. HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev*, 2007; 12: 217-34.
9. HAUSENLOY DJ, YELLON DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 2003; 35: 339-41.
10. LIM SY, DAVIDSON SM, HAUSENLOY DJ *et al.* Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res*, 2007; 75: 530-5.
11. DALEAU P, BOUDRIAU S, MICHAUD M *et al.* Preconditioning in the absence or presence of sustained ischemia modulates myocardial Cx43 protein levels and gap junction distribution. *Can J Physiol Pharmacol*, 2001; 79: 371-8.
12. HEUSCH G, BUCHERT A, FELDHAUS S *et al.* No loss of cardioprotection by postconditioning in connexin 43-deficient mice. *Basic Res Cardiol*, 2006; 101: 354-6.
13. COHEN MV, YANG XM, DOWNEY JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation*, 2007; 115: 1895-903.
14. ARGAUD L, GATEAU-ROESCH O, RAISKY *et al.* Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation*, 2005; 111: 194-7.
15. GOMEZ L, PAILLARD M, THIBAUT H *et al.* Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation*, 2008; 117: 2761-8.
16. BOUHIDEL O, PONS S, SOUKTANI R *et al.* Myocardial ischemic postconditioning against ischemia-reperfusion is impaired in ob/ob mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol Am J Physiol*, 2008; 295: 1580-6.
17. BOENGLER K, BUECHERT A, HEINEN Y *et al.* Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ Res*, 2008; 102: 131-5.
18. TISSIER R, WAINTRAUB X, COUVREUR N *et al.* Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein. *J Mol Cell Cardiol*, 2007; 42: 79-87.
19. GOMEZ L, THIBAUT H, GHARIB A *et al.* Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 293: H1654-61.
20. THIBAUT H, PIOT C, STAAT P *et al.* Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008; 117: 1037-44.
21. DARLING CE, SOLARI PB, SMITH CS *et al.* 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2007; 102: 274-8.
22. PIOT C, CROISILLE P, STAAT P *et al.* Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 359: 473-81.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.