

Article original

Postconditionnement : la nécrose de reperfusion comme cible thérapeutique

Postconditioning: lethal reperfusion injury as a therapeutic target

M. Ovize

*Hôpital cardiologique et pneumologique, Louis-Pradel, 59, boulevard Pinel, 69394 Lyon cedex 03, Lyon, France
Inserm E 0226, Faculté de médecine Lyon-Nord, 8, avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France*

Disponible sur internet le 20 mars 2006

Résumé

L'infarctus du myocarde, est une cause première de morbidité et mortalité dans les pays industrialisés. Le postconditionnement ischémique, qui consiste à pratiquer de courtes périodes d'ischémie–reperfusion immédiatement après la reperfusion, permet une limitation importante de la taille de l'infarctus. Des travaux expérimentaux suggèrent que cette protection implique l'activation de la voie de signalisation PI3-kinase–Akt–eNOS et l'inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale. Une étude récente a montré que le postconditionnement protège le cœur humain à la phase aiguë de l'infarctus. Des recherches futures permettront d'identifier des agents pharmacologiques mimant le postconditionnement afin de pouvoir traiter l'ensemble des patients présentant un infarctus du myocarde.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Acute myocardial infarction is the leading cause of morbidity and mortality in western countries. Ischemic postconditioning, that consists of repeated brief episodes of ischemia–reperfusion performed just after reflow following a prolonged ischemic insult, dramatically reduces infarct size. Recent data indicate that it might involve the activation of the PI3-kinase–Akt–eNOS signalling pathway and inhibition of the opening of the permeability transition pore. A recent clinical study demonstrated that postconditioning protects the human heart. Further research is needed to find new pharmacological agents that would mimick postconditioning in order to treat all patients with ongoing acute myocardial infarction.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ischémie ; Reperfusion ; Postconditionnement

Keywords: Ischemia; Reperfusion; Postconditioning

1. Le concept de postconditionnement

L'infarctus est la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. L'insuffisance cardiaque post-infarctus est de plus en plus fréquente, et source de morbidité et mortalité, avec environ 400 000 nouveaux cas reportés chaque année aux États-Unis [1–3]. La survie à cinq ans après le diagnostic d'insuffisance cardiaque est comprise entre 25 et 35 % [4]. La taille de l'infarctus est un élément déterminant du pronostic à long

terme de ces patients. Malheureusement, aucun des médicaments que nous utilisons aujourd'hui n'est capable de limiter la taille de l'infarctus du myocarde. Les effets bénéfiques de certaines classes thérapeutiques (exemple bêta-bloquants, IEC...) se produisent par d'autres mécanismes.

Expérimentalement, le « préconditionnement » est le phénomène le plus puissant connu capable de limiter la taille de l'infarctus [5]. Il est induit classiquement par la réalisation d'un ou plusieurs épisodes brefs d'ischémie–reperfusion juste avant une ischémie prolongée responsable de l'infarctus myocardique. Bien entendu, sa réalisation est impossible en l'état chez l'homme puisque les patients sont pris en charge médicalement

Adresse e-mail : ovize@sante.univ-lyon1.fr (M. Ovize).

alors que l'occlusion coronaire responsable de l'infarctus est déjà constituée.

Récemment, Zhao et al. ont décrit un nouveau concept de protection anti-ischémique qu'ils ont baptisé « postconditionning » (traduit ici par « postconditionnement ») [6,7]. Dans un modèle d'infarctus expérimental chez le chien, ils ont démontré que la réalisation de trois épisodes d'ischémie de 30 secondes séparés chacun de 30 secondes, juste *après* une occlusion coronaire prolongée de 60 minutes réduit la taille de l'infarctus d'une manière comparable au preconditionnement. Il est important de considérer qu'au cours du postconditionnement, les épisodes brefs d'ischémie–reperfusion sont réalisés non pas avant l'ischémie prolongée (comme au cours du preconditionnement), mais juste après, *au moment de la reperfusion* du myocarde infarcté.

2. Postconditionnement : éléments actuels sur le mécanisme

Zhao et al. ont attribué le mécanisme de cette protection à une limitation de la production de radicaux libres de l'oxygène dans les premières minutes de la reperfusion [6,7]. D'autres auteurs ont récemment rapporté que le postconditionnement protège le myocarde reperfusé probablement par activation d'une voie appelée PI3-kinase–Akt–eNOS [8,9]. Nous avons récemment démontré, dans un modèle d'ischémie–reperfusion chez le lapin, que le postconditionnement module l'ouverture, lors des premières minutes de reperfusion, du pore de transition de perméabilité mitochondriale [10]. Ce pore de transition de perméabilité mitochondriale est un mégacanal situé dans la membrane interne de la mitochondrie [11]. Il est fermé en conditions normales, et s'ouvre lors d'une souffrance intense de la mitochondrie. Cette ouverture représente pour la cellule un point de non-retour vers la mort, qu'elle soit de nature nécrotique ou apoptotique. Les conditions favorables à son ouverture sont une baisse de l'ATP intra-cellulaire, une accumulation de Ca^{2+} dans la mitochondrie, une surproduction de radicaux libres de l'oxygène : toutes ces conditions sont réunies lors d'une ischémie–reperfusion prolongée [12–14]. C'est exactement la séquence d'événements qui se produit lors d'un infarctus du myocarde reperfusé. Clairement, des travaux fondamentaux seront nécessaires pour comprendre comment le postconditionnement peut modifier la fonction de transition de perméabilité mitochondriale.

3. Postconditionnement : la physiopathologie de l'infarctus « revisitée »

La description du phénomène de postconditionnement a, par ailleurs, réactivé le débat sur l'existence de la « nécrose de reperfusion ». Depuis plus de 30 ans, les auteurs se disputent pour savoir si, au cours d'une séquence d'ischémie–reperfusion prolongée aboutissant à un infarctus, la mort cellulaire se produit majoritairement pendant l'ischémie (comme le pensait la grande majorité) ou également au moment de la reperfusion. Pour démontrer qu'une partie de l'infarctus final est due à

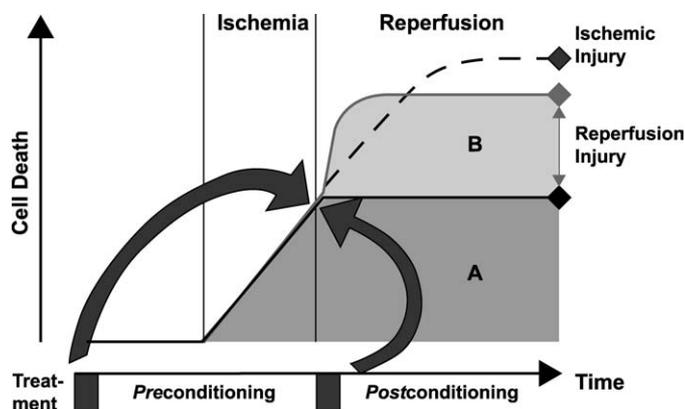


Fig. 1. Protocole expérimental.

Une partie des cellules qui meurent après ischémie–reperfusion sont irréversiblement lésées au cours de l'ischémie (A) alors que l'autre partie est lésée pendant la reperfusion (B). D'après Garcia Dorado and Piper [17].

une mort cellulaire liée à des mécanismes délétères se produisant pendant la reperfusion, il faut prouver qu'un traitement appliqué uniquement lors de la reperfusion (et absolument pas avant ou pendant l'ischémie) permet de diminuer la taille finale de l'infarctus. Aucune substance n'a clairement démontré cela dans les modèles classiques *in vivo* d'infarctus et a fortiori pas chez l'homme, bien qu'il existât des éléments en faveur de la nécrose de reperfusion, principalement sur des modèles *in vitro* ou cellulaires [15]. Le postconditionnement apporte incontestablement la preuve de l'existence et de l'importance de la nécrose de reperfusion. Le fait que l'on puisse réduire de moitié la taille de l'infarctus par une intervention qui se situe au moment de la reperfusion (après l'ischémie), implique forcément qu'au moins la moitié de la taille de l'infarctus est en rapport avec des phénomènes se produisant à ce moment précis (Fig. 1). Plusieurs travaux expérimentaux montrent que cet infarctus de reperfusion est lié à des phénomènes délétères qui se produisent *pendant les toutes premières minutes* de reperfusion. En effet, si l'on réalise les épisodes brefs d'ischémie–reperfusion « postconditionnant » après que les cinq premières minutes de reperfusion se soient écoulées, la protection ne se développe pas : aucune réduction de taille d'infarctus n'est obtenue. Autrement dit, il existe une « fenêtre de tir » très étroite pour intervenir, qui se situe dans les toutes premières minutes de la reperfusion.

4. Postconditionnement : un intérêt clinique majeur

Le phénomène de « Postconditionnement » présente un intérêt clinique potentiel, à plusieurs titres : [1] la taille de l'infarctus est un déterminant du pronostic des patients présentant un infarctus aigu du myocarde, [2] le bénéfice obtenu expérimentalement est très important (réduction de taille d'infarctus en moyenne de 30 à 70 %, [3] aucune thérapeutique actuelle ne cible les phénomènes délétères se produisant dans les premières minutes de reperfusion. Enfin, il est envisageable d'appliquer un protocole comparable lors de la reperfusion coronaire par angioplastie qui est réalisée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869610>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869610>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)