

## Le préconditionnement : adaptation du cardiomyocyte à l'ischémie

Michel Ovize

De brefs épisodes ischémiques répétés précédant une ischémie prolongée réduisent de façon importante l'étendue de la zone myocardique infarctée. Cette protection endogène, appelée préconditionnement, peut être considérée comme un traitement adjuvant de la reperfusion myocardique. Plusieurs médiateurs responsables de l'induction du préconditionnement ont été identifiés et l'ensemble des études pharmacologiques démontrent que l'activation de leurs récepteurs induit une protection myocardique. Cette protection passe par l'activation secondaire des canaux  $K^+$  dépendants de l'ATP. L'implication de la protéine-kinase C dans le préconditionnement est démontrée mais son rôle précis reste en discussion. Par ailleurs, on a pu établir que cette protection s'applique également à d'autres organes. Chez l'homme, si la chirurgie cardiaque et l'angioplastie coronaire ont permis de mettre en évidence l'existence du préconditionnement, on s'oriente désormais vers l'utilisation d'agents pharmacologiques pour tenter de le reproduire.

**E**n 1984, Neely et Grotyohann ont montré que la répétition d'épisodes ischémiques n'a d'effet cumulatif ni sur l'étendue de la nécrose myocardique, ni sur le dysfonctionnement contractile postischémique, ni sur la dégradation du contenu intracellulaire en ATP (adénosine triphosphate), le substrat énergétique cellulaire principal [1].

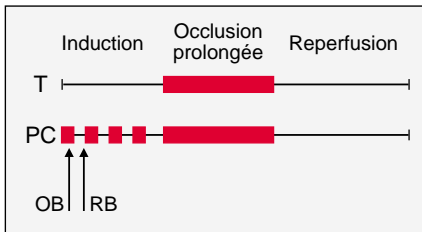
### Les effets protecteurs du préconditionnement

En 1986, Murry *et al.* ont élargi ce concept à la suite d'une observation surprenante [2]. Ces auteurs ont montré que des occlusions coronaires brèves (trop courtes pour pro-

voquer une nécrose myocytaire) réalisées avant une occlusion plus prolongée (de durée suffisante pour provoquer un infarctus myocardique) pouvaient réduire de façon importante (50 % à 75 %) la taille finale de l'infarctus (*figure 1*). Le fait de rendre le myocarde brièvement ischémique induit une protection endogène qui s'exprime lors d'une ischémie prolongée consécutive. Ils ont appelé ce phénomène préconditionnement (traduit de l'anglais *preconditioning*). Tout se passe comme si le myocarde qui vient de subir une ou plusieurs ischémies brèves garde la mémoire de cette agression et met en jeu des mécanismes endogènes qui lui permettront de mieux tolérer une ischémie prolongée à venir.

#### ADRESSE

M. Ovize : professeur des universités, praticien hospitalier. Service de cardiologie (Pr X. André-Fouët), Hôpital cardiologique et pneumologique Louis-Pradel, 59, boulevard Pinel, 69394 Lyon Cedex 03, France.



**Figure 1. Protocole expérimental type.** Induction : période pendant laquelle les animaux « préconditionnés » sont soumis à un ou plusieurs épisodes ischémiques brefs (OB : occlusion brève) séparés les uns des autres par une courte reperfusion (RB : reperfusion brève). Pendant cette même période, aucune intervention n'est faite sur les animaux du groupe témoin. La période d'induction est suivie d'une phase d'occlusion prolongée et de reperfusion responsables de l'infarctus du myocarde. T : groupe témoin ; PC : groupe préconditionné.

Différentes études ont permis de préciser que la répétition des épisodes brefs d'ischémie-reperfusion n'est pas indispensable pourvu que la durée de (s) épisode(s) ischémique(s) bref(s) soit au moins de 2 à 3 minutes selon les espèces [3-6]. En revanche, la courte phase de reperfusion située entre l'occlusion brève, initiale, et l'occlusion prolongée doit être d'au moins une minute. Mais si elle se prolonge au-delà de 2 heures, l'effet protecteur disparaît. La tolérance à l'ischémie est donc transitoire, ne s'exprimant que dans une fenêtre de temps de quelques heures. Une seconde limite essentielle de ce phénomène protecteur concerne la durée de l'occlusion coronaire prolongée. Murry *et al.* ont observé, chez le chien, que le préconditionnement, présent lorsque l'ischémie prolongée dure 40 minutes, disparaît lorsque celle-ci s'étend sur une durée de 3 heures [2]. Autrement dit, il faut qu'il y ait reperfusion suffisamment précoce du myocarde ischémique pour que le préconditionnement puisse s'exprimer (figure 2). Si la reperfusion ne survient pas, ou se produit trop tardivement, il ne restera plus de myocarde à sauver ! En ce sens, le préconditionnement peut être considéré comme un traitement adjuvant de la reperfusion myocardique. En d'autres termes : le préconditionnement n'empêche pas la mort cellulaire, il la retarde.

Cependant, Kuzuya *et al.* (Osaka, Japon) ont montré que la protection induite par une ischémie/reperfusion brève était « biphasique » : (1) une première phase immédiate correspondant au préconditionnement conventionnel (que l'on vient de définir) ; (2) une seconde phase, tardive, survenant après une période réfractaire d'environ 24 heures et s'exprimant aussi, en l'absence de toute autre intervention intercurrente, par une limitation de la taille de l'infarctus [7]. En pratique, si 6 heures s'écoulent entre l'épisode ischémique initial et l'occlusion coronaire prolongée, il n'y a plus de limitation de la taille de l'infarctus. Mais si l'on attend 24 heures (au lieu de 6 heures) pour réaliser une occlusion coronaire prolongée, on voit réapparaître un effet protecteur de l'ischémie inductrice initiale sous la forme d'une limitation de la taille de l'infarctus. Marber *et al.* (Londres, GB) ont appelé cette protection retardée : « préconditionnement tardif » ou « seconde fenêtre de protection » [8].

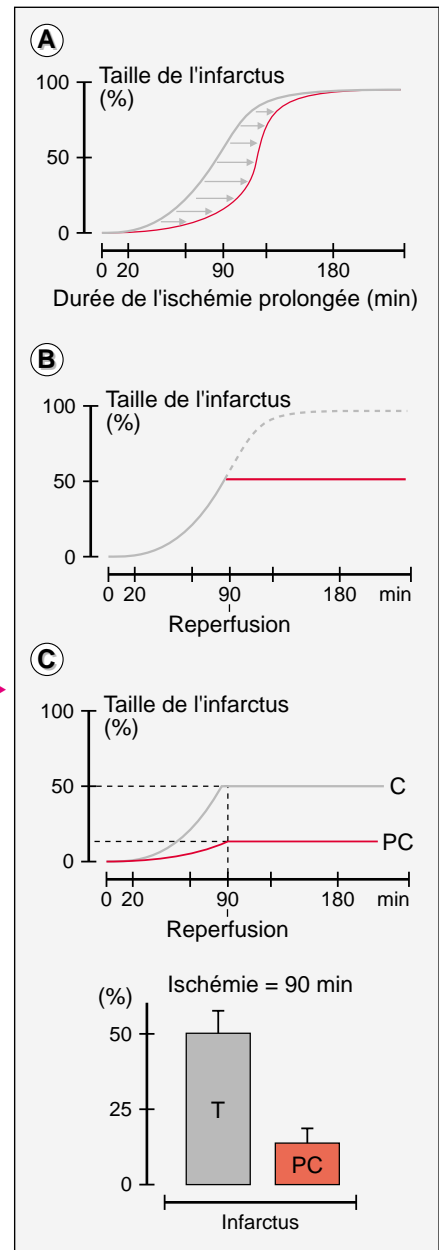
### Le mécanisme du préconditionnement précoce

#### Modifications énergétiques et ioniques intracellulaires

Lors de l'ischémie, la production d'ATP est essentiellement réalisée

**Figure 2. Effet du préconditionnement sur la cinétique d'extension de l'infarctus.** A. L'extension de la nécrose myocardique au cours de l'ischémie se fait selon une courbe sigmoïde. Chez le chien, la totalité de la zone à risque (ischémique) est infarctisée après environ 180 minutes d'ischémie. Le préconditionnement décale cette courbe vers la droite ; il retarde le développement de l'infarctus. B. La seule façon de limiter l'extension d'un infarctus est la levée de l'ischémie, c'est-à-dire la reperfusion du myocarde. Ici, une reperfusion à la 90<sup>e</sup> minute d'ischémie réduit de moitié la taille finale de l'infarctus. C. Le bénéfice du préconditionnement se combine à celui de la reperfusion pour aboutir à une limitation significative de la taille finale de l'infarctus. T : groupe témoin ; PC : groupe préconditionné.

par la voie de la glycolyse anaérobie dont le rendement est faible. Murry *et al.* ont observé à la fois un ralentissement de l'utilisation de l'ATP et un ralentissement de la glycolyse anaérobie entre la 5<sup>e</sup> et la 15<sup>e</sup> minutes d'ischémie prolongée, infarctoïde, chez les chiens préconditionnés [9]. Cette observation a été confirmée par Kida *et al.* (Kyoto, Japon) qui, en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN), ont observé, chez le porc, une réduction de la dégradation de l'ATP mais aussi une limitation de l'acidose entre la 5<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> minute d'isché-



mie prolongée [10]. Ces modifications s'accompagnent d'une réduction de l'accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Ca}^{2+}$  au cours de l'ischémie prolongée par inhibition des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  [11].

### Récepteurs membranaires et induction de la protection

Plusieurs médiateurs responsables de l'induction du préconditionnement ont été identifiés, avec quelques variations en fonction de l'espèce animale utilisée. Tous les auteurs ont utilisé la même approche pharmacologique qui consiste à démontrer: (1) qu'un antagoniste du récepteur testé abolit la limitation de taille de l'infarctus lorsqu'il est administré avant et/ou pendant les ischémies brèves inductrices chez les animaux préconditionnés; et (2) qu'un agoniste dudit récepteur induit à lui seul (c'est-à-dire, s'il est administré à la place des ischémies brèves inductrices) le préconditionnement. Cette démonstration a été effectuée pour les récepteurs de l'adénosine ( $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_3$ ), les canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ , les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, les récepteurs  $\text{B}_2$  de la bradykinine, les récepteurs  $\text{M}_2$ -muscariniques, les récepteurs  $\text{AT}_1$  de l'angiotensine, les récepteurs  $\text{ET}_1$  de l'endothéline, les récepteurs sensibles à l'étirement, les récepteurs opioïdes  $\kappa$  [12-16]. Il est intéressant de noter que l'effet préconditionnant de l'administration d'agonistes des récepteurs  $\text{A}_1$  de l'adénosine, des récepteurs de l'endothéline et des mécanorécepteurs sensibles à l'étirement est annihilé par l'administration de glibenclamide, un bloqueur des canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ . Cela suggère que la protection myocardique induite par l'activation de ces récepteurs passe par l'activation secondaire des canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ .

### Les canaux $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ en tant que système effecteur

Les canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$  sont activés lors d'une diminution de la concentration intracellulaire en ATP (par exemple, lors d'une ischémie) [17]. L'activation s'accompagne d'un important flux sortant de potassium, d'un raccourcissement du potentiel d'action monophasique et d'une abolition de l'activité contractile du cardiomyocyte. L'ATP intracellulaire,

épargné par la forte réduction de l'activité mécanique, pourrait alors être utilisé pour le fonctionnement de certains systèmes consommateurs d'ATP essentiels à la survie de la cellule comme les pompes ioniques membranaires. Ce schéma physiopathologique, dont on comprend l'intérêt dans l'explication du phénomène de préconditionnement, reste néanmoins spéculatif.

### Le lien entre inducteur et effecteur: la protéine-kinase C?

Le candidat théorique pour faire le lien entre le(s) récepteur(s) membranaire(s) activé(s) et l'effecteur  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$  est la protéine-kinase C (PKC). L'implication de la PKC dans le préconditionnement est soutenue par plusieurs travaux. Une ischémie brève provoque la translocation de la PKC du cytosol vers la membrane cellulaire du cardiomyocyte chez le rat [18]. Ytrehus *et al.* (Mobile, AL, USA) ont montré, chez le lapin, que l'administration *in vivo* de staurosporine, un inhibiteur (non spécifique) de la PKC pouvait empêcher le préconditionnement [19]. Ces mêmes auteurs ont montré, sur le cœur isolé de lapin, que le PMA (4-phorbol-12-myristate-13-acétate), un activateur de la PKC, pouvait induire le préconditionnement. Speechly *et al.* (Londres, GB) ont rapporté que l'on peut respectivement bloquer ou reproduire l'effet protecteur du préconditionnement dans le cœur isolé de rat par l'administration de chélérythrine (antagoniste de la PKC) ou un analogue du diacylglycérol (DAG), l'activateur de la PKC [20]. Il est par ailleurs établi que la plupart des différents récepteurs membranaires précédemment cités sont couplés à la PKC. Enfin, la PKC peut régler l'activité des canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ . Hu *et al.* (Montréal, Québec, Canada) ainsi que Light *et al.* (Calgary, Canada) ont récemment montré que la PKC règle l'activité des canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$  dans le cardiomyocyte ventriculaire de lapin [21, 22]. Liu *et al.* (Baltimore, MD, USA) ont observé que l'activation de la PKC augmente le courant  $\text{I}_{\text{KATP}}$  induit par inhibition métabolique ou administration de pinacidil qui chacun peuvent provoquer le préconditionnement [23]. En théorie, il est donc envisageable que la PKC, qui est reliée aux différents

récepteurs précités et règle en partie l'activité des canaux  $\text{K}^+_{\text{ATP}}$ , joue un rôle important dans le préconditionnement (figure 4).

Le rôle précis de la PKC dans le préconditionnement reste toutefois débattu. La démonstration d'une différence de translocation de la PKC au cours de l'ischémie prolongée entre myocarde témoin et préconditionné n'est pas faite. La PKC comporte en fait de nombreuses isoformes, variables selon les espèces et les tissus, dont le rôle respectif dans le préconditionnement myocardique reste à établir. Cependant, Ping *et al.* (Louisville, KY, USA) ont montré récemment, dans un modèle de lapin éveillé, préconditionné, que de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion augmentent de manière sélective la translocation du cytosol vers la membrane des isoformes myocardiques  $\epsilon$  et  $\eta$  [24]. La plupart des travaux impliquant la PKC, sur la base de l'utilisation de ses inhibiteurs et de ses activateurs, n'ont pas mesuré l'activité de l'enzyme. La PKC phosphoryle d'autres protéines comme les MAP-K (*mitogen-activated protein*

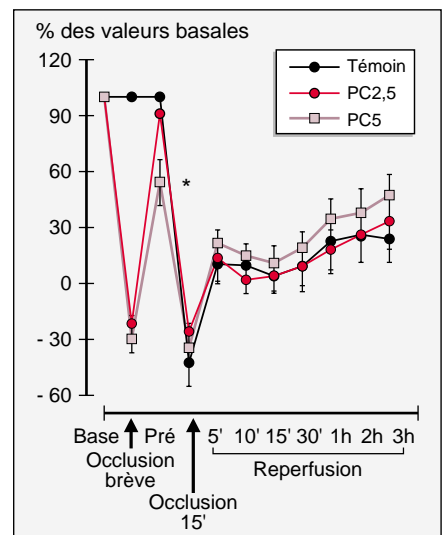


Figure 3. **Le préconditionnement n'atténue pas la sidération myocardique.** Les cœurs de chiens préconditionnés par une ischémie brève de 5 minutes (PC5) ou 2,5 minutes (PC2,5) (n'engendrant pas en soi de dysfonctionnement avant l'ischémie suivante de 15 minutes) ne présentent pas une meilleure récupération fonctionnelle postischémique. \*  $p < 0,05$  contre témoin. Pré: préocclusion.

kinases), les MAP-KK (*MAP-K kinases*), qui pourraient aussi jouer un rôle dans cette protection myocardique. En somme, des travaux complémentaires sont nécessaires pour préciser la place de la PKC dans le mécanisme du preconditionnement.

## La seconde fenêtre de protection

Le phénomène, appelé « seconde fenêtre de protection » ou preconditionnement tardif, a été moins étudié que le preconditionnement précoce. Il semble conférer une protection de nature parfois différente. Sun *et al.* (Houston, TX, USA) ont montré, sur le modèle du porc éveillé, que le preconditionnement retardé protège contre la sidération myocardique (*myocardial stunning*) mais pas contre l'infarctus [25]. Cette protection est donc en miroir par rapport au preconditionnement précoce qui limite la taille de l'infarctus mais n'atténue par le *stunning*. Le mécanisme de cette protection retardée reste très mal connu. Naturellement, son délai d'apparition a fait évoquer une relation avec la nécessité d'une synthèse *de novo* de protéines ou des modifications post-traductionnelles de l'activité de certaines protéines. Les candidats évoqués sont les proto-oncogènes, les anti-oxydants intracellulaires, les protéines de stress ou encore le monoxyde d'azote (NO). La protéine HSP70 inductible (HSP70<sub>i</sub>) a été la plus étudiée; le contenu myocardique d'ARNm d'HSP70<sub>i</sub> est augmenté après une agression ischémique brève [26]. La transfection dans le cœur de rat d'HSP70 humaine augmente la tolérance à une ischémie prolongée [27]. Ces études suggèrent mais ne prouvent pas le lien de cause à effet entre ces protéines et la protection conférée; en effet, il faudrait démontrer que le blocage de la synthèse d'HSP70 empêche la limitation de la taille de l'infarctus chez des animaux preconditionnés. Malgré tout, les voies de signalisation cellulaire activant la synthèse de HSP70 semblent en partie communes avec celles impliquées dans le preconditionnement précoce. En particulier, l'activation de la PKC semble aussi intervenir dans le preconditionnement retardé. L'administration de chélérethrine pendant la phase d'induction empêche l'apparition de

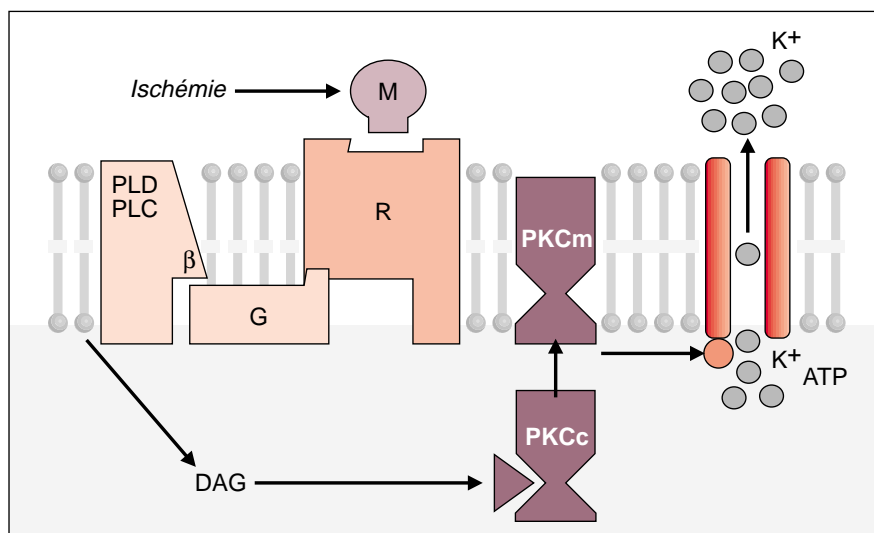


Figure 4. **Théorie du preconditionnement précoce.** L'ischémie résultant des épisodes brefs d'occlusion coronaire de la phase d'induction libère un médiateur (exemple: adénosine) qui se fixe sur un récepteur à la surface de la membrane cellulaire du myocyte. Une cascade de transmission de ce signal conduit à la production d'un second messenger cytosolique (le DAG) qui active à son tour une PKC dont un des rôles est de régler l'activité des canaux  $K^+_{ATP}$ . M: médiateur; R: récepteur; G: protéine G; PLD et PLC: phospholipases D et C; DAG: diacylglycérol; PKCc et PKCm: protéine-kinase C cytosolique et membranaire;  $K^+_{ATP}$ : canal  $K^+$  sensible à l'ATP.

la protection retardée chez le lapin [28]. Le lien entre PKC et les protéines éventuellement impliquées dans la seconde fenêtre de protection reste cependant à déterminer. Enfin, récemment, Bolli *et al.* ont montré, dans un modèle de preconditionnement tardif chez le lapin éveillé, que le NO peut être à la fois un inducteur et un médiateur de la protection [29].

## Les conséquences fonctionnelles du preconditionnement

Le preconditionnement réduit de façon importante l'étendue de la taille de l'infarctus. Il est donc possible qu'il atténue également les phénomènes délétères associés à l'ischémie et à la reperfusion: les arythmies ventriculaires et le dysfonctionnement contractile postischémique.

### La réduction des arythmies ventriculaires

Shiki et Hearse (Londres, GB) ont démontré que le preconditionnement limite de façon significative l'incidence des arythmies ventriculaires (tachycardie et fibrillation ventriculaires) chez le rat [30]. Cet effet

anti-arythmique est transitoire: son existence dans les autres espèces animales demeure débattu. Vegh *et al.* (Szeded, Hongrie) ont montré que le preconditionnement limite l'incidence des tachycardies et des fibrillations ventriculaires chez le chien [31]. Cependant, ces travaux ne peuvent être considérés comme concluants puisque les auteurs n'ont pas mesuré le débit collatéral myocardique ni la taille de la zone à risque qui sont des déterminants principaux des arythmies ventriculaires dans ce modèle. Nous avons récemment montré que, contrairement à ce qui a été observé chez le rat, le preconditionnement ne limite pas l'incidence des arythmies ventriculaires chez le porc. De plus, il a des effets potentiellement délétères puisqu'il abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire, diminue la durée du potentiel d'action et accélère la survenue de fibrillation ventriculaire au cours de l'ischémie prolongée [32]. Cependant, ce possible effet arythmogène du preconditionnement sur ce modèle n'est pas dû à l'activation des canaux  $K^+$  dépendants de l'ATP qui sont impliqués dans la limitation de la taille de l'infarctus par le preconditionnement et ont été par ailleurs



incriminés dans la genèse d'arythmies ventriculaires dans certaines préparations expérimentales [33]. En somme, l'effet anti-arythmique du préconditionnement reste incertain dans les espèces autres que le rat et les mécanismes de l'effet du préconditionnement sur l'arythmogénèse ventriculaire demandent à être précisés.

### L'atténuation de la fonction contractile postischémique

La fonction du ventricule gauche est un déterminant essentiel du pronostic vital après infarctus. L'analyse des effets du préconditionnement sur la récupération fonctionnelle postischémique est complexe mais peut se résumer à deux questions: (1) le préconditionnement améliore-t-il le dysfonctionnement contractile régional après infarctus du myocarde? (2) Cet effet est-il dû à un effet propre du préconditionnement sur la contractilité ou est-il seulement lié à la diminution de l'étendue de la zone infarctée? L'amélioration de la fonction systolique postischémique semble, sur le plan expérimental, dépendre de la limitation de la taille de l'infarctus, les animaux préconditionnés récupérant mieux parce qu'ils ont des infarctus plus petits [34, 35]. De plus, le préconditionnement ne semble pas avoir d'effet bénéfique propre sur la contractilité. En effet, les cœurs de chiens ayant subi une occlusion coronaire de 15 minutes (n'induisant pas de nécrose) ont une fonction contractile postischémique semblable qu'ils aient ou non été préconditionnés (figure 3) [5].

### Le préconditionnement d'autres tissus

Le préconditionnement a initialement été observé au niveau du myocarde. Mais on a vu que les voies de signalisation ou les mécanismes *a priori* empruntés par les cardiomyocytes pour lutter contre l'ischémie n'ont rien de spécifique au cœur. Par ailleurs, d'autres tissus ou d'autres organes sont susceptibles de souffrir de l'ischémie. On a pu montrer que cette protection s'applique également au muscle squelettique, au cerveau, à l'intestin grêle, au foie [36-

38]. Il y a fort à parier que la recherche dans ces différents domaines se développera au cours des prochaines années tant les affections ischémiques du cerveau ou du muscle squelettique représentent des problèmes médicaux et socio-économiques importants.

### Le préconditionnement chez l'homme

On a noté que ce phénomène existe dans différentes espèces animales. On peut (peut-être de façon triviale) remarquer qu'aucune de ces espèces n'a besoin du préconditionnement myocardique, puisqu'elles ne connaissent pas l'athérosclérose coronaire ni *a priori* aucune autre raison de présenter une ischémie myocardique au cours de leur existence. La seule espèce susceptible de souffrir d'ischémie myocardique est l'espèce humaine !

De nombreux travaux ont tenté de démontrer que le préconditionnement s'applique à l'homme. Ikonomidis *et al.* (Toronto, Canada) ont montré que la quantité de cardiomyocytes humains en culture survivant à une hypoxie de 90 minutes suivie d'une réoxygénation de 90 minutes est significativement plus importante si ces cellules ont préalablement été préconditionnées par un premier épisode de 20 minutes d'hypoxie et 20 minutes de réoxygénation [39]. Speechly-Dick *et al.* ont utilisé un modèle différent constitué à partir de fragments d'oreillette droite humaine prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale cardiaque [40]. Ces lambeaux de muscle auriculaire étaient montés sur un système capable de mesurer la tension musculaire développée. Ces fragments étaient soumis à une hypoxie-réoxygénation de 90 minutes suivie de 120 minutes de reperfusion. Les fragments cardiaques préalablement préconditionnés ont développé une tension musculaire plus importante lors de la reperfusion.

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle peut constituer un modèle de préconditionnement ischémique. Yellon *et al.* (Londres, GB) ont montré que la réalisation d'un clampage intermittent de l'aorte (deux fois 3 minutes) limite la dégradation de l'ATP au cours d'une isché-

mie globale ultérieure (de 10 minutes) [41]. Cette moindre dégradation d'ATP est nécessairement le résultat d'un processus d'adaptation (précoce) à ischémie constante, que les auteurs ont interprété comme étant le préconditionnement.

Deutsch *et al.* (Philadelphie, PA, USA) furent les premiers à montrer la possibilité de préconditionner le myocarde humain au cours de l'angioplastie coronaire. Ces auteurs, qui ont soumis douze patients à une angioplastie de l'artère interventriculaire antérieure, ont observé qu'au cours du deuxième gonflage du ballon d'angioplastie, la douleur angineuse, l'élévation du segment ST (témoin électrocardiographique de l'ischémie) et la production de lactate étaient moindres qu'au cours d'un premier gonflage de 90 secondes réalisée 5 minutes plus tôt [42]. On remarquera que, lors de la chirurgie cardiaque ou au cours de l'angioplastie coronaire, il n'est bien entendu pas question d'induire chez les patients un infarctus du myocarde ; l'ischémie-test est ici de courte durée et le critère de jugement ne peut pas être la taille de l'infarctus mais un autre index d'ischémie (anomalie du tracé ECG, libération d'enzyme musculaire cardiaque comme la troponine I...). Tomai *et al.* (Rome, Italie) ont suggéré que le moindre sus-décalage du segment ST observé au cours du second gonflage par rapport au premier pouvait être en rapport avec l'activation des canaux  $K^+_{ATP}$  puisque la diminution du sus-décalage du segment ST au cours du deuxième gonflage est bloquée par l'administration préalable de glibenclamide, un antagoniste des canaux  $K^+_{ATP}$  [43]. Ces mêmes auteurs ont rapporté que l'aminophylline et la bamiphylline, dérivés de la théophylline, qui bloquent les récepteurs de l'adénosine, pouvaient également empêcher la diminution du sus-décalage du segment ST au cours du deuxième gonflage du ballon d'angioplastie. Toutes ces études sont néanmoins critiquables car elles ne prennent pas correctement en compte le débit collatéral coronaire. On ne peut exclure en effet que certaines collatérales s'ouvrent entre le premier et le second gonflage, ce fait expliquant au moins en partie le moindre sus-décalage observé au

cours de la deuxième ischémie. Il n'en reste pas moins que tous ces travaux vont dans le même sens et montrent l'installation d'une protection anti-ischémique après un premier épisode ischémique chez l'homme. De nombreux patients présentent, avant un infarctus du myocarde, une phase d'angor instable qui est due en fait à une succession d'ischémies brèves provoquées par la formation et la désagrégation répétées de thrombus plaquettaires au niveau d'une plaque athéroscléreuse rompue. Un certain nombre de travaux récents ont essayé de démontrer que cet angor préinfarctus pourrait induire la protection myocardique [44]. Kloner *et al.* (Los Angeles, CA, USA) ont analysé rétrospectivement les données de l'essai multicentrique TIMI 4 qui avait pour objectif la comparaison de l'efficacité de deux agents thrombolytiques, l'APSAC (anistreplase) et le rt-PA (ou la combinaison des deux) dans le traitement de l'infarctus du myocarde [45]. Ces auteurs ont comparé deux groupes de patients selon qu'ils avaient présenté ou non un angor avant l'infarctus du myocarde. Ils ont observé que les patients ayant présenté un angor préalable avaient une moindre mortalité hospitalière (3 % contre 8 %), un moindre risque de développement d'une insuffisance cardiaque ou de choc (1 % contre 7 %), une limitation de la taille de l'infarctus estimée par la libération de CPK par 24 heures ou l'extension des ondes Q sur l'ECG de surface [45]. Cependant, si les études réalisées à ce jour ont le mérite d'avoir été réalisées chez l'homme, il faut bien admettre qu'elles souffrent toutes de défauts importants qui en limitent les conclusions. L'« angor préinfarctus » y est mal défini: une douleur thoracique n'est pas forcément d'origine ischémique, et surtout nombre d'épisodes ischémiques sont cliniquement silencieux. Le délai entre l'ischémie préalable et le début de l'infarctus (dont on a vu l'importance dans les modèles animaux) est très incertain chez l'homme. L'évaluation de la circulation collatérale est très difficile en clinique, ce qui constitue un autre problème majeur. Si la chirurgie cardiaque ou l'angioplastie coronaire ont été initialement utilisées pour tenter de prouver l'existence du préconditionnement chez

l'homme, l'attitude pragmatique consiste maintenant à tenter de le reproduire par des agents pharmacologiques. Quelques travaux ont d'ores et déjà été réalisés avec l'adénosine ou des activateurs des canaux  $K^+_{ATP}$ . Lee *et al.* (Valhalla, NY, USA) ont montré que l'administration d'adénosine avant une chirurgie de pontages coronariens améliorerait de façon significative la performance myocardique post-opératoire [46]. Leeser *et al.* (Louisville, KY, USA) ont montré que la perfusion intracoronaire d'adénosine avant le premier gonflement du ballon d'angioplastie réduit de façon très nette le sus-décalage du segment ST; cet effet est comparable à celui du préconditionnement sur ce modèle [47]. Il apparaît que l'on peut envisager dans un très proche avenir l'utilisation, chez l'homme, d'agents cardioprotecteurs identifiés lors de l'étude du préconditionnement. Dans le même temps, il est indispensable de poursuivre les recherches qui permettront une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette cardioprotection endogène ■

## RÉFÉRENCES

1. Neely J, Grotyohann L. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. *Circ Res* 1984; 55: 816-24.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 5: 1124-36.
3. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Luchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82: 609-19.
4. Van Winkle DM, Thornton JD, Downey DM, Downey JM. The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. *Coron Art Dis* 1991; 2: 613-9.
5. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992; 85: 2247-54.
6. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Partial stenosis is sufficient and complete reperfusion is mandatory for preconditioning the canine heart. *Circ Res* 1992; 71: 1165-73.
7. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, *et al.* Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293-9.
8. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-72.
9. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows

energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990; 66: 913-31.

10. Kida M, Fujiwara H, Ishida M, *et al.* Ischemic preconditioning preserves creatine phosphate and intracellular pH. *Circulation* 1991; 84: 2495-503.

11. Steenbergen C, Perlman ME, London RE, Murphy E. Mechanism of preconditioning: ionic alterations. *Circ Res* 1993; 72: 112-25.

12. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers KB, *et al.* Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an  $\alpha_1$ -adrenergic mechanism. *Circ Res* 1993; 73: 656-70.

13. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992; 70: 223-33.

14. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Stretch preconditions the canine myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266: H137-46.

15. Goto M, Liu Y, Ardell J, Cohen MV, Downey JM. Bradykinin limits myocardial infarction in rabbits by protein kinase C activation and not by nitric oxide synthesis. *Circulation* 1995; 90: 1-208.

16. Wang P, Gallagher K, Downey JM, Cohen MV. Endothelin-1 limits myocardial infarction through PKC activation. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: A44.

17. Thuringer D, Cavero I. Les canaux potassiques inhibés par l'ATP cellulaire: une aventure physiologique à suspens moléculaire. *Med Sci* 1997; 13: 1049-52.

18. Strasser RH, Braun-Dullaeus R, Walendzik H, Marquetant R. Alpha-1 receptor-independent activation of protein kinase C in acute myocardial ischemia. *Circ Res* 1992; 70: 1304-12.

19. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects the ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994; 266: H1145-52.

20. Speechly-Dick ME, Mocanu MM, Yellon DM. Protein kinase C. Its role in ischemic preconditioning in the rat. *Circ Res* 1994; 75: 3586-90.

21. Hu K, Duan D, Li GR, Nattel S. Protein kinase C activates ATP-sensitive  $K^+$  current in human and rabbit ventricular myocytes. *Circ Res* 1996; 78: 492-8.

22. Light PE, Sabir AA, Allen BG, Walsh MP, French RJ. Protein-kinase C-induced changes in the stoichiometry of ATP binding activate cardiac ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Circ Res* 1996; 79: 399-406.

23. Liu Y, Gao WD, O'Rourke B, Marban E. Synergistic modulation of ATP-sensitive  $K^+$  currents by protein kinase C and adenosine. Implications for ischemic preconditioning. *Circ Res* 1996; 78: 443-54.

24. Ping P, Zhang J, Qiu Y, *et al.* Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms  $\epsilon$  and  $h$  in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity. *Circ Res* 1997; 81: 404-14.

## RÉFÉRENCES

25. Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, *et al.* Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to post-ischemic dysfunction 24 hours after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 388-403.
26. Dillmann WH, Mehta HB, Barrieux A, *et al.* Ischemia of the dog heart induces the appearance of a cardiac mRNA coding for a protein with migration characteristics similar to heat shock/stress protein 71. *Circ Res* 1986 ; 59 : 110-4.
27. Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, *et al.* *In vivo* gene transfection with heat shock protein 70 enhances myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rat. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1645-50.
28. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. Involvement of protein kinase C in the delayed cytoprotection following sublethal ischemia in rabbit myocardium. *Br J Pharmacol* 1995 ; 115 : 222-4.
29. Bolli R, Manchikalapudi S, Tang XL, *et al.* The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1997 ; 81 : 1094-107.
30. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : H1470-6.
31. Vegh A, Komori S, Papp JG, Szekeres L, Parratt JR. Antiarrhythmic effect of preconditioning in anesthetized dogs and rats. *Cardiovasc Res* 1992 ; 26 : 487-92.
32. Ovize M, Aupetit JF, Rioufol G, *et al.* Preconditioning reduces infarct size but accelerates time to ventricular fibrillation in the pig heart. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : H72-9.
33. Rioufol G, Ovize M, Loufoua J, André-Fouët X, Minaire Y. Ventricular fibrillation in preconditioned pig hearts: role of K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> channels. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : H2804-10.
34. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991 ; 84 : 341-9.
35. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993 ; 87 : 893-9.
36. Liu Y, Kato H, Nakata N, Kogure K. Protection of rat hippocampus against ischemic neuronal damage by pretreatment with sublethal ischemia. *Brain Res* 1992 ; 586 : 121-4.
37. Mounsey RA, Pang CY, Boyd JB, Forrest C. Augmentation of skeletal muscle survival in the latissimus dorsi porcine model using acute ischemic preconditioning. *J Otolaryngol* 1992 ; 21 : 315-20.
38. Osborne DL, Aw TY, Cepinskas G, Kvietys PR. Development of ischemia/reperfusion tolerance in the rat small intestine. An epithelium-independent event. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1910-8.
39. Ikonomidis JS, Tumiati LC, Weisel RD, Mickle DA, Li RK. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1994 ; 28 : 1285-91.
40. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and ATP-dependent K<sup>+</sup> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial *in vitro* model. *Circ Res* 1995 ; 77 : 1030-5.
41. Yellon DM, Alkhulaifi A, Pugsley WB. Preconditioning the human heart. *Lancet* 1993 ; 342 : 276-7.
42. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, *et al.* Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinica, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990 ; 82 : 2044-51.
43. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, *et al.* Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* 1994 ; 90 : 700-5.
44. Ovize M, Kloner RA, Hale SH, Przyklenk K. Coronary cyclic flow variations precondition the ischemic myocardium. *Circulation* 1992 ; 85 : 779-89.
45. 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 : 37-47.
46. Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Card Surg* 1995 ; 10 : 665-76.
47. Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997 ; 95 : 2500-7.

## Summary

### Preconditioning: ischemia-induced tolerance to lethal injury

Repetition of one or several brief episodes of ischemia renders the myocardium more resistant to a subsequent sustained coronary artery occlusion. The hallmark of this phenomenon, termed preconditioning, is infarct size limitation. Its mechanism is unclear but seems to involve the release of several mediators, including adenosine, norepinephrine, bradykinin, endothelin-1 and the activation of protein kinase C. This cardioprotection is not limited to the heart but can affect many other organs. Recent evidence suggests that it may also apply to the human heart, especially during cardiac surgery, coronary angioplasty or in the clinical settings of pre-infarction angina.

## TIRÉS À PART

M. Ovize.



**Société  
de Pharmacologie  
Toxicologie  
cellulaire**

Siège Social  
15, rue de l'École-  
de-Médecine  
75006 PARIS  
Téléphone :  
01 42 34 68 70  
Télécopie :  
01 44 07 10 52

nycy.fr

Luc.ferrari@ctrmed.u-nancy.fr