

La cardioprotection du myocarde ischémique: des modèles expérimentaux à l'homme.

Alain Berdeaux

UMR s Cardiologie

"Physiopathologie et Pharmacologie des
Insuffisances Coronaire et Cardiaque



L'infarctus du myocarde en France: quelques chiffres

Depuis 10 ans: 100 à 120000 IDM/an

Mortalité **globale** # 5-15% (30% en 1960)

Variations en fonction du risque clinique des malades:

Age > 65-70 ans (facteur prédictif indépendant)

Sexe: mortalité F>H (mais âge supérieur)

Antécédents d'IDM

Tabagisme

Diabète +++ (>30%)

Cholestérolémie (totale: 1.2-2.0 g/L; LDL<1.40g/L)

Facteurs de réduction de la mortalité par IDM

-Prévention primaire: cholestérol, tabac, diabète type II, etc
mais encore des insuffisances (obésité, sédentarité, ...)

- à la phase aiguë de l'IDM:

services de soins: SAMU, USIC

méthodes de diagnostic (biochimie, coronarographie)

méthodes de **REVASCULARISATION** précoce
(thrombolyse, angioplastie, chirurgie)

Prise en charge après l'IDM

Eviter la dégradation ventriculaire gauche et
l'installation d'une insuffisance cardiaque par
remodelage (dilatation progressive) du VG

D'où prise en charge thérapeutique précoce et
efficace: aspirine, β^- , IEC, statines, aldo⁻, ...

Mais, tous facteurs confondus, les risques de
passage en IC sont fonction de la **taille de
l'IDM résiduel**, d'où la nécessité d'une
cardioprotection additive à la reperfusion

Intérêts de la cardioprotection

- 1) Sauver de la **mort cellulaire** (nécrose, apoptose, autophagie...) des cardiomyocytes et des cellules vasculaires
- 2) Préserver le myocarde des **lésions de reperfusion** (accélération de l'inflammation, surcharge calcique, production de ROS, etc ... générateurs de troubles du rythme, de dysfonctions contractiles comme la sidération et l'accélération de la mort cellulaire par apoptose)

Special Article

Myocardial Protection at a Crossroads The Need for Translation Into Clinical Therapy

Roberto Bolli, Lance Becker, Garrett Gross, Robert Mentzer, Jr, David Balshaw, David A. Lathrop

Cardioprotective Interventions Tested in Clinical Trials of AMI

Negative Results

Hyaluronidase
Corticosteroids
Recombinant superoxide dismutase
Prostacyclin
Fluosol
Magnesium
Poloxamer 188 (RheothRx)
Trimetazidine
Eniporide
Cariporide
Nitrates
Magnesium
Anti-P-selectin
Antileukocyte interventions
(anti-CD18 monoclonal antibodies)

Encouraging Results

Adenosine
Glucose-insulin-potassium

Pourquoi de tels échecs thérapeutiques ?

- 1) Mécanismes physiopathologiques de l'ischémie/reperfusion insuffisamment maîtrisés
- 2) Erreurs de conception des essais cliniques et défaut des méthodes de mesure de la taille des infarctus chez l'homme (seul critère retenu: la réduction de mortalité...)
- 3) Modèles expérimentaux non adaptés à la réalité clinique (limites de la recherche pré-clinique)

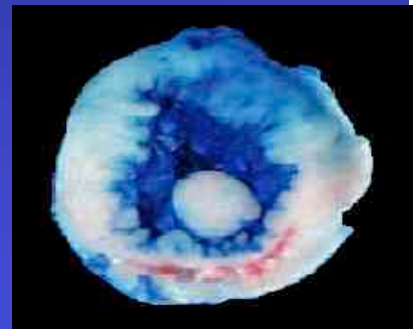
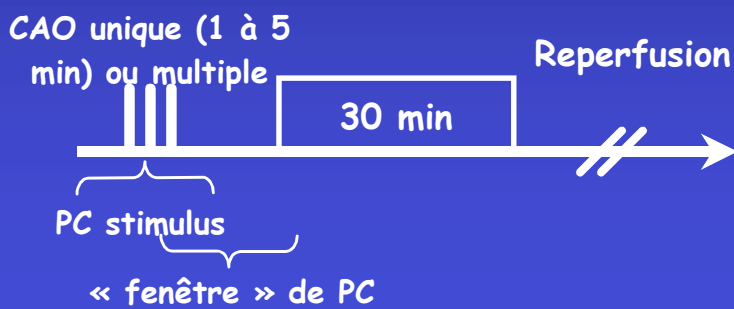
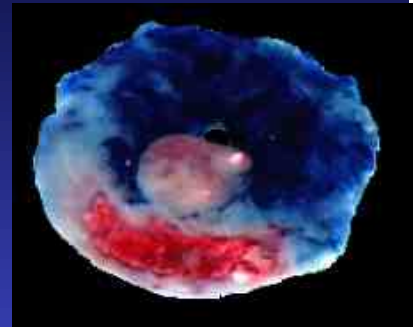
Modèles expérimentaux d'ischémie/reperfusion

- aucun modèle animal d'ischémie « spontanée »
- aucun modèle « standard » (anesthésie vs éveillé, etc)
- non prise en compte de la circulation collatérale,
- non prise en compte des facteurs de co-morbidité associés à l'insuffisance coronaire (diabète, athérosclérose, vieillissement)
- reproductibilité (?) d'un modèle d'un laboratoire à un autre
- études expérimentales non randomisées, pas de double aveugle

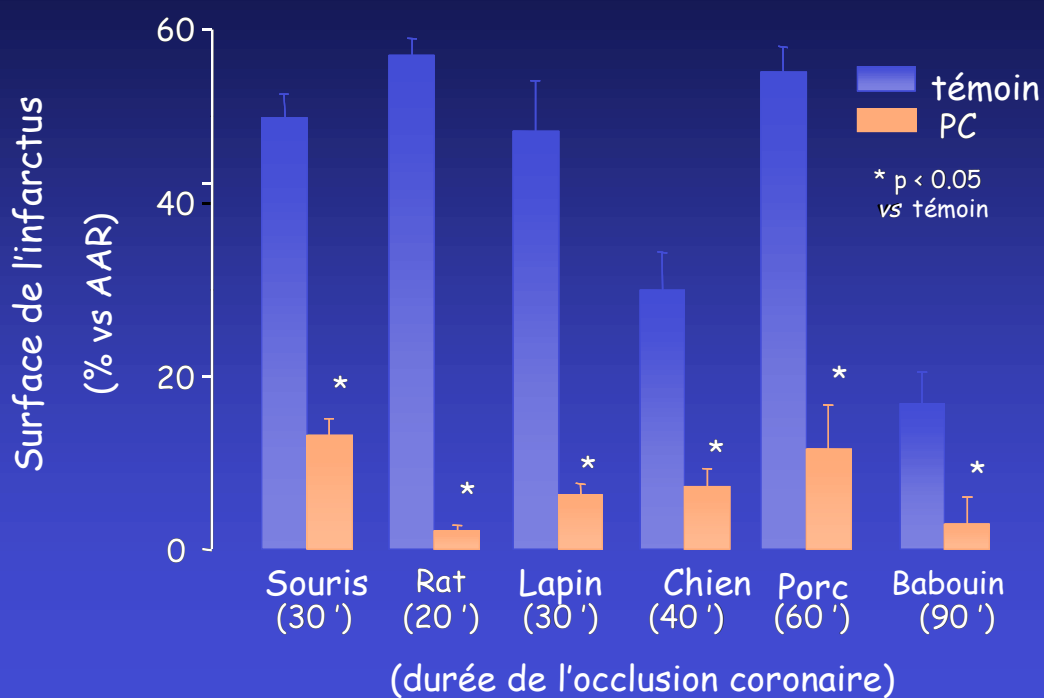
... et pourtant la cardioprotection idéale existe !

Ou les leçons du préconditionnement

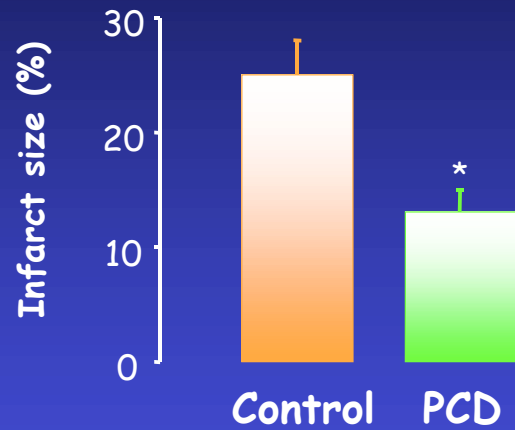
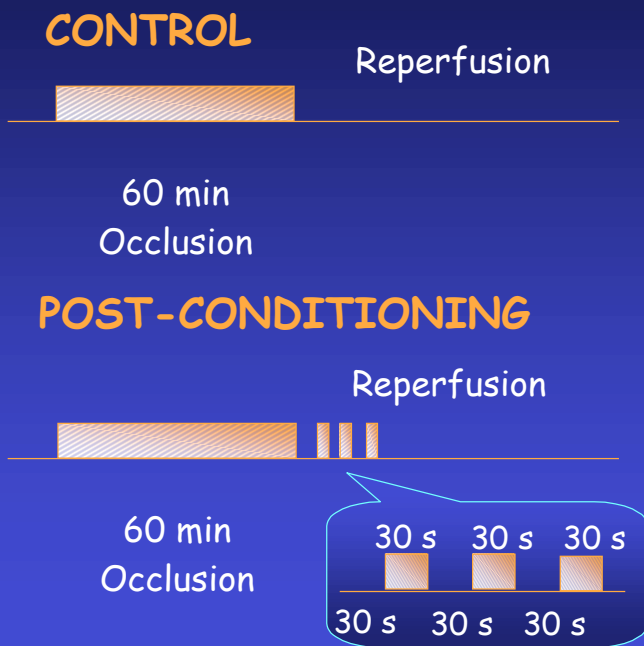
Définition du préconditionnement (Murry et al., 1986)



Le PC contre l'infarctus est un phénomène « universel »

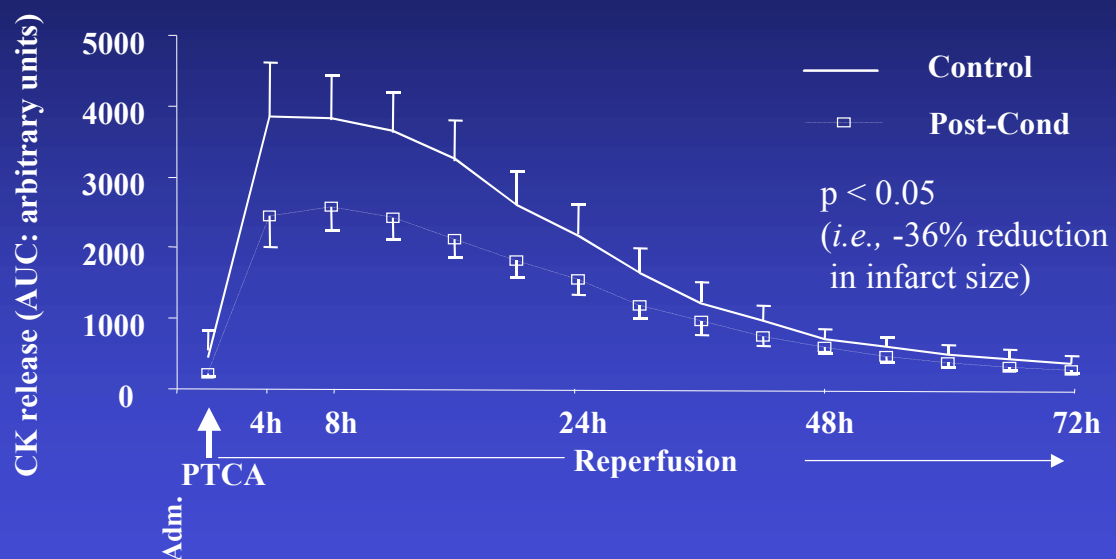


The « post-conditioning » (2003)



*, $p < 0.05$ vs Control

From Zhao *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 2003

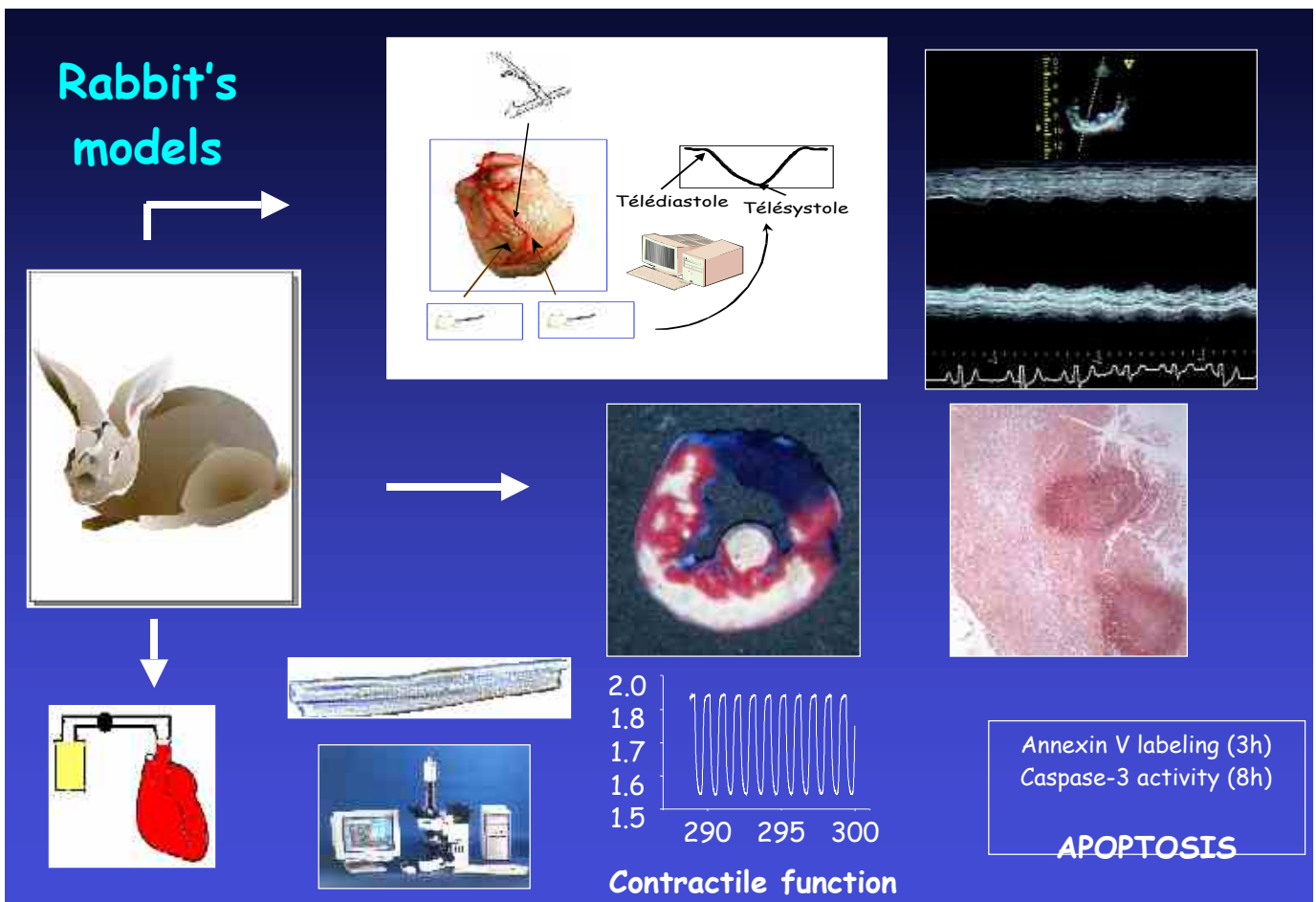


Approches pré-cliniques de la cardioprotection

Les pièges à éviter...

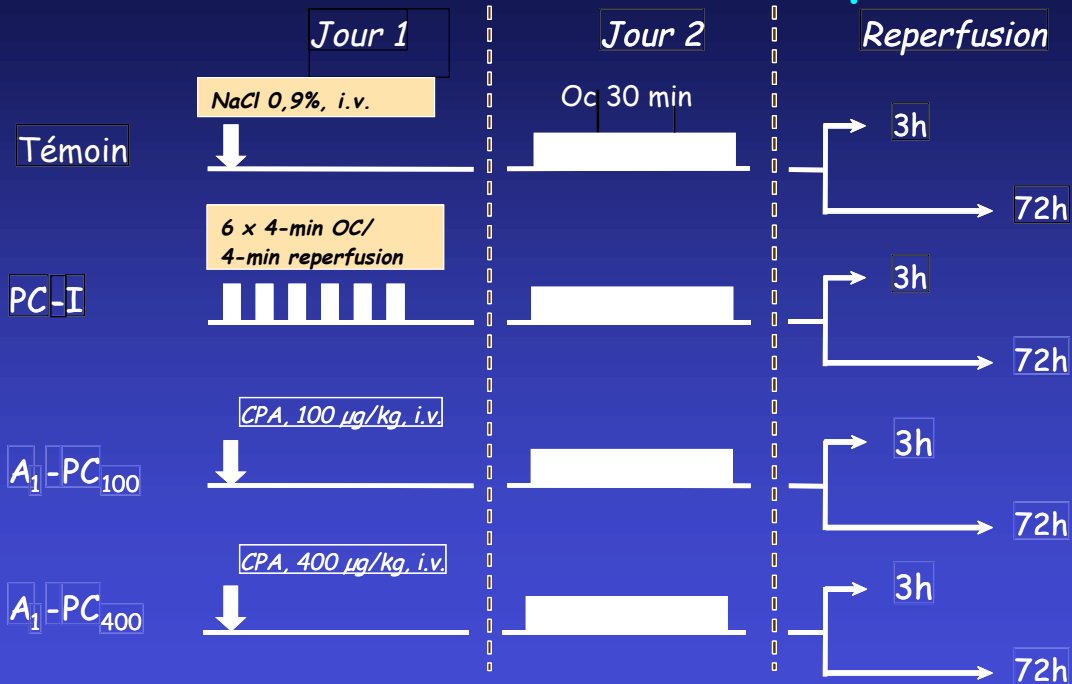
- mauvais choix d'espèce animale
- durées d'occlusion coronaire trop courtes ou trop longues,
- non corrélation à un critère fonctionnel objectif et quantifiable

notre expérience



Critique des modèles expérimentaux

Préconditionnement et durée de reperfusion



Tissier et al., Eur J Pharmacol 2002

OC, occlusion coronaire ; CPA, N6-cyclopentyladénosine

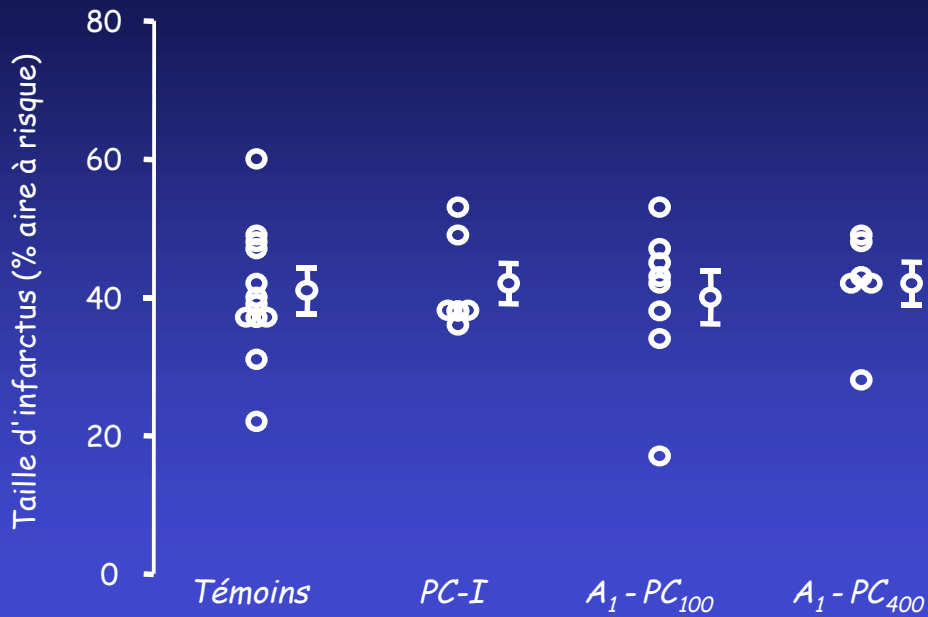
Préconditionnement et durée de reperfusion



Tailles d'infarctus après 3 h de reperfusion
et coloration par le TTC

Tissier et al., Eur J Pharmacol 2002

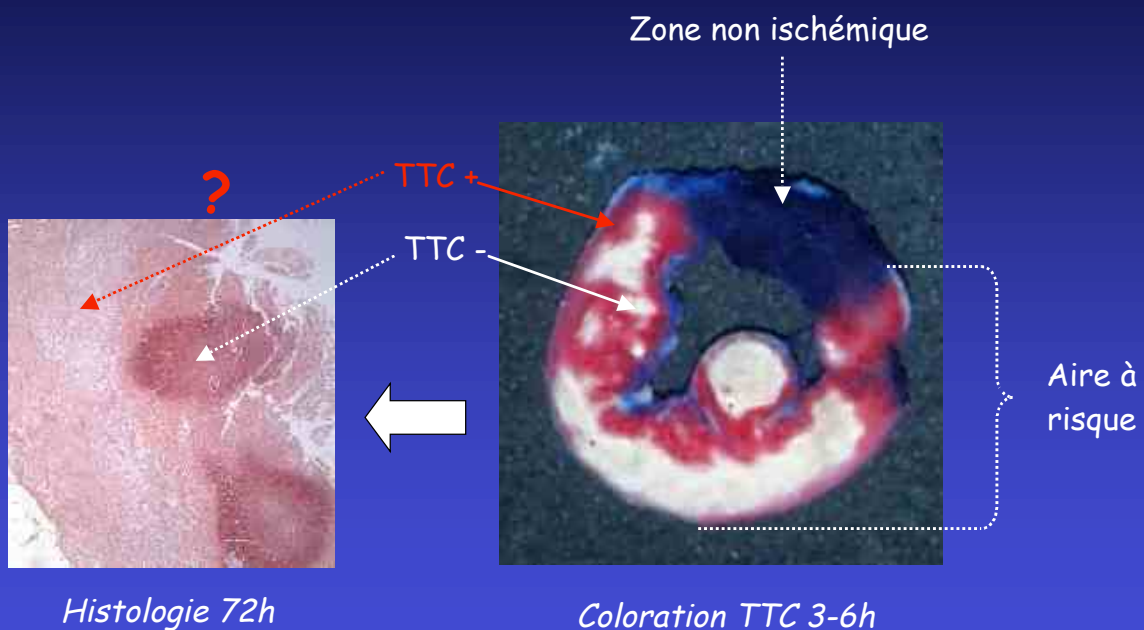
Préconditionnement et durée de reperfusion



Tailles d'infarctus après 72 h de reperfusion
et coloration par le TTC

Tissier *et al.*, Eur J Pharmacol 2002

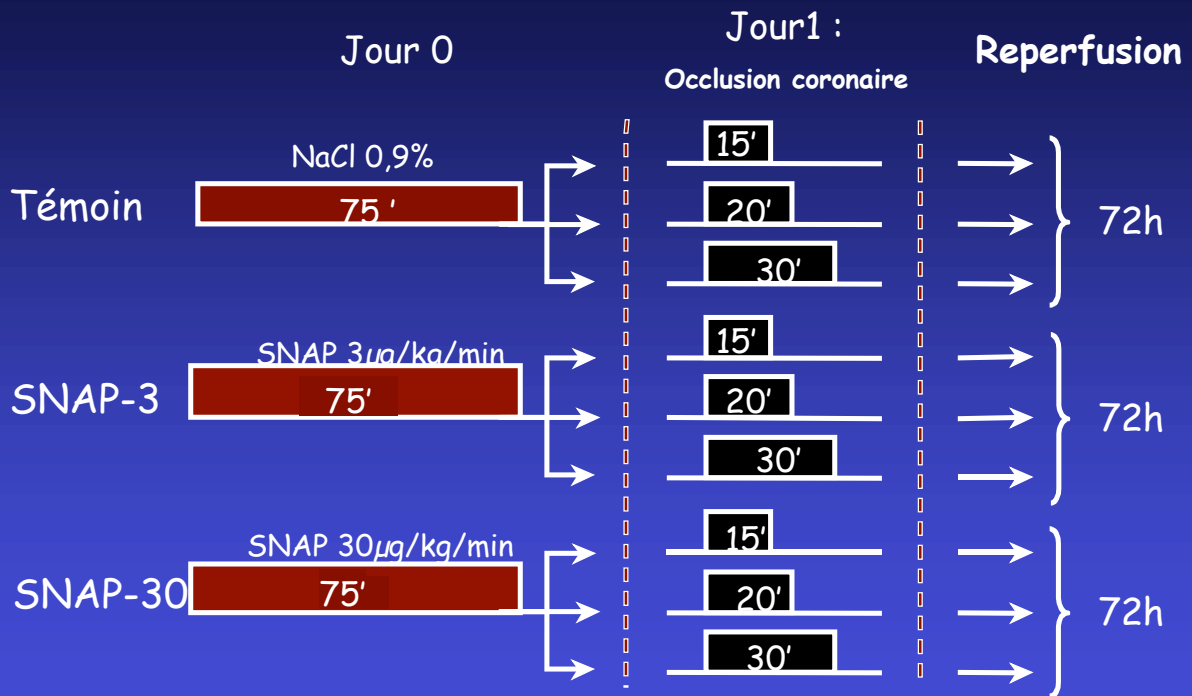
Analyses post-mortem



TTC = Chlorure de Triphényl Tétrazolium

Tissier *et al.*, Eur J Pharmacol 20

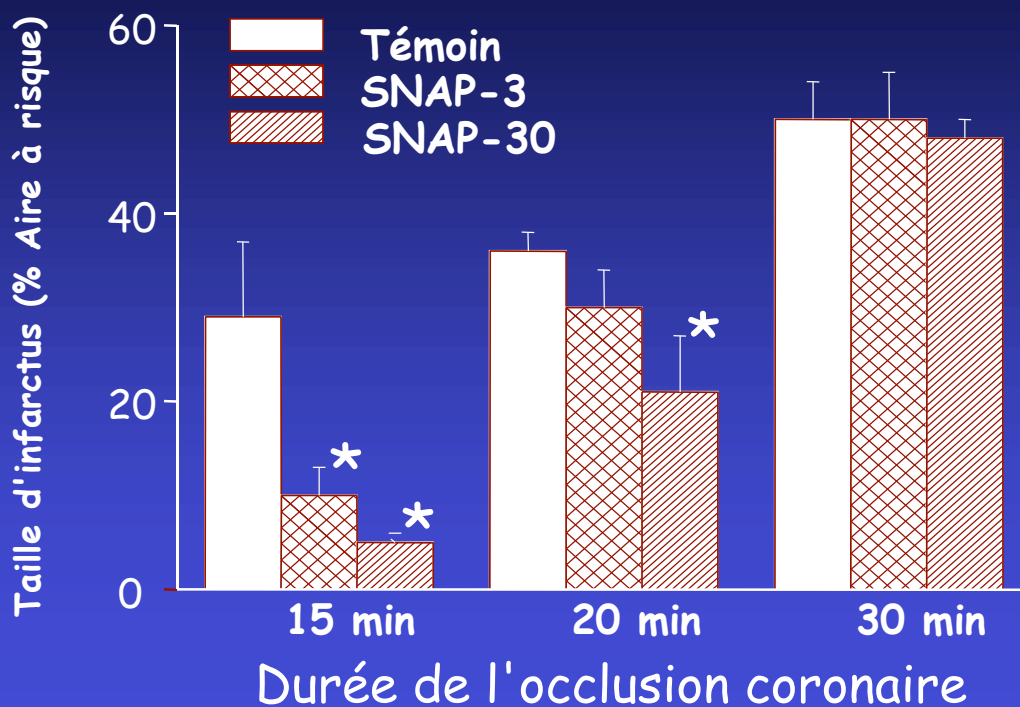
Préconditionnement et plateau de protection



SNAP : S-nitroso-N-acetylpenicillamine

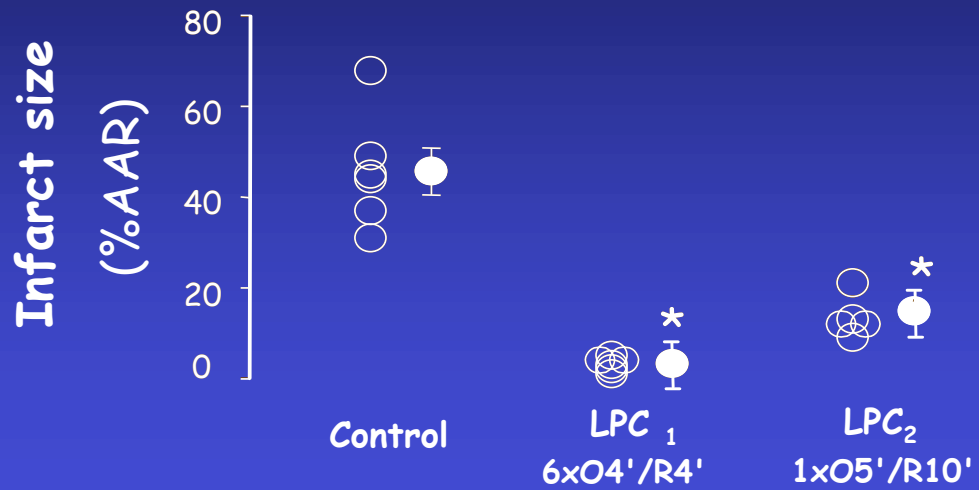
Tissier et al., Am J Physiol 2003

Préconditionnement et plateau de protection



Tissier et al., Am J Physiol 2003

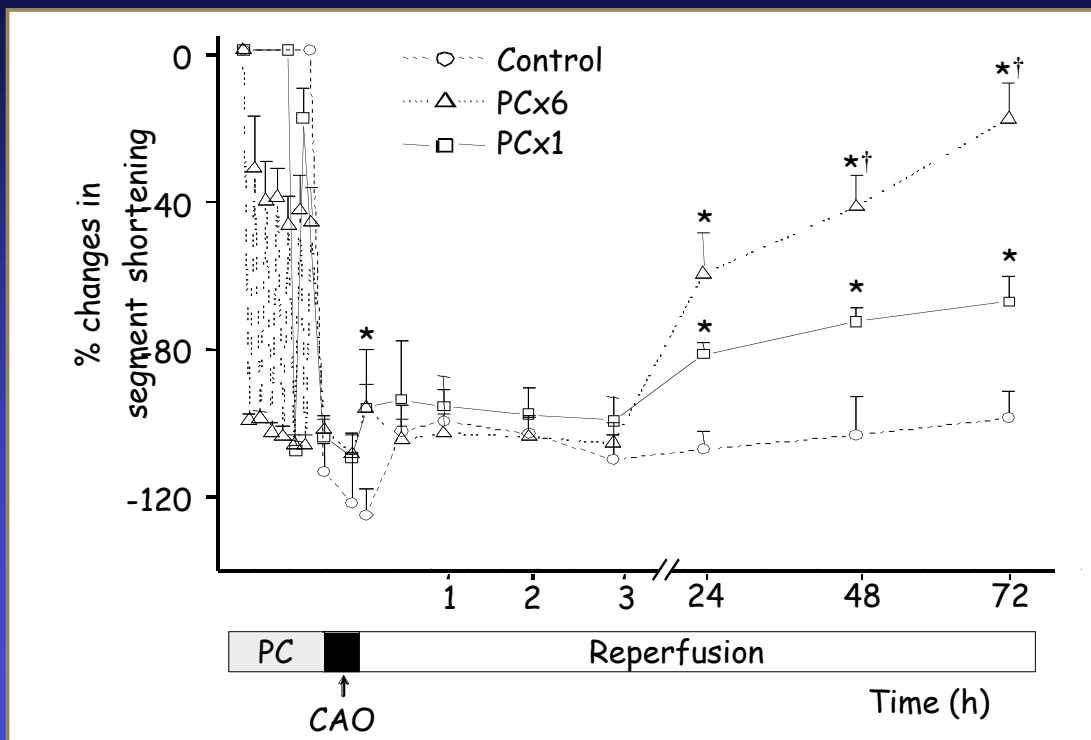
PC et fonctionnalité contractile



*p<0.05 vs control

Aouam *et al.* Am J Physiol 2005

PC et fonctionnalité contractile



Aouam *et al.* Am J Physiol 2005

Molécules cardioprotectrices en développement

Adénosine (agonistes A1 et A3)

Antagonistes des canaux ICLvol (Tamoxifen)

Agonistes PBR (SSR 180575; PK 11195)

Modulateurs du VDAC (TRO 19622; TRO 40303)

Modulateurs de l'apoptose: agonistes XIAP (Bir3-ring)

Antagonistes de Omi/HtrA2 (ucf-101), Smac/Diablo...

Antagonistes GSK-3 β (SB21763; SB415286)

UMR s INSERM U 841 (ex U 660)
ENVA/Université Paris XII/INSERM



Faculté de Médecine
de Créteil



ENVA