

# Préconditionnement ischémique à distance

Simon F. Stämpfli, Thomas F. Lüscher, Andreas J. Flammer

Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich

## Quintessence

- Le preconditionnement ischémique à distance (en anglais Remote Ischemic Preconditioning, RIPC) est une méthode simple sur le plan technique, qui a jusqu'à présent été utilisée uniquement dans les études et qui consiste à induire délibérément des ischémies dans un muscle squelettique afin d'augmenter la résistance à l'ischémie d'un autre organe.
- Les indications potentielles du RIPC sont en premier lieu les revascularisations coronaires interventionnelles et chirurgicales, ainsi que d'autres interventions chirurgicales cardiaques ou vasculaires. Toutefois, le recours au RIPC est également évalué dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des dons d'organes à partir de donneurs vivants et des opérations abdominales de grande envergure.
- L'état actuel des connaissances suggère que dans plusieurs utilisations différentes, le RIPC pourrait contribuer à un meilleur devenir. Toutefois, les résultats de grandes études randomisées actuellement en cours, avec des critères de jugement «durs», ne sont pas encore disponibles.

L'ampleur des lésions tissulaires myocardiques résultant d'un infarctus du myocarde ou d'une opération cardiaque détermine de façon décisive la mortalité après l'évènement [1]. Au cours des dernières années, de grands efforts ont été déployés pour réduire la durée de l'ischémie dans le cadre d'un évènement vasculaire aigu ou durant des opérations (de chirurgie cardiaque). Dans ce contexte, des améliorations déterminantes ont pu être obtenues grâce à l'optimisation des modes de traitement et donc la réduction du «door-to-needle time» (délai entre l'admission et l'administration du traitement), ainsi qu'au perfectionnement des méthodes chirurgicales et anesthésiques. Toutefois, les limites des possibilités dans ce domaine finissent petit à petit par être atteintes, de sorte que la recherche se concentre désormais davantage sur une réduction des lésions tissulaires associées à l'ischémie et à la reperfusion.



Simon F. Stämpfli

## Lésions provoquées par l'ischémie et la reperfusion

En cas d'hypoperfusion tissulaire, il se produit une ischémie plus ou moins prononcée, suivie en plus d'une lésion de reperfusion lorsque la circulation sanguine est rétablie par des médicaments ou par une intervention. Dans le domaine de la recherche et dans la pratique clinique, il est question de lésion d'ischémie-reperfusion, désignant donc à la fois les lésions du parenchyme occasionnées par l'ischémie et les lésions supplémentaires occasionnées par le retour du sang. Les mécanismes physiopathologiques

d'une telle lésion d'ischémie-reperfusion sont multiples, mais les facteurs suivants, qui dans leur ensemble accélèrent la destruction cellulaire, semblent néanmoins jouer un rôle prédominant: radicaux libres d'oxygène (tels que  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , etc.), dysfonction mitochondriale, infiltration de cellules inflammatoires et induction d'une apoptose. Cela signifie que la lésion tissulaire augmente plus fortement immédiatement après la reperfusion, mais atteint également plus rapidement un plafond, ce qui ne se produit qu'après atteinte de la nécrose maximale en cas d'ischémie persistante (fig. 1 ). Ainsi, la reperfusion contribue à la taille définitive de l'infarctus, ce qui est pertinent avant tout depuis l'introduction de la reperfusion thérapeutique par thrombolyse ou intervention coronaire percutanée (ICP). Au vu de ces processus, la minimisation à la fois des lésions liées à l'ischémie et de celles liées à la reperfusion est devenue une priorité.

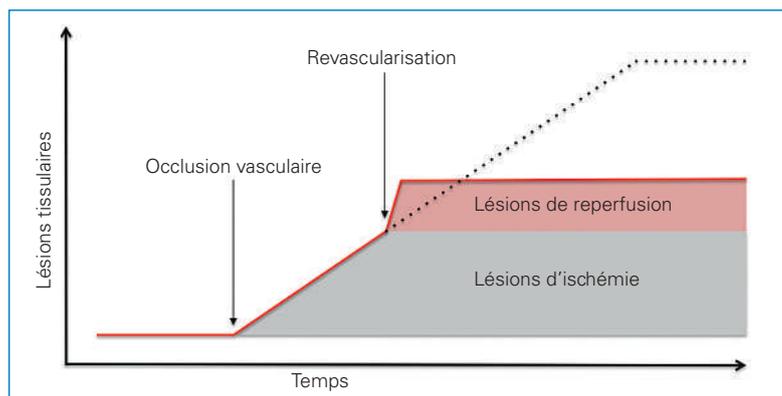
## Préconditionnement ischémique

Dans ce contexte, un concept très prometteur a fait parler de lui au cours des dernières années: le preconditionnement ischémique («*ischemic preconditioning*»). D'après ce concept, de courtes ischémies répétées dans un organe induisent une résistance aux ischémies prolongées ultérieures. Il s'agit vraisemblablement d'une adaptation physiologique du tissu à une hypoperfusion sanguine qui, lorsqu'elle est induite de manière ciblée, a un potentiel thérapeutique. Chez des chiens chez lesquels un infarctus du myocarde a été induit par ligature d'un vaisseau coronaire, la taille de l'infarctus était nettement plus petite en cas de preconditionnement préalable du territoire alimenté par le vaisseau en question, par le biais de plusieurs fermetures brèves et reperfusion ultérieures [2]. Par la suite, ce phénomène a pu être confirmé chez plusieurs autres espèces animales (mais pas chez toutes) et il a par ailleurs pu être montré qu'il existait deux fenêtres de temps grossières à respecter pour obtenir un preconditionnement optimal: 2-6 heures ou 24-72 heures avant le début de l'ischémie prolongée [3].

## Préconditionnement ischémique à distance

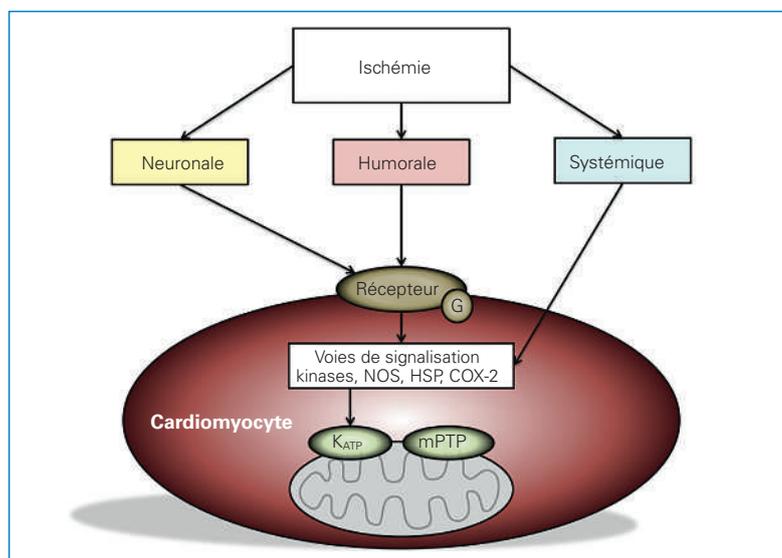
Curieusement, il a en plus été découvert que cette hypoperfusion de courte durée exerçait un effet protecteur non seulement sur le tissu concerné, mais également sur des organes éloignés, ce qui a conduit à la création du concept de «preconditionnement ischémique à distance» (*Remote Ischemic Preconditioning*, RIPC) [4]. Cet effet n'a

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.



**Figure 1**

Lésions tissulaires provoquées par l'ischémie et la reperfusion: l'occlusion d'un vaisseau est à l'origine d'une lésion tissulaire induite par l'ischémie. La revascularisation ultérieure résulte en plus en une lésion de reperfusion, imputable à des mécanismes différents de ceux à l'origine de la lésion ischémique. La reperfusion contribue ainsi à la taille définitive de l'infarctus. La ligne en pointillé décrit le déroulement sans revascularisation.



**Figure 2**

Il est supposé que trois principales voies de signalisation sont impliquées dans le RIPC: la voie neuronale, la voie humorale et la voie systémique. Ces voies déclenchent une cascade enzymatique intracellulaire, qui conduit en particulier à l'activation des mitochondries. Les récepteurs couplés aux protéines G, les protéines kinases et les pores de transition de perméabilité mitochondriale, qui régulent la pénétration de particules et donc d'eau dans les mitochondries, jouent un rôle central dans ces processus.

plus pu être mis en évidence chez des rats, dont le système nerveux végétatif a été inhibé par l'utilisation du bloqueur ganglionnaire hexaméthonium, de sorte qu'il a été postulé qu'il y avait une implication neuronale dans la transmission du RIPC d'un organe à un autre [5]. Il a cependant été montré que du sérum d'un lapin ayant fait l'objet d'un préconditionnement ischémique était aussi à l'origine d'une résistance à l'ischémie chez un autre animal, ce qui suggère également l'existence de voies de transmission humorales [6]. Par ailleurs, chez l'être humain, un préconditionnement avant chirurgie cardiaque s'est traduit par une modification des profils d'expression génique de protéines pro- et anti-inflammatoires [7]. Pour cette raison, trois principales voies de signalisation entre l'ischémie volontairement provoquée au niveau d'un organe et l'organe cible sont actuellement discutées: la voie neuronale, la voie humorale et la voie systémique (fig. 2 [6]). Lors des ischémies, il se produit une libération de mé-

diateurs comme l'adénosine, la bradykinine ou les opioïdes à partir des cellules musculaires, des cellules endothéliales, des neurones et des leucocytes, qui activent des récepteurs au sein du sarcolemme et déclenchent ainsi une cascade enzymatique intracellulaire. Il a pu être montré que ce phénomène se produisait principalement via les récepteurs couplés aux protéines G et, après des étapes supplémentaires, aboutissait finalement à une activation d'éléments subcellulaires, en particulier des mitochondries. Le monoxyde d'azote (NO), les protéines kinases et les pores de transition de perméabilité mitochondriale (*Mitochondrial Permeability Transition Pores*, mPTP), qui régulent la pénétration de particules et donc d'eau dans les mitochondries, jouent un rôle central dans ces processus. Les mitochondries produisent non seulement de l'ATP mais également des radicaux libres, qui sont essentiels au fonctionnement des cellules mais qui, en nombre élevé, les endommagent. La prévention d'une formation excessive de radicaux dans les mitochondries est l'un des mécanismes d'action moléculaire présumée du RIPC. Les autres mécanismes d'action incluent l'inactivation de protéases et donc une diminution de la surcharge calcique, ainsi que l'induction de la NO-synthase, suivie d'une plus grande disponibilité de NO à effet vasodilatateur. Les effets systémiques mentionnés ci-dessus ont en plus une action anti-inflammatoire et anti-apoptotique. Ainsi, de vastes connaissances concernant les voies de signalisation cardioprotectrices ont pu être acquises entre-temps, mais il persiste encore de nombreuses zones d'ombre quant à la périodicité des processus. Cet article n'abordera pas plus en détails les mécanismes moléculaires impliqués, mais nous recommandons aux lecteurs intéressés de se référer à l'excellente revue de Gerd Heusch [8].

## De la recherche à la pratique

La mise en œuvre pratique du RIPC chez des patients est similaire dans toutes les études publiées jusqu'à présent: application de 3 ou 4 ischémies de 5 minutes soit au bras par un brassard de tensiomètre gonflé à une pression suprasystolique de 200 mm Hg, soit à la jambe au moyen d'un garrot (200–300 mm Hg). Les indications du RIPC sont en premier lieu les revascularisations coronaires interventionnelles et chirurgicales, ainsi que d'autres interventions chirurgicales cardiaques ou vasculaires. Toutefois, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (avant thrombolyse), les opérations abdominales de grande envergure et les transplantations d'organes pourraient également constituer des indications futures potentielles du RIPC [9]. Il convient de garder à l'esprit que les caractéristiques des patients (âge, sexe ou IMC) et la prise de médicaments peuvent influencer l'effet du RIPC et que des études supplémentaires seront nécessaires afin de mieux définir la population de patients qui pourrait profiter du RIPC [10].

## Etat actuel des données cliniques

Les données de plusieurs petites études randomisées et contrôlées sont à présent disponibles. Dans une méta-

analyse de neuf études randomisées et contrôlées ayant évalué le RIPC avant un pontage aorto-coronarien, il y avait une réduction statistiquement significative des valeurs de troponine post-opératoires chez les patients ayant bénéficié d'un RIPC avant l'intervention [11], ce qui suggère une lésion d'ischémie-reperfusion moindre après RIPC. Toutefois, il n'y avait pas de différences significatives au niveau de la fonction rénale et de la durée d'hospitalisation. L'étude a inclus les données d'un total de 704 patients avec atteintes coronariennes multiples et fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 50–55%. Il convient de souligner qu'il s'agit là d'une population de patients sélectionnés, qui présente certainement un profil de risque péri-opératoire inférieur à la moyenne, de sorte que les effets sont peut-être sous-estimés. Par ailleurs, la situation en cas d'intervention chirurgicale est complexe dans la mesure où la méthode d'anesthésie retenue et le choix de la machine cœur-poumon/du protocole de cardioplégie peuvent avoir une influence sur l'effet du RIPC. Ainsi, il est par ex. connu que sous isoflurane, le RIPC exerce des effets positifs qui ne sont plus observés en cas d'anesthésie par propofol [12].

Concernant le RIPC avant ICP, il convient en particulier de mentionner deux études avec une grande population de patients. Ainsi, Bøtker et al. ont montré chez plus de 330 patients que la réalisation par les premiers secours, encore dans l'ambulance, d'un RIPC avant une ICP en urgence se traduisait par un meilleur index de sauvetage myocardique (*myocardial salvage index*) à l'IRM cardiaque 30 jours après l'intervention [13]. Déjà en 2009, une étude a évalué le RIPC avant ICP élective dans une population de patients de taille similaire et a révélé des valeurs de troponine post-interventionnelles plus basses après RIPC par rapport au groupe contrôle [14]. Par ailleurs, de nombreuses études plus petites, avec généralement moins de 100 patients, ont été conduites, montrant le plus souvent une réduction des valeurs de troponine et des altérations ECG dans le groupe ayant fait l'objet d'un RIPC. Certaines études ont également évalué des marqueurs inflammatoires et une étude a en plus évalué les cellules endothéliales progénitrices, mais aucun changement n'a été relevé au niveau de ces dernières [9].

Seul un faible nombre de petites études ont évalué le RIPC en rapport avec les lésions tissulaires cérébrales. Des résultats prometteurs ont été obtenus pour le RIPC avant intervention de décompression dans le cadre d'une spondylose cervicale. Dans une étude pilote ayant inclus 70 patients, le RIPC réalisé avant endartériectomie carotidienne n'a néanmoins pas montré d'effet positif [15].

Diverses études ont évalué les activations pharmaco-métaboliques des voies de signalisation cardioprotectrices décrites, par ex. en administrant de l'adénosine, de la cyclosporine A ou des statines. Les résultats correspondants sont en partie contradictoires et des études supplémentaires seront nécessaires pour définir le rôle d'un préconditionnement médicamenteux [10].

## Perspectives

Des études de plus grande envergure, avec notamment des critères de jugement «durs», sont en cours pour éva-

luer de nombreuses utilisations possibles du RIPC; les résultats sont attendus au cours des années à venir. Ainsi, deux grandes études de mortalité évaluent actuellement le RIPC avant des interventions de chirurgie cardiaque. *RIPHeart*, une étude multicentrique allemande avec 2070 patients, évalue le RIPC avant différentes chirurgies cardiaques impliquant l'utilisation d'une machine cœur-poumon [16]. Les premiers résultats devraient encore être connus en 2013. *ERICCA*, une étude multicentrique anglaise avec 1610 patients, évalue l'utilisation du RIPC avant des interventions de pontage aorto-coronarien (le cas échéant, en association avec des valvuloplasties) et se terminera probablement en 2014 [17]. Il est intéressant de noter que cette étude a uniquement inclus des patients avec un risque péri-opératoire accru (Euroscore  $\geq 5$ ). Il est envisageable que le RIPC profite en particulier aux populations de patients présentant un risque péri-opératoire (ou péri-interventionnel) élevé en termes d'insuffisance rénale et d'ischémies cardiaques ou cérébrales.

Les résultats d'une grande étude (*New Acute Treatment for Stroke – The Effect of Remote Preconditioning*), dans laquelle le RIPC est évalué avant thrombolyse en cas d'accident vasculaire cérébral aigu, devraient être connus encore cette année. Les critères d'évaluation étaient à la fois la destruction du tissu cérébral à l'IRM et le devenir clinique après 3 mois (NCT00975962).

Dans le prolongement d'une petite étude conduite avec 20 enfants ayant bénéficié d'une transplantation rénale, une étude européenne (*REPAIR*) est actuellement en train de recruter 400 patients et donneurs adultes. Le critère primaire d'évaluation sera la fonction rénale 12 mois après transplantation, avec ou sans RIPC (ISRCTN30083294).

Par ailleurs, deux études évaluent actuellement le rôle du RIPC avant de grandes chirurgies de hernie et avant des transplantations hépatiques et pancréatiques; ces études incluent environ 500 patients chacune et devraient être achevées au cours des 2 prochaines années (NCT01340742). En conclusion, le RIPC est une méthode prometteuse, très simple à mettre en œuvre et bon marché, qui pourrait améliorer le devenir après différentes interventions intéressantes en particulier le système vasculaire. L'état actuel des connaissances suggère que le RIPC pourrait exercer une action cardioprotectrice pertinente [8]. Toutefois, les résultats de grandes études randomisées, avec des critères de jugement «durs», sont encore attendus. En particulier les grandes études de mortalité, qui évaluent actuellement le RIPC avant des interventions de chirurgie cardiaque, seront déterminantes pour l'introduction de cette technique dans la pratique clinique quotidienne.

---

### Correspondance:

Dr Andreas Flammer  
Oberarzt, Klinik für Kardiologie  
UniversitätsSpital Zürich  
CH-8091 Zürich  
[andreas.flammer\[at\]usz.ch](mailto:andreas.flammer[at]usz.ch)

---

### Références

La liste complète des références numérotées est disponible sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).