Post-conditionnement pharmacologique

RÉSUMÉ : Même si nous ne savons pas encore complètement comment fonctionne la cardioprotection induite par le post-conditionnement intracoronaire, la compréhension de plusieurs mécanismes cellulaires impliqués laisse entrevoir un possible post-conditionnement pharmacologique.
Plusieurs substances (ciclosporine, érythropoïétine, adénosine, GLP1...) ont démontré leur capacité à réduire la taille de l'infarctus après une administration avant ou au moment de la reperfusion.
Même s'il faut attendre le résultat de larges études de morbi-mortalité, tous les espoirs sont permis pour qu'un jour un post-conditionnement pharmacologique, seul ou combiné au post-conditionnement mécanique, réduise notablement les lésions de reperfusion.

→ **F. PRUNIER**
UPRES 3860 "Protection et Remodelage du Myocarde" Université d'Angers et Service de Cardiologie, CHU, ANGERS.

Ces dernières décennies, le développement des stratégies de désobstruction coronaire précoce a notablement amélioré le pronostic des patients atteints d'infarctus du myocarde. Revers de la médaille, la reperfusion coronaire est à l'origine de lésions myocardiques irréversibles venant en partie altérer les bénéfices de la restauration du flux dans l'artère précédemment occluse. Ces effets néfastes dénommés lésions de reperfusion constituent une cible thérapeutique d'importance majeure [1].

Réduire les lésions de reperfusion revient à diminuer la masse de myocarde nécrosé, élément déterminant du pronostic à long terme. Les médicaments actuellement prescrits pour prévenir l'évolution de la maladie athéromateuse et bloquer le remodelage myocardique post-infarctus n'ont pas d'impact sur la taille de la nécrose. Au niveau expérimental, la première intervention thérapeutique ayant démontré une efficacité sur ce paramètre est le pré-conditionnement mécanique réalisé par de brèves séquences d'ischémie-reperfusion précédant une ischémie prolongée [2]. En clinique, la survenue d'une thrombose coronaire imprévisible ne laisse aucune place au pré-conditionnement mécanique dans le contexte de l'infarctus.

Le post-conditionnement intracoronaire a des perspectives cliniques beaucoup plus intéressantes [3]. Ces séquences d'ischémie-reperfusion réalisées non plus avant l'ischémie prolongée mais dès la première minute de reperfusion ont été appliquées avec succès dans plusieurs modèles animaux et récemment chez l'Homme [4, 5]. Chez des patients traités par angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde en cours de constitution, la technique a consisté à regonfler le ballon d'angioplastie dans la minute suivant la désobstruction de façon à réaliser 4 cycles d'occlusion coronaire d'une minute espacés d'une minute de reperfusion [5]. Ce post-conditionnement a significativement réduit l'importance de la nécrose évaluée sur la cinétique des CPK [6].

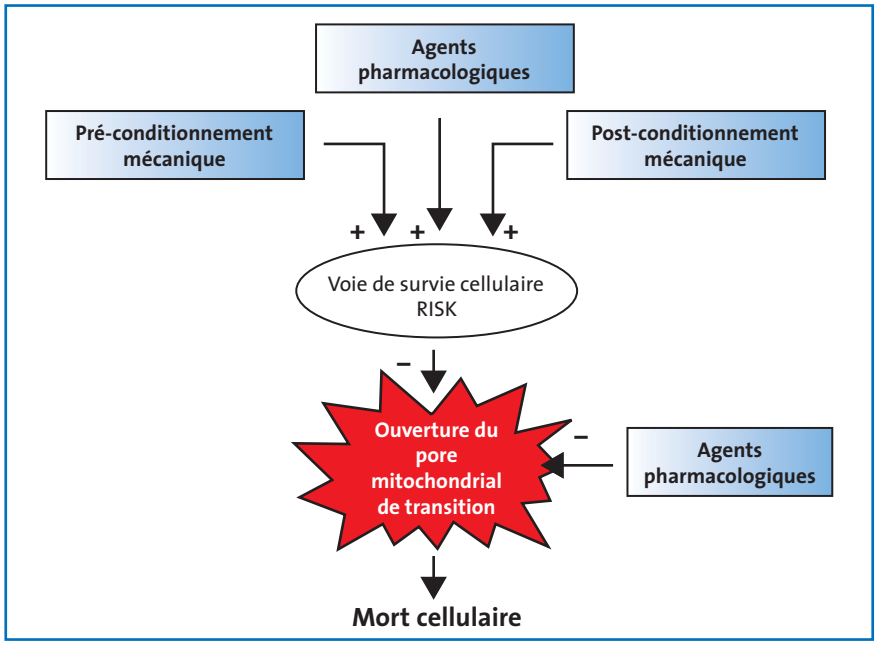

Fig. 1 : Cibles du post-conditionnement pharmacologique.

Aussi prometteur soit-il, le post-conditionnement intracoronaire n'est applicable qu'aux patients reperfusés par angioplastie à la phase aiguë d'un infarctus. Même si nous ne savons pas encore complètement comment fonctionne la cardioprotection induite par le post-conditionnement intracoronaire, la compréhension de plusieurs mécanismes cellulaires impliqués laisse entrevoir un possible post-conditionnement pharmacologique. Pré- et post-conditionnement mécanique (c'est-à-dire induits par de brèves séquences d'ischémie-reperfusion) induisent l'activation de la voie de signalisation intracellulaire RISK (*reperfusion ischemic salvage kinases*). L'induction en cascade de la phosphorylation de plusieurs protéines impliquées dans cette voie diminue la mort cellulaire provoquée par la reperfusion. Le principal mécanisme protecteur lié à l'activation de la voie RISK semble être son effet inhibiteur de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité. Lors de la reperfusion, l'ouverture de ce pore engendre une perte du potentiel de membrane de la mitochondrie responsable d'un arrêt de la respiration mitochondriale et une induction de signaux de mort cellulaire. Même s'il existe d'autres cibles potentielles, l'activation pharmacologique de la voie RISK et, plus en aval, l'inhibition pharmacologique du pore de transition de perméabilité constituent les pistes les plus prometteuses ***(fig. 1)***.

Activation pharmacologique de la voie RISK

Plusieurs substances pharmacologiques sont capables d'activer la voie RISK. Ainsi, l'adénosine, l'érythropoïétine (EPO), le GLP1 (*glucagon-like peptide 1*), l'ANP (*atrial natriuretic peptide*) et l'atorvastatine ont démontré leur capacité à réduire la taille de l'infarctus dans de nombreux modèles expérimentaux et des essais cliniques sont actuellement menés avec ces agents pharmacologiques activant la voie RISK.

L'adénosine est une molécule ubiquitaire aux propriétés séduisantes pour le traitement des lésions de reperfusion. Sur le plan expérimental, l'administration d'adénosine induit une vasodilatation de la microcirculation, une inhibition de l'activation des polynucléaires neutrophiles, une diminution de l'inflammation, réduit la production de radicaux libres de l'oxygène et diminue la taille de l'infarctus. Les études cliniques pilotes non randomisées utilisant des doses variables d'adénosine lors de la reperfusion ont également montré une diminution de la taille de l'infarctus. **La première étude clinique randomisée (AMISTAD-I)** a inclus 236 patients admis dans les 6 premières heures d'un infarctus antérieur ou inférieur traité par fibrinolyse. Ces patients ont reçu une perfusion de 3 heures d'adénosine (70 µg/kg/min) ou un placebo. L'évaluation par SPECT à 6 jours a montré une réduction relative de la taille de l'infarctus de 33 % dans le groupe traité par adénosine [7]. La réduction de la taille de l'infarctus était plus marquée chez les patients avec un infarctus antérieur.

Cette étude encourageante a donné naissance à l'étude AMISTAD-II incluant 2 118 patients admis dans les 6 premières heures d'un infarctus, cette fois uniquement de localisation antérieure. Les patients étaient revascularisés par fibrinolyse ou angioplastie et recevaient une perfusion de 3 heures d'adénosine (50 ou 70 µg/kg/min) ou un placebo. Le critère principal d'évaluation à 6 mois était un critère combiné associant décès, nouvel épisode d'insuffisance cardiaque après 24 h, ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère secondaire était la taille de l'infarctus mesuré par SPECT dans un sous-groupe de 243 patients. Les critères primaires et secondaires n'étaient pas différents entre le groupe placebo et le groupe combiné de patients ayant

reçu de l'adénosine. Pour le groupe ayant reçu les plus fortes doses d'adénosine, la taille s'est révélée réduite par rapport au groupe placebo [8].

De plus, une analyse *post hoc* a démontré que l'adénosine a réduit le critère clinique primaire dans la population de patients admis dans les 3 premières heures de constitution de l'infarctus. Il est donc probable que l'adénosine soit capable de réduire la taille de l'infarctus et les événements cliniques chez les patients ayant une ischémie myocardique étendue et bénéficiant d'une reperfusion précoce. Néanmoins, la validation de cette approche pharmacologique nécessite la réalisation d'un large essai sélectionnant uniquement ce type de patient.

Le GLP1 (*glucagon-like peptide 1*) appartient à la famille des incrétines. Si son effet bénéfique sur la taille de l'infarctus a bien été démontré expérimentalement, son effet à la phase aiguë de l'infarctus chez l'Homme n'a été testé que dans une étude pilote menée chez des patients reperfusés par angioplastie primaire dans les 6 heures d'un infarctus et ayant une fraction d'éjection < 40 % associée à des signes d'insuffisance cardiaque. Les 10 patients ayant reçu une perfusion continue de GLP 1 pendant 72 heures ont été comparés à 11 sujets contrôles. Après 72 h de perfusion de GLP 1, la fonction systolique globale et régionale s'est avérée meilleure dans le groupe GLP 1.

Le bénéfice clinique d'une administration d'ANP à la phase aiguë de l'infarctus a été testé dans l'étude J-WIND-ANP (*the Japan Working groups of acute myocardial Infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP trial*) [9] menée chez 569 patients traités par angioplastie primaire. La perfusion continue d'ANP pendant 3 jours a diminué la taille de l'infarctus d'environ 15 %, amélioré la fraction d'éjection et réduit le critère combiné décès et survenue d'un épisode d'insuffisance cardiaque. Bien qu'encourageante, cette étude demande à être confirmée par un essai clinique plus large.

Les effets protecteurs de l'EPO contre l'ischémie cellulaire ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux, initialement dans des modèles d'ischémie cérébrale [10, 11]. L'administration de 5 000 IU/kg d'EPO 24 heures avant, pendant ou quelques heures après une occlusion artérielle cérébrale a ainsi diminué la taille de l'infarctus cérébral de 75 % [12]. Un essai clinique de phase II a montré une amélioration fonctionnelle des patients traités par de fortes doses d'EPO dans les premières heures suivant la survenue d'un AVC ischémique [13]. Les mêmes effets favorables ont été rapportés dans des modèles animaux d'ischémie myocardique [14, 15]. L'injection d'une dose unique d'EPO (1 000 à 5 000 IU/kg) 12 à 24 h avant la création d'une ischémie-reperfusion myocardique a réduit la taille de la nécrose et amélioré la récupération fonctionnelle cardiaque [16, 17]. Les mêmes résultats favorables ont été rapportés lors d'injections d'EPO en début d'ischémie ou au moment de la reperfusion. Pour les cardiomyocytes comme pour les neurones, l'effet protecteur de l'EPO semble principalement lié à un effet anti-apoptotique conféré par une activation de la voie RISK. Dans le premier essai de faisabilité, 60 000 IU d'EPO ont été injectées dans les 6 premières heures d'un infarctus chez 22 patients, aucun effet secondaire n'a été rapporté. Aucune différence de fraction d'éjection n'a été trouvée à 1 mois entre le groupe qui a reçu de l'EPO et le groupe placebo alors que la taille de l'infarctus initial, évalué par le sus-décalage du segment ST était jugée plus importante dans le groupe EPO [18]. Ce travail préliminaire dont l'effectif ne permettait pas d'explorer l'efficacité du traitement, apporte des éléments favorables quant à la sécurité d'un tel traitement et soutient les essais en cours ayant généralement la taille de l'infarctus mesurée en IRM comme critère principal d'évaluation.

Inhibition pharmacologique de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité (MPTP)

Nous disposons de solides arguments expérimentaux pour affirmer que l'inhibition de l'ouverture du MPTP est une stratégie valable pour réduire les lésions de reperfusion myocardique [19]. La validation du concept de post-condionnement pharmacologique chez l'Homme a été obtenue avec l'utilisation de la ciclosporine A [5]. Au-delà de ces propriétés immunosuppressives, la ciclosporine A est une molécule capable d'inhiber l'ouverture du pore mitochondrial de transition. 58 patients admis pour un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST ont été randomisés pour recevoir soit un bolus de ciclosporine IV (2,5 mg/kg), soit un placebo immédiatement avant une angioplastie primaire. La taille de l'infarctus a été évaluée par la cinétique des CPK et de la troponine I et pour un sous-groupe de 27 patients par la taille du rehaussement tardif sur une IRM cardiaque à 5 jours. Alors que le délai de reperfusion, la taille de l'aire à risque et la fraction d'éjection étaient similaires entre les deux groupes, la ciclosporine a réduit la libération de CPK de 40 % ($p = 0,04$) et la taille de l'infarctus mesurée en IRM de 20 % ($p = 0,04$). Ces bénéfices étaient surtout observés chez les patients ayant les aires à risque les plus élevées.

La publication de ce travail a soulevé un grand enthousiasme car, pour la

première fois chez l'Homme, il a démontré la possibilité de réduire les lésions de reperfusion au moyen d'un agent pharmacologique intervenant sur les mécanismes protecteurs connus dans le post-conditionnement mécanique. Il conviendra d'attendre les résultats d'une large étude de morbi-mortalité avant d'envisager l'utilisation de la ciclosporine (ou d'un analogue) en routine lors de la reperfusion myocardique.

Conclusion

Alors que les techniques de reperfusion myocardique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ont beaucoup progressé, deux problèmes majeurs subsistent et grèvent le pronostic de nos patients : l'absence de perfusion tissulaire efficace en cas de *no-reflow* et les lésions propres induites par la reperfusion. Si le traitement du *no-reflow* n'existe pas à ce jour, nous pouvons nous réjouir des avancées de la recherche de cibles thérapeutiques pour la prévention des lésions de reperfusion. Plusieurs agents pharmacologiques ont ainsi démontré leur capacité à activer des mécanismes de survie cellulaire lorsqu'ils sont administrés avant ou au moment de la reperfusion. Même s'il faudra attendre les résultats de larges études de morbi-mortalité, **tous les espoirs sont permis pour qu'un jour un post-conditionnement pharmacologique, seul ou combiné au post-conditionnement mécanique, réduise notablement les lésions de reperfusion.**

Bibliographie

1. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 1998 ; 38 : 291-300.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986 ; 74 : 1124-36.
3. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME *et al*. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 ; 285 : H579-88.
4. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM *et al*. Postconditioning : a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*, 2004 ; 95 : 230-2.
5. Staat P, Rioufol G, Piot C *et al*. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005 ; 112 : 2143-8.
6. Thibault H, Piot C, Staat P *et al*. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008 ; 117 : 1037-44.
7. Maffey KM, Puma JA, Barbagelata NA *et al*. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial : The acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 34 : 1711-20.
8. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ *et al*. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction : the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J*, 2006 ; 20 : 2376-7.
9. Kitakaze M, Asakura M, Kim J *et al*. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND) : two randomised trials. *Lancet*, 2007 ; 370 : 1483-93.
10. Siren AL, Fratelli M, Brines M *et al*. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 ; 98 : 4044-9.
11. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S *et al*. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998 ; 95 : 4635-40.
12. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S *et al*. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000 ; 97 : 10526-31.
13. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C *et al*. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med*, 2002 ; 8 : 495-505.
14. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J *et al*. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest*, 2003 ; 112 : 999-1007.
15. Parsa CJ, Kim J, Riel RU *et al*. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart : a potential role for cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*, 2004 ; 279 : 20655-62.
16. Cai Z, Manalo DJ, Wei G *et al*. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 2003 ; 108 : 79-85.
17. Lipsic E, Van der Meer P, Henning RH *et al*. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004 ; 44 : 473-9.
18. Lipsic E, Van der Meer P, Voors A *et al*. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoietin alfa in patients with acute myocardial infarction : a randomized feasibility and safety. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006 ; 20 : 135-41.
19. Baisnes P. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 2009 ; 104 : 181-8.

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