Applications cliniques du pré- et du post-conditionnement myocardique

RÉSUMÉ : Lors de la prise en charge de l'infarctus en phase aiguë, la reperfusion rapide et complète est nécessaire mais pas toujours suffisante. L'existence de lésions létales de reperfusion est maintenant bien établie. Le pré- et le post-conditionnement myocardiques sont des mécanismes de protection endogènes qui limitent et retardent les lésions d'ischémie-reperfusion.
L'utilisation du pré-conditionnement ischémique reste assez limitée en pratique clinique. Le post-conditionnement ischémique diminue la taille de l'infarctus lorsqu'il est utilisé en complément de l'angioplastie primaire. La ciclosporine, qui mime son mécanisme d'action au niveau de la mitochondrie, possède un effet protecteur similaire. Le conditionnement à distance est une technique simple qui permet également de protéger le myocarde des lésions d'ischémie-reperfusion.

→ **C. PIOT**
Institut de Génomique Fonctionnelle, INSERM U661
Département de Cardiologie, CHU, MONTPELLIER.

L'infarctus du myocarde reste la première cause de mortalité dans le monde. Son évolution, directement liée à la taille de la zone nécrosée, peut être marquée par la récidive, la mort subite et l'insuffisance cardiaque souvent à l'origine d'hospitalisations répétées et de procédures coûteuses.

Actuellement, la seule manière de limiter la taille de l'infarctus est de réouvrir l'artère coronaire responsable de l'ischémie myocardique le plus rapidement possible en utilisant la fibrinolyse ou, au mieux, l'angioplastie primaire lorsque cette dernière peut être réalisée dans les meilleurs délais au sein d'un centre compétent. Les antiagrégants plaquettaires, la thrombo-aspiration coronaire et certains vasodilatateurs peuvent optimiser la reperfusion myocardique en limitant les lésions de "*no reflow*" et en diminuant le risque de réocclusion.

Bien que nécessaire, **la reperfusion myocardique** n'est pas toujours suffisante. Les cardiologues connaissent bien certaines anomalies transitoires associées à la reperfusion telles que les arythmies (dont le RIVA) et la sidération myocardique. Ils connaissent beaucoup moins bien les effets délétères irréversibles qui peuvent être associés aux **lésions de reperfusion.** Pourtant, dès 1960, Jennings *et al.* avaient déjà émis l'hypothèse que la reperfusion *per se* pouvait induire des lésions cellulaires létales mieux connues sous le terme de nécrose de reperfusion.

Les mécanismes moléculaires qui sont mis en jeu au cours de la reperfusion sont complexes et encore imparfaitement compris. Radicaux libres oxygénés, calcium intracellulaire, variations de pH, processus inflammatoires et mitochondries sont des acteurs incontournables impliqués dans la nécrose de reperfusion.

Pré- et post-conditionnement myocardique

Depuis de nombreuses années, les chercheurs s'appliquent à diminuer les lésions cellulaires induites par la reperfusion. Une reperfusion douce, contrôlée et graduelle paraît préférable à une reperfusion brutale. Mais si ces procédés ont démontré leur efficacité chez l'animal, ils sont difficiles à appliquer en clinique humaine où il reste compliqué de contrôler pression, débit, température ou composition du perfusât coronaire.

Le phénomène de **pré-conditionnement** décrit par Murry en 1986 [1], mais surtout celui de **post-conditionnement** décrit par Zhao *et al.* [2] 18 ans plus tard, ont suscité un intérêt nouveau chez les cardiologues cliniciens. Dès lors, ces mécanismes de protection endogènes pouvaient trouver une application potentielle en clinique humaine pour lutter contre les lésions d'ischémie et de reperfusion myocardique. En effet, s'il est difficile de moduler la reperfusion, il est aisé pour un cardiologue interventionnel de réaliser de courtes séquences d'ischémie-reperfusion simplement en gonflant et en dégonflant un ballon d'angioplastie.

Le pré-conditionnement ischémique

De brefs épisodes d'ischémie avant une ischémie plus prolongée induit au sein de la cellule myocardique une cascade d'événements qui rend cette cellule plus résistante à l'ischémie. Ce mécanisme de **protection endogène**, décrit pour la première fois par Murry *et al.* chez le chien, est connu sous le terme de pré-conditionnement ischémique.

Le pré-conditionnement ischémique se produit naturellement lorsqu'un angor survient avant un infarctus du myocarde. Il a été bien montré que les patients qui souffraient de douleurs angineuses répétées, correspondant à des courtes séquences d'ischémie-reperfusion, avant l'occlusion complète de l'artère coronaire responsable d'un infarctus ST+, présentaient, après fibrinolyse à la fois un infarctus plus petit et moins de complications cliniques (étude TIMI-4, TIMI-9B…) [3]. Malheureusement pour la pratique clinique, le stimulus protecteur doit être appliqué, par définition, avant la survenue de l'infarctus. De plus, il semble que la protection offerte par le pré-conditionnement ischémique soit atténuée chez le patient âgé ainsi que chez le diabétique [4].

Au cours de l'angioplastie coronaire, la première inflation du ballonnet diminue le degré d'ischémie qui survient lors des inflations successives, sans modification de la circulation collatérale [5]. **Il est donc en théorie possible de pré-conditionner le myocarde en réalisant de courtes séquences d'inflation-déflation du ballon au cours de la procédure d'angioplastie.** Toutefois, dans la majorité des procédures d'angioplasties réglées, les inflations les plus prolongées dépassent rarement 30 secondes, limitant ainsi l'intérêt du pré-conditionnement.

Plusieurs molécules ont été utilisées pour mimer l'effet protecteur du pré-conditionnement ischémique : l'adénosine, le nicorandil, les donneurs de NO ou encore certains agents halogénés utilisés au cours de l'anesthésie. L'utilisation de ces molécules reste là encore assez limitée en pratique courante.

C'est au cours de la **chirurgie cardiaque** que l'application du pré-conditionnement ischémique prend toute sa valeur. Plusieurs études cliniques ont démontré que le clampage itératif de l'aorte avant une chirurgie de pontage sous circulation extra-corporelle facilitait les suites opératoires et améliorait le débit cardiaque [6]. Cette technique n'est pourtant pas rentrée dans la pratique courante des blocs opératoires, probablement en rapport avec le risque d'AVC chez les patients âgés dont l'aorte est souvent calcifiée et athéromateuse. Des études plus récentes montrent également qu'il est possible de pré-conditionner les patients opérés à cœur battant en clampant de manière itérative l'artère coronaire avant de réaliser l'anastomose distale [7].

Expérimentalement, l'exercice physique régulier chez l'animal induit une protection proche de celle qui est observée lors du pré-conditionnement ischémique. On parle alors de pré-conditionnement à l'exercice. De rares études cliniques tendent à faire penser que ce mécanisme de protection induit par l'exercice existerait aussi chez l'Homme [8]. Réaliser un exercice quotidien pourrait non seulement améliorer les facteurs de risque et prévenir la survenue des événements coronariens, mais aussi limiter la taille de la nécrose en cas de survenue d'un infarctus du myocarde.

Le post-conditionnement ischémique

Le post-conditionnement ischémique a été décrit pour la première fois en 2003 par l'équipe de Vinten-Johansen chez le chien. Au lieu de pré-conditionner le cœur par de courtes séquences d'ischémie-reperfusion réalisées avant l'ischémie prolongée, Zhao *et al.* ont appliqué ces mêmes séquences dans les premières secondes de la reperfusion et ont obtenu un effet protecteur similaire sur la taille de l'infarctus. L'intérêt clinique évident du post-conditionnement ischémique est de pouvoir potentiellement appliquer de manière mécanique le stimulus protecteur au moment de la reperfusion, c'est-à-dire dès la réouverture de l'artère au cours de l'angioplastie primaire.

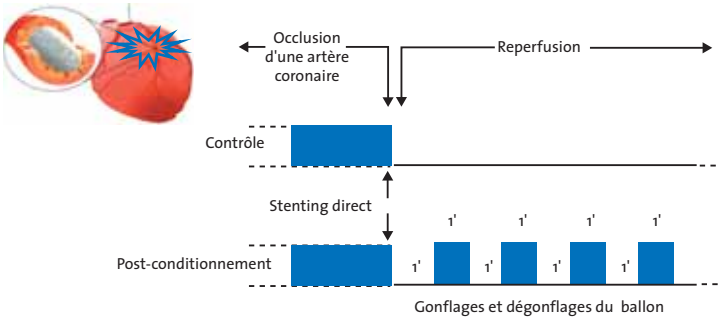

Fig. 1 : Protocole de post-conditionnement réalisé au cours de l'angioplastie coronaire. D'après [9].

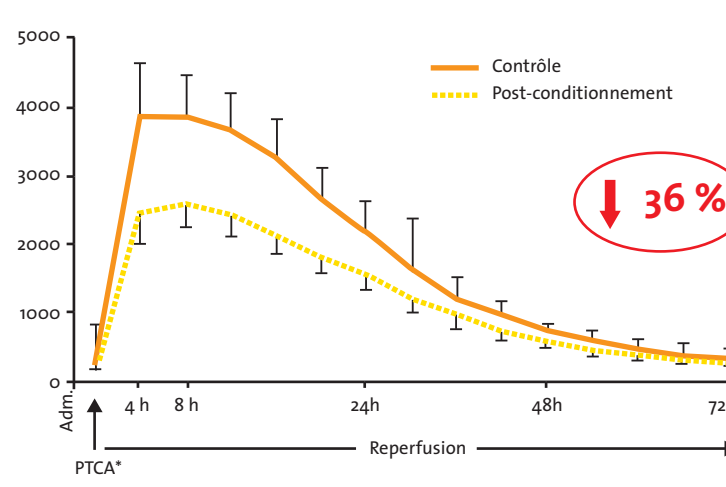

Fig. 2 : Cinétique de libération des CPK dans les groupes témoins et post-conditionnés. D'après [9].

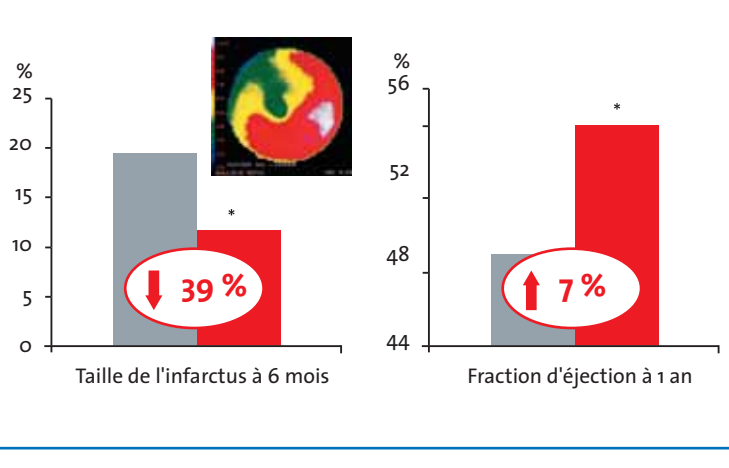

Fig. 3 : Effet bénéfique à long terme du post-conditionnement. D'après [10].

Afin de reproduire au mieux le protocole expérimental de Zhao, Staat *et al.* [9] ont réalisé une étude clinique pilote chez des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde à la phase aiguë datant de moins de 6 heures. Les patients étaient inclus soit dans un groupe post-conditionné, soit dans un groupe témoin (***fig. 1***). Dans tous les cas, une coronarographie était réalisée en urgence pour confirmer l'occlusion complète de l'artère coronaire responsable (TIMI 0) et l'absence de circulation collatérale. Après passage du guide au travers de l'occlusion, l'implantation directe d'un *stent* nu était réalisée avec récupération d'un flux TIMI 3 en distalité de l'artère. Dans le groupe post-conditionné, le flux coronaire était interrompu de manière itérative en gonflant le ballon d'angioplastie (4 séquences d'une minute d'ischémie suivies d'une minute de reperfusion) en débutant la séquence une minute après le largage du *stent*.

Les résultats de cette étude ont montré une réduction de 36 % de la taille de l'infarctus, déterminée à partir de la libération des CPK sur les 3 premiers jours, chez les patients post-conditionnés comparés aux patients témoins (***fig. 2***). La zone ischémique mesurée à partir de la ventriculographie initiale était identique entre les deux groupes.

L'effet bénéfique à long terme du post-conditionnement ischémique a été confirmé dans une étude ultérieure utilisant un protocole similaire [10]. La taille de l'infarctus au 6e mois, mesurée par scintigraphie, était diminuée de 39 % chez les patients post-conditionnés comparés aux patients témoins (***fig. 3***). Plusieurs petites études cliniques ont depuis retrouvé des résultats concordants.

L'étape suivante sera de confirmer ces résultats préliminaires encourageants et de démontrer que le post-condition-

nement ischémique améliore la fonction myocardique, diminue la récurrence des événements cardiovasculaires et limite la mortalité. Elle passera par la mise en place d'une étude clinique multicentrique de grande envergure ayant pour critère principal des événements cliniques forts. Hors des circuits pharmaceutiques traditionnels, cette étude sera à n'en pas douter très difficile à mettre en place.

Le post-conditionnement dit pharmacologique

Même si le post-conditionnement ischémique apparaît prometteur pour limiter les lésions de reperfusion dans l'infarctus aigu, il n'en reste pas moins qu'il sera difficile à appliquer chez tous les patients. Compte tenu des délais de prise en charge et de l'accessibilité des centres d'angioplastie, une majeure partie des infarctus est fibrinolysée avant l'arrivée des patients à l'hôpital et ne bénéficie donc pas d'une angioplastie primaire. Il est d'autre part parfois difficile de post-conditionner le myocarde au cours de certaines angioplasties complexes (artère déjà ouverte, *stenting* direct impossible, nécessité de thrombo-aspiration…).

Plusieurs molécules, utilisées juste avant ou au tout début de la reperfusion, sont capables de mimer l'effet protecteur du post-conditionnement ischémique chez l'animal en luttant contre les lésions de reperfusion. On peut ainsi citer l'insuline, le GLP-1, l'adénosine et l'EPO. Récemment, l'administration de ciclosporine a été testée en phase aiguë d'infarctus [11]. Expérimentalement, la ciclosporine inhibe l'ouverture d'un canal situé au niveau de la membrane interne de la mitochondrie, empêchant ainsi la libération de facteurs pro-apoptotiques lors de la reperfusion. L'injection intraveineuse d'une dose unique de ciclosporine (2,5 mg/kg) juste avant la réouverture de l'artère lors de l'angioplastie primaire diminue de 20 % la taille de l'infarctus mesurée en IRM au 5e jour (***fig. 4***).

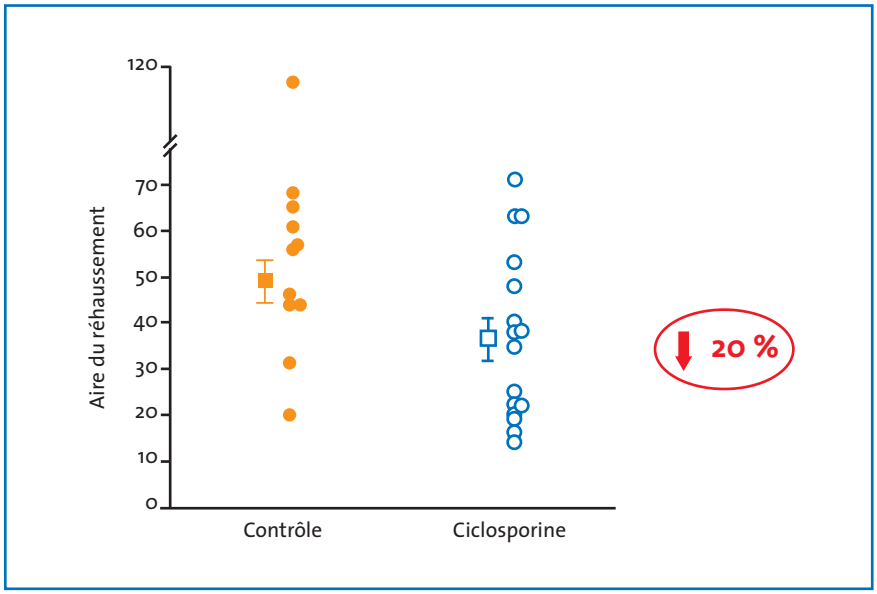

Fig. 4 : Effet de la ciclosporine sur la taille de l'infarctus mesurée en IRM au 5e jour. D'après [11].

Il faut noter que ce sont les infarctus les plus importants qui bénéficient le plus des effets protecteurs de la ciclosporine. L'effet bénéfique observé avec l'injection d'une dose unique de la molécule n'est pas associé à un remodelage négatif du ventricule gauche comme il a été parfois observé avec l'utilisation prolongée de ciclosporine [12]. Ces résultats prometteurs restent à confirmer par un essai clinique multicentrique à grande échelle dont le critère principal à évaluer sera les événements cliniques (essai CIRCUS coordonné par le Pr Michel Ovize). L'approche pharmacologique, plus simple, devrait permettre de post-conditionner le myocarde ischémique aussi bien lors de la fibrinolyse que de l'angioplastie primaire.

Le conditionnement à distance

Le principe du conditionnement à distance a été initialement développé par Przyklenk *et al.* dès 1993 [13]. Cette équipe a montré chez le chien que la réalisation d'un pré-conditionnement ischémique au niveau de l'artère circonflexe protégeait d'une ischémie sévère consécutive au niveau de l'artère interventriculaire antérieure. De la même manière, il a été montré chez le lapin que la réalisation d'ischémies itératives au niveau de la patte, 30 minutes avant un infarctus expérimental, entraînait une diminution significative de la taille de l'infarctus chez les animaux traités.

Tout récemment, une équipe danoise a rapporté une étude clinique très intéressante dans laquelle une partie des patients initialement pris en charge pour un infarctus inaugural bénéficiait, de manière randomisée, d'une ischémie itérative du bras par gonflage et dégonflage d'un brassard à tension (4 cycles de 5 minutes d'inflation suivies de 5 minutes de déflation)

dans l'ambulance [14]. Tous les patients ont bénéficié d'une angioplastie primaire lors de leur arrivée à l'hôpital. L'index de sauvetage myocardique était significativement plus important dans le groupe conditionné à distance que dans le groupe témoin. Cette étude simple montre qu'il est possible de protéger des lésions de reperfusion de manière non invasive et à moindre coût chez l'Homme. Le mécanisme du conditionnement à distance reste inconnu. Il passe probablement, au moins en partie, par la libération systémique de facteurs protecteurs (adénosine ? endorphines ?) protégeant à distance les autres organes, dont le cœur, contre les lésions de reperfusion.

Conclusion

La physiopathologie des syndromes coronariens aigus et de l'infarctus du myocarde en particulier a largement été revisitée ces 30 dernières années. Les années 1980-90 ont été celles de la reperfusion avec l'avènement des fibrinolytiques et de l'angioplastie primaire en phase aiguë d'infarctus. Les années 2000 auront été marquées par l'apparition de nouveaux antiagrégants plaquettaires et de la thrombo-aspiration qui ont permis d'améliorer la qualité de la reperfusion et de limiter le risque de réocclusion coronaire. Il est probable que les prochaines années seront en partie consacrées aux traitements visant à prévenir les lésions de reperfusion. Les futures études cliniques seront multicentriques. Elles devront confirmer à la fois le bien-fondé des études pré-cliniques et les résultats encourageants des études cliniques de preuve de concept.

Bibliographie

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ishemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986 ; 74 : 1124-36.
2. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : a comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 ; 285 : H579-88.
3. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K *et al.* Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning ? *Circulation*, 1995 ; 91 : 37-45.
4. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T *et al.* Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 1007-11.
5. Argaud L, Rioufol G, Lievre M *et al.* Preconditioning during coronary angioplasty : no influence of collateral perfusion or the size of the area at risk. *Eur Heart J*, 2004 ; 25 : 2019-25.
6. Wu ZK, Tarkka MR, Pehkonen E *et al.* Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting opération. *Scand Cardiovasc J*, 2000 ; 34 : 247-53.
7. Karthik S, Grayson AD, Oo AY *et al.* A Survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann R Coll Surg Engl*, 2004 ; 86 : 413-5.
8. Zdrenghea D, Ilea M, Predescu D *et al.* Ischemic preconditioning during successive exercise testing. *Rom J Intern Med*, 1998 ; 36 : 161-5.
9. Staat P, Rioufol G, Piot C *et al.* Postonditioning the human heart. *Circulation*, 2005 ; 112 : 2143-8.
10. Thibault H, Piot C, Staat P *et al.* Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008 ; 117 : 1037-44.
11. 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.
12. Mewton N, Croisille P, Gahide G *et al.* Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1200-05.
13. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M *et al.* Regional ischemic preconditioning protects remote Virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*, 1993 ; 87 : 893-9.
14. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR *et al.* 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*, 2010 ; 375 : 727-34.

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