

LA PROTECTION DU MYOCARDE ISCHÉMIQUE : APPLICATIONS EN MÉDECINE HUMAINE ET PERSPECTIVES EXPÉRIMENTALES

THE PROTECTION OF ISCHEMIC MYOCARDIUM: APPLICATIONS IN HUMAN MEDICINE AND EXPERIMENTAL PROSPECTS

Par Renaud TISSIER^{(1) (2) (3)}, Luc HITTINGER^{(1) (2) (3)}, Alain BERDEAUX^{(1) (2) (3)}
(mémoire présenté le 6 décembre 2007)

RÉSUMÉ

L'infarctus du myocarde est une affection grave, à l'origine d'une mortalité élevée dans les pays occidentaux. L'émergence des techniques de revascularisation des artères occluses a permis d'améliorer considérablement le pronostic de cette affection mais les délais de revascularisation restent incompressibles. Le développement de stratégies cardioprotectrices additionnelles était donc nécessaire. Ces stratégies ont pendant longtemps reposé sur la nécessité de satisfaire les besoins en oxygène du myocarde. Plus récemment, des substances ont été développées dans le but de s'opposer directement aux désordres cellulaires liés à l'ischémie-reperfusion ou d'induire une adaptation endogène du myocarde par préconditionnement. Une autre approche consiste à réduire la température de l'organisme au cours du processus ischémique en vue de retarder l'extension de l'infarctus.

Mots-clés : infarctus du myocarde, ischémie myocardique, cardioprotection.

SUMMARY

Acute myocardial infarction (AMI) is a serious condition, associated with a high mortality rate in western countries. The emergence of revascularisation techniques for occluded arteries has improved the prognosis considerably, but the time to revascularisation remains critical. New cardioprotective strategies were therefore needed to further improve myocardial salvage. These strategies were for a long time based on meeting the myocardium's demand in oxygen. In recent years however, new substances were developed to oppose directly the cell disorders associated with ischemia-reperfusion, or to induce an endogenous adaptation of the myocardium through preconditioning. Another approach includes reducing the body temperature during the ischemic process to delay infarct extension.

Key words : myocardial infarction, myocardial ischemia, cardioprotection.

(1) INSERM U841, IMRB, Créteil, F94000 France.

(2) Université Paris 12, Faculté de Médecine, Créteil, F94000 France.

(3) École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, F94704 France.

Correspondance à adresser à : Pr Alain Berdeaux, INSERM U841-03, Faculté de Médecine de Créteil, 8 rue du Général Sarrail, 94010 Créteil CEDEX, France, E-mail : alain.berdeaux@creteil.inserm.fr

INTRODUCTION

La maladie coronaire et ses complications constituent l'une des principales causes de mortalité en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. Son apparition est étroitement liée à la formation de plaques athéroscléreuses obstruant la lumière vasculaire coronaire et induisant une ischémie myocardique. En France, l'incidence annuelle des accidents cardiaques ischémiques graves est d'environ 100 000 infarctus du myocarde par an. Durant les 20 dernières années, le développement des techniques de revascularisation a permis de « traiter » précocement et spécifiquement l'infarctus du myocarde en faisant naître la théorie de « l'artère ouverte ». En effet, les différents essais réalisés par le groupe d'étude du « Thrombolysis in Myocardial Infarction » (TIMI) ont démontré que la reperfusion précoce, par thrombolyse d'un territoire ischémique, était susceptible de préserver une partie de ce tissu de la mort cellulaire (Braunwald 1993 ; Kim & Braunwald, 1993). Cette protection était d'autant plus marquée que la revascularisation (par thrombolyse ou angioplastie percutanée) est réalisée précocement (Cannon *et al.* 1994). La nature même des lésions d'infarctus a ainsi évolué d'une nécrose transmurale, autrefois inéluctable, vers la présence d'infarctus « reperfusés », de taille réduite et à localisation préférentiellement sous-endocardique. Cependant, l'infarctus du myocarde est encore à l'origine d'un remodelage myocardique et d'une insuffisance cardiaque post-ischémique chez l'homme. L'objectif

de la recherche sur la cardioprotection est ainsi d'augmenter la résistance du myocarde à l'ischémie-reperfusion par des stratégies additionnelles aux techniques de revascularisation.

Les principales approches de cardioprotection ont pendant longtemps reposé sur la nécessité de l'équilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde. On s'est plutôt attaché ces dernières années à développer des substances qui s'opposent directement aux désordres cellulaires liés à l'ischémie – reperfusion comme la surcharge calcique ou le stress oxydatif, ou encore à induire une adaptation endogène du myocarde par « préconditionnement » myocardique. Une autre perspective consisterait à réduire la température de l'organisme en vue de retarder l'extension de l'infarctus. Dans cette revue générale, nous présenterons les bases de ces principales approches, proposées en complément des stratégies de revascularisation.

LA MODULATION PHARMACOLOGIQUE « TRADITIONNELLE » DU MYOCARDE ISCHÉMIQUE

Le **tableau 1** rassemble les principaux mécanismes de l'action anti-ischémique de plusieurs classes pharmacologiques de médicaments actuellement utilisées dans le traitement de la maladie ischémique.

	Dérivés nitrés	β-bloquants	Antagonistes calciques	Inhibiteurs du canal If
Vasodilatation coronaire	+	0	+	0
Diminution de la consommation en oxygène du myocarde par action sur ses déterminants :				
↘ tension pariétale par ↘ pré-charge	+	0	0	0
↘ tension pariétale par ↘ post-charge	+	±*	+	0
↘ fréquence cardiaque	0	+	±**	+
↘ inotropisme	±	+	+	0
Protection vis-à-vis des effets délétères des catécholamines	0	+	0	0

Tableau 1 : Principaux mécanismes d'action anti-ischémique des médicaments anti-angineux.

* , modification de la séquence de charge sans modification globale de la post-charge au cours de l'éjection ;

** , variable en fonction des antagonistes calciques.

Les dérivés nitrés

Les effets bénéfiques des dérivés nitrés sont bien connus dans l'insuffisance coronaire. Ils sont dus tout d'abord à l'augmentation des apports sanguins myocardiques par un effet vasodilatateur particulièrement puissant et préférentiel des gros troncs coronaires (Berdeaux *et al.* 1992 ; Drieu la Rochelle *et al.* 1992). Cette action permet notamment la levée rapide d'un spasme artériel. Ces dérivés ont également des effets sur la cir-

culation systémique (dilatation artérielle et veineuse) aboutissant à une diminution de la pré-charge ventriculaire gauche. Il en résulte une diminution de la consommation en oxygène du myocarde et une redistribution sanguine vers le sous-endocard (Winbury *et al.* 1971). Ce phénomène est à l'origine d'une correction partielle du déséquilibre entre les apports sanguins sous-endocardiques et sous-épicardiques. L'utilisation des dérivés nitrés est une des bases du traitement des crises d'angor stable

ou spastique mais également à fortes doses de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde avéré (Drieu la Rochelle *et al.* 1992).

Un certain nombre d'études expérimentales ont conduit à penser que les dérivés nitrés permettaient de réduire aussi la taille d'infarctus (Heusch 2001) mais aucun essai clinique n'a jusqu'ici permis de confirmer cette hypothèse chez l'homme.

Les β -bloquants

En s'opposant aux effets du système sympathique, les β -bloquants exercent des effets chronotrope et inotrope négatifs. La réduction de la fréquence cardiaque est par ailleurs majorée au cours d'un exercice. En diminuant le tonus β -adrénergique, les β -bloquants sont susceptibles d'induire une vasoconstriction coronaire par prédominance du tonus α (Berdeaux *et al.* 1991; Vigue *et al.* 1993). Cet effet n'est pourtant pas défavorable, puisqu'il aboutit principalement à une vasoconstriction épicaudique et à une redistribution vers le secteur endocardique qui est souvent le plus touché en cas d'ischémie. Globalement, les β -bloquants réduisent fortement le travail cardiaque en ne modifiant que peu les apports sanguins. Cette réduction de la consommation en oxygène du myocarde est à la base de leur action anti-ischémique (Colin & Berdeaux, 2001) qui se manifeste d'autant plus que le stress catécholaminergique s'élève. Rappelons par ailleurs que les β -bloquants sont de puissants anti-arythmiques qui constituent la deuxième classe de la classification de Vaughan Williams.

Au-delà de l'effet anti-angineux très puissant des β -bloquants, leur effet anti-ischémique a également été illustré par leur aptitude à réduire la taille d'infarctus sur des modèles expérimentaux d'occlusion-reperfusion coronaire. Il a été montré, par exemple chez des lapins anesthésiés soumis à l'ischémie myocardique pendant 30 minutes, puis à la reperfusion pendant 3 heures, que le métoprolol (Feuerstein *et al.* 1998), le bisoprolol (Gao *et al.* 2000) ou encore le carvedilol (Feuerstein *et al.* 1998; Gao *et al.* 2000) étaient capables de réduire la taille d'infarctus par rapport au groupe témoin. Un tel résultat a également été observé avec l'aténolol administré au cours d'un épisode ischémique chez des babouins soumis à une occlusion coronaire de 60 minutes (Herijgers & Flameng, 1991). Cette observation expérimentale semble avoir été confirmée chez l'homme. À titre d'exemple, l'administration très précoce d'un β -bloquant chez des patients présentant un infarctus permet de réduire la taille de l'infarctus par rapport à un groupe de patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Galcerà-Tomas *et al.* 2001). Cet effet cardioprotecteur ne semble pas être associé à une moindre dilatation ventriculaire gauche (Galcerà-Tomas *et al.* 2001). Rappelons cependant que les β -bloquants ont des effets favorables, démontrés notamment dans l'insuffisance cardiaque post-infarctus et dans les cardiopathies hypertrophiques (Hittinger *et al.* 1989; Hittinger *et al.* 1992), qui aboutissent à une diminution de la morbi-mortalité et/ou une amélioration de la qualité de vie, lors de traitements au long cours (The beta-Blocker Heart Attack Trial Study Group, 1982; The beta-Blocker

Heart Attack Trial Study Group, 1983; Ryden *et al.* 1983; Waagstein *et al.* 1993; CIBIS Investigators and Committees, 1994). Cela ferait à la fois intervenir une action anti-adrénergique et une action anti-ischémique.

Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques exercent un effet anti-ischémique ayant plusieurs origines, selon le type d'antagoniste calcique envisagé: (i) augmentation des apports par vasodilatation coronaire et redistribution du débit coronaire de l'épicarde vers l'endocarde (Berdeaux *et al.* 1976) et (ii) réduction de la consommation en oxygène du myocarde par un effet inotrope négatif et une diminution de la post-charge. L'augmentation des apports sanguins devient particulièrement intéressante au cours du spasme coronaire (angor spastique), puisque les antagonistes calciques, au même titre que les dérivés nitrés, sont des « spasmolytiques ». Certains antagonistes calciques comme le diltiazem exerceraient par ailleurs un effet cardioprotecteur direct, en limitant la surcharge calcique per et post-ischémique (Boraso *et al.* 1993). Cela participerait en bonne partie à leur action anti-ischémique (Sleight 1996).

Le puissant effet cardioprotecteur des antagonistes calciques a été démontré expérimentalement avec de nombreux dérivés. C'est le cas du diltiazem (Rousseau *et al.* 1991), du vérapamil (Schulz *et al.* 1999) ou encore du gallopamil (Villari *et al.* 1993) et de l'amlodipine, chez des modèles animaux (chiens, porcs ou lapins) soumis à une occlusion-reperfusion coronaire sous anesthésie. Les effets bénéfiques d'un inhibiteur mixte des canaux calciques L et T, le mibéfradil, ont également été établis (Su *et al.* 1994; Mocanu *et al.* 1999; Schulz *et al.* 1999; Parent de Curzon *et al.* 2000). Enfin, les dihydropyridines ont aussi illustré leur aptitude à induire une diminution expérimentale de la taille d'infarctus mais leurs effets hémodynamiques compliquent l'interprétation des résultats (Asanuma *et al.*, 2001). Il semble aussi qu'une activation spécifique de la NO synthétase participerait à l'effet cardioprotecteur de l'amlodipine et de la nifédipine (Kloner & Przyklenk, 1990; Zhang & Hintze, 1998; Asanuma *et al.* 2001).

Chez l'homme, les nombreux essais cliniques ayant évalué l'intérêt des antagonistes calciques à la phase aiguë de l'infarctus et/ou dans le post-infarctus, sont arrivés à des conclusions souvent contradictoires (Zannad & Sadoul, 1990). Ces controverses sont probablement la conséquence d'effectifs trop faibles dans certaines études et de l'administration souvent tardive des principes actifs par rapport à l'apparition de l'infarctus (Zannad & Sadoul, 1990; Pizzetti *et al.*, 2001).

Les inhibiteurs du canal If

Le canal If des cellules pace-makers cardiaques est un des principaux canaux impliqués dans la régulation de la fréquence cardiaque. Son inhibition pharmacologique conduit à une bradycardie. Compte tenu du rôle prépondérant de la fréquence cardiaque dans la consommation en oxygène du myocarde, la possibilité de son ralentissement a constitué une nouvelle

approche anti-ischémique (Kobinger & Lillie, 1987). À l'heure actuelle, le seul inhibiteur du canal I_f utilisé chez l'homme est l'ivabradine (Procoralan*) (Berdeaux 2007). Ses effets réducteurs de la consommation en oxygène du myocarde ont été bien caractérisés chez le chien éveillé chroniquement implanté (Colin *et al.* 2003). Il s'agit par ailleurs d'une substance dépourvue d'effet propre sur la circulation coronaire (Simon *et al.* 1995), mais dont les actions anti-ischémique et « anti-sidération » ont également été montrées chez un modèle canin (Monnet *et al.* 2001). L'efficacité de l'ivabradine dans le traitement de l'angor stable chez l'homme a par ailleurs été montrée (Borer *et al.* 2003). Son application éventuelle au traitement de l'insuffisance cardiaque post-infarctus est en cours d'étude.

L'inhibition de l'échangeur Na^+/H^+

L'inhibition de l'échangeur Na^+/H^+ est considérée comme l'une des principales stratégies anti-ischémique de nature pharmacologique (Avkiran & Marber, 2002). Son principe est la prévention de l'apparition de la surcharge sodique et de la surcharge calcique per- et post-ischémique.

La famille des « inhibiteurs Na^+/H^+ » regroupe de nombreux composés dont les plus connus sont le cariporide (Scholz *et al.* 1995), l'EMD 85131 (Gumina *et al.* 1998) et le zoniporide (Knight *et al.* 2001). Des effets bénéfiques ont été observés sur

de nombreux modèles d'ischémie myocardique dans plusieurs espèces animales et par plusieurs équipes (Avkiran, 1999; Karmazyn *et al.* 1999), notamment chez des primates non humains (Tracey *et al.* 2003). L'essai GUARDIAN (Theroux *et al.* 2000) a étudié l'efficacité du cariporide chez des patients « à risque d'infarctus du myocarde », c'est-à-dire souffrant d'angor instable ou d'infarctus sans onde Q et soumis à une angioplastie per-cutanée (3439 patients) ou à un pontage aorto-coronaire (2918 patients). L'objectif de l'essai était double : recherche de dose et démonstration d'efficacité avec, comme critère principal d'étude, la mortalité toutes causes confondues à 3 ans. Globalement, l'administration de cariporide pendant 2-7 jours (20, 80 ou 120 mg, i.v., toutes les 8h), après angioplastie ou pontage aorto-coronaire, n'a pas diminué la mortalité finale par rapport au groupe placebo. En revanche, les analyses en sous-groupes ont démontré une diminution de la mortalité à 6 mois chez les patients à très haut risque, c'est-à-dire soumis à une intervention chirurgicale de revascularisation et ayant reçu la dose de 120 mg de cariporide. L'absence totale d'effet avec les doses de 40 et 80 mg a fait supposer qu'elles étaient insuffisantes et que les prochains essais devraient retenir des doses nettement supérieures (Avkiran & Marber, 2002).

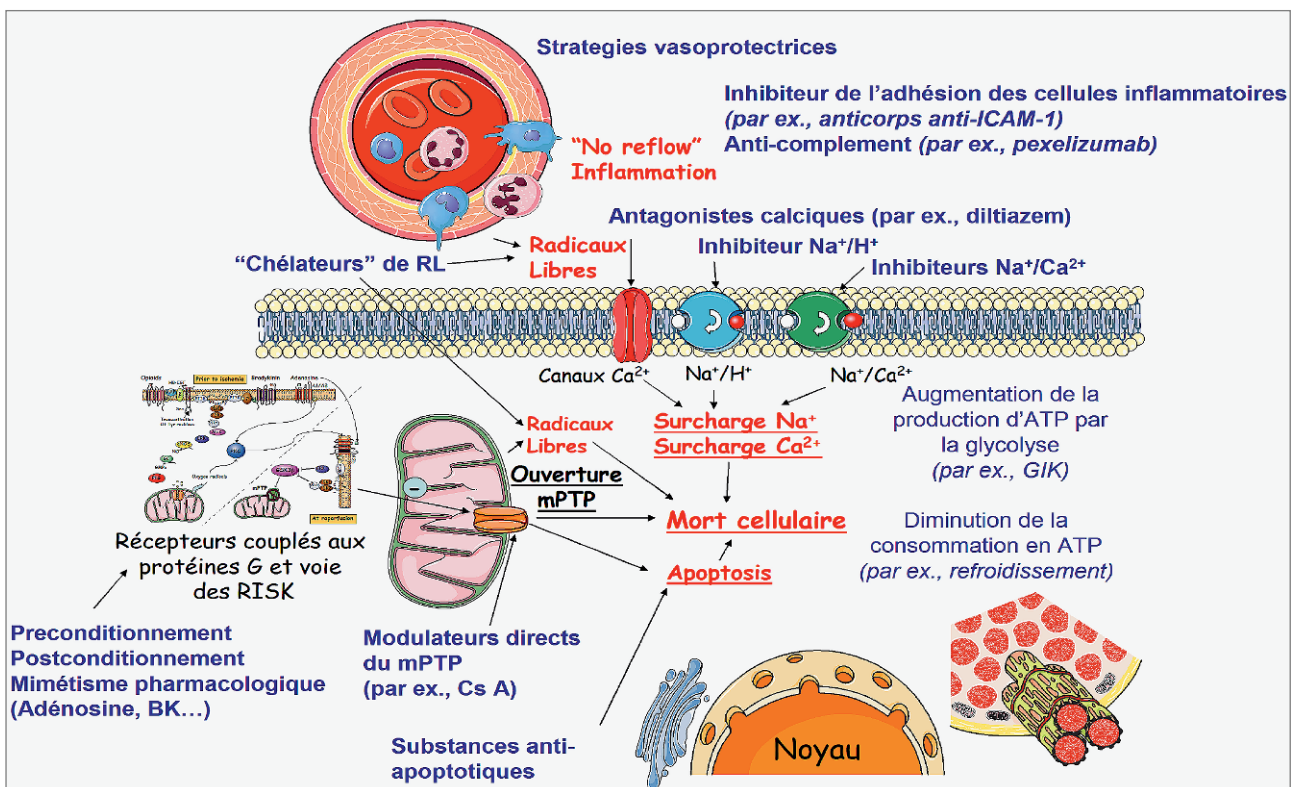


Figure 1 : Représentation schématique des principales cibles cellulaires des stratégies cardioprotectrices. (mPTP, pore de perméabilité de transition mitochondriale; CsA, cyclosporine A; BK, bradykinine; RL, radicaux libres; GIK, administration concomitante de glucose-insuline-potassium; RISK, reperfusion induced salvaged kinases : kinase pouvant induire une cardioprotection si elles sont activées au cours de la reperfusion précoce, par exemple les extracellular regulated kinase ou la voie de la PI3K-Akt).

Autres stratégies anti-ischémiques

De nombreuses recherches sont actuellement en cours dans le but de définir de nouvelles cibles thérapeutiques de cardioprotection. Ces cibles sont déduites de la connaissance de la physiopathologie de l'ischémie-myocardique et les stratégies les modulant sont très nombreuses (figure 1). On peut par exemple citer :

- les inhibiteurs de l'échangeur membranaire $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ qui sont capables d'exercer un effet anti-ischémique expérimental en réduisant la surcharge calcique (Suzuki *et al.* 1998);
- les inhibiteurs de la « fuite sodique » per-ischémique, i.e., I_{NaL} (Le Grand *et al.* 1998). Leur aptitude à réduire l'intensité du sus-décalage du segment ST de l'électrocardiogramme a notamment été montrée chez le lapin (Verscheure *et al.* 1995);
- les agents anti-apoptotiques (Mocanu *et al.* 2000);
- les agents pharmacologiques modifiant le métabolisme cardiaque, notamment en augmentant l'efficacité de l'activité mitochondriale et en favorisant la métabolisation des acides gras (ex : trimétazidine) (El Banani *et al.* 2000);
- les substances inhibant le processus inflammatoire ou plus spécifiquement l'adhésion leucocytaire, dans le territoire infarci, des anticorps anti-sélectines ou anti-intégrines, par exemple (Kaminski *et al.* 2002; Williams 1996);
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont les effets réducteurs de la taille d'infarctus ont toujours été très controversés (Przyklenk & Kloner, 1993; Richard *et al.* 1993). En revanche, leur efficacité dans le traitement du post-infarctus et de l'insuffisance cardiaque est largement démontrée;
- les agonistes des récepteurs de l'adénosine, qui exercent à la fois des effets vasoprotecteurs et cardiomyocytaires (Mahaffey *et al.* 2003);

- les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl (HMG) CoA réductase (statines), molécules hypocholestérolémiantes dont l'action anti-ischémique pourrait résulter d'une activation de la NO-synthétase (Trochu *et al.* 2000; Jones *et al.* 2001);
- les agents anti-oxydants, « chélateurs » de radicaux libres oxygénés, dont l'efficacité a bien été démontrée expérimentalement sur la prévention de la dysfonction contractile post-ischémique (sidération myocardique) (Jeroudi *et al.* 1990) mais pas sur l'infarctus du myocarde (Miura *et al.*, 1988).

LE PRÉCONDITIONNEMENT : UNE RÉFÉRENCE DE CARDIOPROTECTION

Définitions

En 1986, Murry *et al.* ont montré, chez le chien anesthésié, que la taille de l'infarctus du myocarde induit par une occlusion coronaire de 40 minutes de durée, était considérablement réduite lorsque cette occlusion était précédée par quatre cycles brefs d'occlusion-reperfusion (figure 2). Ils découvraient ainsi l'aptitude de brefs épisodes ischémiques à induire une cardioprotection endogène dénommée « preconditionnement ischémique du myocarde ». Il est cependant clairement apparu qu'il ne s'agissait que d'un retard à l'apparition de la nécrose myocardique, puisque l'allongement de la durée de l'occlusion coronaire rendait ce phénomène progressivement impuissant à réduire la taille de l'infarctus (Murry *et al.* 1986; Gumina *et al.* 1999).

En 1993, Marber *et al.* ont montré que le preconditionnement suivait en fait une cinétique biphasique en laissant apparaître (i) une première fenêtre de protection d'apparition très rapide mais de courte durée (1-3h) et (ii) une seconde fenêtre qui

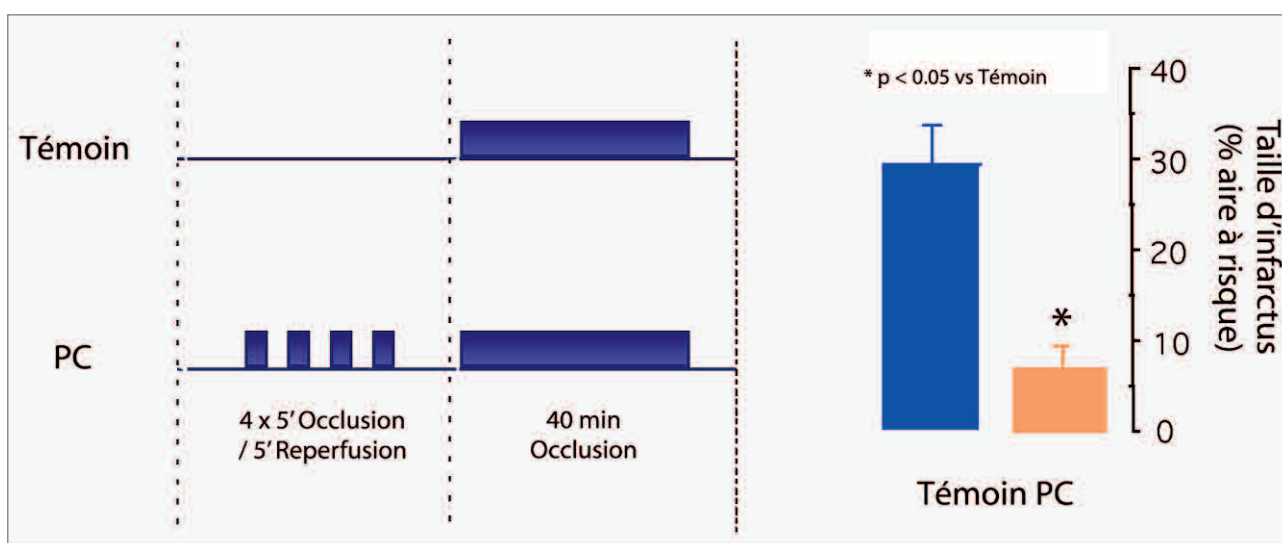


Figure 2 : Représentation schématique du protocole (à gauche) et des résultats (à droite) de l'étude de Murry *et al.* (Murry *et al.* 1986) ayant décrit le phénomène de preconditionnement (PC) chez un modèle canin : l'occlusion est précédée par quatre cycles brefs de cinq minutes d'occlusion/cinq minutes de reperfusion ; la taille de l'infarctus consécutif à la phase d'occlusion de 40 minutes est significativement réduite.

début 12 à 24 heures plus tard et persiste jusqu'à la 72^{ème} heure. Ces fenêtres de préconditionnement sont respectivement décrites sous les termes de « préconditionnement précoce » et « préconditionnement tardif ». L'intensité de la cardioprotection contre l'infarctus, induite par la phase précoce, est plus intense que celle qui est contemporaine de la phase tardive (Marber *et al.* 1993).

L'étude du préconditionnement ischémique a permis de mettre en évidence l'implication de nombreux récepteurs et voies de signalisation. De multiples études ont alors eu pour objectif de mimer ce phénomène naturel par différentes substances, on parle alors de préconditionnement pharmacologique. Ce type de préconditionnement peut également être précoce ou tardif et a pu être observé à la suite de l'administration de bradykinine (Linz *et al.* 1997), d'agonistes des récepteurs A1 ou A3 de l'adénosine (Liu *et al.* 1991; Baxter *et al.* 1994; Liu *et al.* 1994; Tissier *et al.* 2001; Tissier *et al.* 2002), d'un dérivé du lipopolysaccharide, le monophosphoryl lipid A (Elliott 1998), de donneurs directs de NO (Nakano *et al.*, 2000; Tissier *et al.* 2003), de dérivés nitrés (Banerjee *et al.* 1999), de noradrénaline (Nasa *et al.* 1997; Vegh & Parratt, 2002), de morphine (Schultz *et al.* 1996) ou encore d'un agoniste des récepteurs δ_1 aux opiacés (Schultz *et al.* 1998). Par définition, le terme de préconditionnement pharmacologique sera employé, lorsqu'une molécule active des récepteurs ou médiateurs impliqués dans le préconditionnement ischémique (ex : protéine G_{i/o} ou protéine Kinase C).

Le préconditionnement chez l'homme

L'existence du phénomène de préconditionnement chez l'homme a été clairement démontrée sur des cultures de cardiomyocytes humains soumis à un court épisode hypoxique. Cette brève hypoxie était en effet capable de réduire la mortalité provoquée par une hypoxie ultérieure de longue durée (90 min) (Ikonomidis *et al.* 1994). Cette démonstration expérimentale a été confirmée par plusieurs essais cliniques. Au cours de pontages aorto-coronaires, il a ainsi été montré que deux épisodes préalables de 3 min de clampage de la crosse aortique pouvaient augmenter la concentration en ATP de biopsies myocardiques réalisées pendant un clampage ultérieur et prolongé (10 min) (Yellon *et al.* 1993). De plus, lors d'angioplasties percutanées, la douleur angineuse et le sus-décalage du segment ST étaient de moindre intensité au cours du second épisode de gonflement du ballonnet intravasculaire que lors du premier (Deutsch *et al.* 1990). Cela suggérait que le premier gonflement induisait une protection contre les effets des gonflements ultérieurs. Par ailleurs, Kloner *et al.* (1995) ont montré que les conséquences fonctionnelles et lésionnelles d'un syndrome coronaire aigu étaient plus favorables chez les patients ayant préalablement présenté des crises d'angor, qui auraient ainsi « préconditionné » le myocarde. Il semblerait que ce phénomène disparaisse chez les individus âgés, même si cela reste controversé (Abete *et al.*, 1996; Kloner *et al.* 1998). Cette notion est par ailleurs soutenue par un certain nombre de travaux expérimentaux (Schulman *et al.* 2001).

Une autre évidence concernant le préconditionnement chez l'homme est l'existence du phénomène du « warm-up », qui a d'ailleurs été décrit avant même la découverte du préconditionnement (Williams *et al.* 1985). Dans cette circonstance, on constate que des patients « angineux stables » soumis à une première épreuve d'effort, puis à une période de repos, sont capables au cours d'une seconde épreuve de réaliser un exercice plus important avant l'apparition des symptômes d'angor (Tomai *et al.* 1999; Williams *et al.* 1985). Tous ces éléments suggèrent clairement l'existence du phénomène de préconditionnement ischémique précoce chez l'homme. D'autres travaux ont par ailleurs suggéré l'existence d'un préconditionnement pharmacologique précoce induit par l'adénosine (Leesar *et al.* 1997) ou le nicorandil (Saito *et al.* 1995; The IONA Study Group, 2002).

Le postconditionnement

Si les applications cliniques du préconditionnement myocardique restent limitées compte tenu de son caractère « préventif », une stratégie, découverte récemment, semble avoir de plus larges applications. Il s'agit du postconditionnement myocardique (Zhao *et al.* 2003; Yang *et al.* 2004a; Staat *et al.*, 2005; Couvreur *et al.* 2006; Tissier *et al.*, 2008). Ce phénomène a été décrit pour la première fois chez des chiens anesthésiés soumis à une occlusion de l'artère coronaire durant 1 heure, puis soumis à une reperfusion « graduelle » par de brèves ré-occlusions coronaires (3 fois pendant 30 sec) (Zhao *et al.* 2003). La réalisation de ces cycles additionnels d'ischémie-reperfusion a permis de diminuer la taille d'infarctus de 44 % par rapport au groupe témoin. Depuis, il a été montré que le postconditionnement activait des voies de signalisation proches de celle du préconditionnement (voies des « Reperfusion Salvaged Kinase ») (Hausenloy *et al.* 2005; Yang *et al.* 2004a). Le postconditionnement peut également être mimé par l'administration de divers agents pharmacologiques tels que le facteur atrial natriurétique (Yang *et al.* 2006), les dérivés de l'adénosine, de la bradykinine (Yang *et al.* 2004b), de la morphine (Gross *et al.* 2005) ou encore des estrogènes (Tissier *et al.* 2007). Chez l'homme, une étude récente a montré que le postconditionnement ischémique diminuait significativement la taille de l'infarctus évaluée par méthode enzymatique (Staat *et al.* 2005). Cela peut laisser supposer de larges applications pour cette nouvelle stratégie cardioprotectrice.

L'HYPOTHERMIE THÉRAPEUTIQUE : UNE AUTRE APPROCHE POUR LA CARDIOPROTECTION ?

La possibilité de préserver un organe par une réduction de sa température est connue des chirurgiens depuis plusieurs décennies. Les réanimateurs ont par ailleurs récemment inscrit, dans les recommandations américaines et européennes, la nécessité d'induction d'une hypothermie thérapeutique dans les suites d'un arrêt cardiaque, après admission des patients réanimés à

l'hôpital (Nolan *et al.* 2003). L'intérêt de l'hypothermie thérapeutique peut probablement aller au-delà de ces indications, pour devenir une stratégie globale de préservation *in vivo* des organes souffrant d'affection ischémique, en l'attente d'une revascularisation. Plusieurs travaux expérimentaux ont montré la puissance de l'action anti-ischémique cardiaque de l'hypothermie thérapeutique, y compris pour des réductions de températures corporelles modérées (32-34°C) chez le lapin (Hale & Kloner, 1997; Hale *et al.* 1997; Hale *et al.* 2003; Miki *et al.* 1998; Tissier *et al.* 2007), le porc (Dae *et al.* 2002) ou le chien (Chien *et al.* 1994). Une telle température n'est d'ailleurs pas associée à une dépression hémodynamique excessive ou à des modifications sévères de l'équilibre acido-basique et de la coagulation, si elle est appliquée pendant de courtes durées. Pour que l'hypothermie thérapeutique soit pleinement efficace dans la réduction des dommages ischémiques, elle doit être induite le plus rapidement possible, afin de diminuer la durée d'ischémie normotherme : elle ne permet pas de réduire la taille d'un infarctus si elle est débutée immédiatement après l'épisode ischémique (Maeng *et al.* 2006; Tissier *et al.* 2007). Une stratégie d'hypothermie thérapeutique doit donc être capable d'induire un refroidissement très rapide. Les stratégies traditionnelles de refroidissement par application d'une combinaison externe refroidissante induisent des refroidissements probablement trop lents (Ly *et al.* 2005; Haugk *et al.* 2007). Les approches plus prometteuses sont l'usage de sonde de refroidissement endovasculaire (Dae *et al.* 2002; Dixon *et al.* 2002), l'administration de grande quantité de solutés de perfusion à 4 °C (Kim *et al.* 2007) ou le refroidissement par utilisation du poumon comme échangeur thermique, grâce à sa grande surface d'échange et à son débit sanguin maximal. Cette dernière approche requiert néanmoins l'usage de liquides perfluorocarbones de bonne

conductivité thermique et de haute solubilité pour l'O₂ et le CO₂, puisque les gaz ont une conductivité thermique insuffisante pour transmettre de la chaleur (Shaffer *et al.* 1984; Hong *et al.* 2002; Wolfson & Shaffer, 2005; Yang *et al.* 2005). Il a ainsi été montré que la ventilation liquide par des perfluorocarbones, de lapins anesthésiés, était capable de réduire leur température cardiaque de 39°C à 32 °C en moins de cinq minutes (Tissier *et al.* 2007). Cela était associé à un maintien des échanges gazeux et à une puissante réduction de la taille de l'infarctus après une occlusion coronaire de 30 min suivie de 3 h de reperfusion. Si de nombreuses études restent nécessaires avant que l'hypothermie thérapeutique puisse être utilisée dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde chez l'homme, ses applications dans l'arrêt cardiaque semblent très encourageantes (Kim *et al.* 2007; Nozari *et al.* 2006).

CONCLUSION

En conclusion, l'infarctus du myocarde est une maladie qui reste grave, à l'origine d'une mortalité élevée dans les pays occidentaux. L'émergence des techniques de revascularisation des artères occluses a permis d'améliorer considérablement le pronostic de cette affection mais les délais de revascularisation, restant incompressibles, ont rendu le développement de stratégies cardioprotectrices additionnelles nécessaire. De nombreuses approches ont ainsi été proposées et étudiées expérimentalement. Une des plus prometteuses est actuellement le postconditionnement myocardique qui a montré son efficacité chez l'homme. Le refroidissement de l'organisme pourrait également être une approche intéressante dans les situations où la recanalisation de l'artère coronaire occluse ne peut pas être réalisée rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

- Abete, P., Ferrara, N., Cioppa, A., Ferrara, P., Bianco, S., Calabrese, C., Cacciato, F., Longobardi, G., Rengo, F. 1996. Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J Am Coll Cardiol.* 27: 1777 – 1786.
- Asanuma, H., Kitakaze, M., Funaya, H., Takashima, S., Minamino, T., Node, K., Sakata, Y., Asakura, M., Sanada, S., Shinozaki, Y. *et al.* 2001. Nifedipine limits infarct size via NO-dependent mechanisms in dogs. *Basic Res Cardiol.* 96: 497 – 505.
- Avkiran, M. 1999. Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 83: 10G – 17G.
- Avkiran, M. & Marber, M.S. 2002. Na⁺/H⁺ exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. *J Am Coll Cardiol.* 39: 747 – 753.
- Banerjee, S., Tang, X.-L., Qiu, Y., Takano, H., Manchikalapudi, S., Dawn, B., Shirk, G., Bolli, R. 1999. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *Am J Physiol.* 277: H2488 – 2494.
- Baxter, G.F., Marber, M.S., Patel, V.C., Yellon, D.M. 1994. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 90: 2993 – 3000.
- Berdeaux, A. 2007. Preclinical results with If current inhibition by ivabradine. *Drugs* 67 (suppl.2): 25 – 33.
- Berdeaux, A., Coutte, R., Giudicelli, J.-F., Boissier, J.-R. 1976. Effects of verapamil on regional myocardial blood flow and ST segment. Role of the induced bradycardia. *Eur J Pharmacol.* 39: 287 – 294.

- Berdeaux, A., Drieu la Rochelle, C., Richard, V., Giudicelli, J.-F. 1991. Opposed responses of large and small coronary arteries to propranolol during exercise in dogs. *Am J Physiol.* 261 : H265 – 270.
- Berdeaux, A., Drieu la Rochelle, C., Richard, V., Giudicelli, J.-F. 1992. Differential effects of nitrovasodilators, K⁺-channel openers, and nicorandil on large and small coronary arteries in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 20: S17 – 21.
- Boraso, A., Cargnoni, A., Comini, L., Gaia, G., Bernocchi, P., Ferrari, R. 1993. Effect of lacidipine on ischaemic and reperfused isolated rabbit hearts. *Mol Cell Biochem.* 125: 73 – 86.
- Borer, J.-S., Fox, K., Jaillon, P., Lerebours, G. 2003. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo- controlled trial. *Circulation* 107: 817 – 823.
- Braunwald, E. 1993. The open-artery theory is alive and well--again. *N Engl J Med.* 329: 1650 – 1652.
- Cannon, C.P., Antman, E.M., Walls, R., Braunwald, E. 1994. Time as an Adjunctive Agent to Thrombolytic Therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 1: 27 – 34.
- Chien, G.L., Wolff, R.A., Davis, R.F., van Winkle, D.M. 1994. « Normothermic range » temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res.* 28: 1014 – 1017.
- CIBIS Investigators and Committees 1994. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *CIBIS Investigators and Committees.* *Circulation* 90: 1765 – 1773.
- Colin, P. & Berdeaux, A. 2001. [β -adrenergic agonists (adrenaline, dopamine, dobutamine, salbutamol), β -blockers. Principles and regulations of use]. *Rev Prat.* 51: 423 – 431.
- Colin, P., Ghaleh, B., Monnet, X., Su, J., Hittinger, L., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 2003. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol.* 284: H676 – 682.
- Couvreur, N., Lucats, L., Tissier, R., Bize, A., Berdeaux, A., Ghaleh, B. 2006. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits. *Am J Physiol.* 291: H1345 – 1350.
- Dae, M.W., Gao, D.W., Sessler, D.I., Chair, K., Stillson, C.A. 2002. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol.* 282: H1584 – 1591.
- Deutsch, E., Berger, M., Kussmaul, W.G., Hirshfeld, J.W., J.-R., Herrmann, H.C., Laskey, W.K. 1990. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 82: 2044 – 2051.
- Dixon, S.R., Whitbourn, R.J., Dae, M.W., Grube, E., Sherman, W., Schaer, G.L., Jenkins, J.-S., Baim, D.S., Gibbons, R.J., Kuntz, R.E. *et al.* 2002. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 40: 1928 – 1934.
- Drieu la Rochelle, C., Roupie, E., Richard, V., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 1992. [Differential action of nitrate derivatives and arterial vasodilators on coronary circulation. An experimental approach and therapeutic consequences]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 85 Spec No 1: 67 – 71.
- El Banani, H., Bernard, M., Baetz, D., Cabanes, E., Cozzone, P., Lucien, A., Feuvray, D. 2000. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res.* 47: 688 – 696.
- Elliott, G.T. 1998. Monophosphoryl lipid A induces delayed preconditioning against cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 30: 3 – 17.
- Feuerstein, G., Liu, G.L., Yue, T.L., Cheng, H.Y., Hieble, J.P., Arch, J.R., Ruffolo, R.R., J.-R., Ma, X.L. 1998. Comparison of metoprolol and carvedilol pharmacology and cardioprotection in rabbit ischemia and reperfusion model. *Eur J Pharmacol.* 351: 341 – 350.
- Galcera-Tomas, J., Castillo-Soria, F.J., Villegas-Garcia, M.M., Florenciano-Sanchez, R., Sanchez-Villanueva, J.-G., de La Rosa, J.A., Martinez-Caballero, A., Valenti-Aldeguer, J.A., Jara-Perez, P., Parraga-Ramirez, M. *et al.* 2001. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 103: 813 – 819.
- Gao, F., Chen, J., Lopez, B.L., Christopher, T.A., Gu, J., Lysko, P., Ruffolo, R.R., J.-R., Ohlstein, E.H., Ma, X.L., Yue, T.-L. 2000. Comparison of bisoprolol and carvedilol cardioprotection in a rabbit ischemia and reperfusion model. *Eur J Pharmacol.* 406: 109 – 116.
- Gross, E.R., Peart, J.N., Hsu, A.K., Auchampach, J.A., Gross, G.J. 2005. Extending the cardioprotective window using a novel δ -opioid agonist fentanyl isothiocyanate via the PI3-kinase pathway. *Am J Physiol.* 288: H2744 – 2749.
- Gumina, R.J., Mizumura, T., Beier, N., Schelling, P., Schultz, J.J., Gross, G.J. 1998. A new sodium/hydrogen exchange inhibitor, EMD 85131, limits infarct size in dogs when administered before or after coronary artery occlusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 286: 175 – 183.
- Gumina, R.J., Buerger, E., Eickmeier, C., Moore, J., Daemngen, J., Gross, G.J. 1999. Inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 100: 2519 – 2526; discussion 2469 – 2572.
- Hale, S.L. & Kloner, R.A. 1997. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol.* 273: H220 – 227.
- Hale, S.L., Dave, R.H., Kloner, R.A. 1997. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol.* 92: 351 – 357.
- Hale, S.L., Dae, M.W., Kloner, R.A. 2003. Hypothermia during reperfusion limits « no-reflow » injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 59: 715 – 722.
- Haugk, M., Sterz, F., Grassberger, M., Uray, T., Kliegel, A., Janata, A., Richling, N., Herkner, H., Laggner, A.N. 2007. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation.* 75: 76 – 81.
- Hausenloy, D.J., Tsang, A., Yellon, D.M. 2005. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc Med.* 15: 69 – 75.
- Herijgers, P. & Flameng, W. 1991. Coronary artery thrombosis and thrombolysis in baboons: the effect of atenolol treatment on myocardial infarct size. *Eur Heart J.* 12: 1084 – 1088.
- Heusch, G. 2001. Nitroglycerin and delayed preconditioning in humans: yet another new mechanism for an old drug? *Circulation* 103: 2876 – 2878.
- Hittinger, L., Shannon, R.P., Kohin, S., Lader, A.S., Manders, W.T., Patrick, T.A., Kelly, P., Vatner, S.F. 1989. Isoproterenol-induced alterations in myocardial blood flow, systolic and diastolic function in conscious dogs with heart failure. *Circulation* 80: 658 – 668.
- Hittinger, L., Shen, Y.T., Patrick, T.A., Hasebe, N., Komamura, K., Ihara, T., Manders, W.T., Vatner, S.F. 1992. Mechanisms of subendocardial dysfunction in response to exercise in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circ Res.* 71: 423 – 434.

- Hong, S.-B., Koh, Y., Shim, T.-S., Lee, S.D., Kim, W.S., Kim, D.S., Kim, W.D., Lim, C.-M. 2002. Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits. *Anesth Analg.* 94: 157 – 162.
- Ikonomidis, J.-S., Tumiati, L.C., Weisel, R.D., Mickle, D.A., Li, R.K. 1994. Preconditioning human ventricular cardiomyocytes with brief periods of simulated ischaemia. *Cardiovasc Res.* 28: 1285 – 1291.
- Jeroudi, M.O., Triana, F.J., Patel, B.S., Bolli, R. 1990. Effect of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial « stunning ». *Am J Physiol.* 259: H889 – 901.
- Jones, S.P., Trocha, S.D., Lefer, D.J. 2001. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21: 2059 – 2064.
- Kaminski, K.A., Bonda, T.A., Korecki, J., Musial, W.J. 2002. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 86: 41 – 59.
- Karmazyn, M., Gan, X.T., Humphreys, R.A., Yoshida, H., Kusumoto, K. 1999. The myocardial Na⁺-H⁺ exchange: structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res.* 85: 777 – 786.
- Kim, C.B. & Braunwald, E. 1993. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 88: 2426 – 2436.
- Kim, F., Olsufka, M., Longstreth, W.T., J., Maynard, C., Carlom, D., Deem, S., Kudenchuk, P., Copass, M.K., Cobb, L.A. 2007. Pilot randomized clinical trial of pre-hospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 115: 3064 – 3070.
- Kloner, R.A. & Przyklenk, K. 1990. Progress in cardioprotection: the role of calcium antagonists. *Am J Cardiol.* 66: 2H – 9H.
- Kloner, R.A., Przyklenk, K., Shook, T., Cannon, C.P. 1998. Protection Conferred by Preinfarct Angina is Manifest in the Aged Heart: Evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 6: 89 – 92.
- Kloner, R.A., Shook, T., Przyklenk, K., Davis, V.G., Junio, L., Matthews, R.V., Burstein, S., Gibson, M., Poole, W.K., Cannon, C.P. *et al.* 1995. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 91: 37 – 45.
- Knight, D.R., Smith, A.H., Flynn, D.M., MacAndrew, J.T., Ellery, S.S., Kong, J.X., Marala, R.B., Wester, R.T., Guzman-Perez, A., Hill, R.J. *et al.* 2001. A novel sodium-hydrogen exchanger isoform-1 inhibitor, zoniporide, reduces ischemic myocardial injury *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther.* 297: 254 – 259.
- Kobinger, W. & Lillie, C. 1987. Specific bradycardic agents—a novel pharmacological class? *Eur Heart J.* 8 Suppl L: 7 – 15.
- Le Grand, B., Coulombe, A., John, G.W. 1998. Late sodium current inhibition in human isolated cardiomyocytes by R 56865. *J Cardiovasc Pharmacol.* 31: 800 – 804.
- Leesar, M.A., Stoddard, M., Ahmed, M., Broadbent, J., Bolli, R. 1997. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 95: 2500 – 2507.
- Linz, W., Wiemer, G., Scholkens, B.A. 1997. Beneficial effects of bradykinin on myocardial energy metabolism and infarct size. *Am J Cardiol.* 80: 118A – 123A.
- Liu, G.S., Thornton, J., Van Winkle, D.M., Stanley, A.W.H., Olsson, R.A., Downey, J.M. 1991. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 84: 350 – 356.
- Liu, G.S., Richards, S.C., Olsson, R.A., Mullane, K., Walsh, R.S., Downey, J.M. 1994. Evidence that the adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. *Cardiovasc Res.* 28: 1057 – 1061.
- Ly, H.Q., Denault, A., Dupuis, J., Vadeboncoeur, A., Harel, F., Arsenault, A., Gibson, C.M., Bonan, R. 2005. A pilot study: the Noninvasive Surface Cooling Thermoregulatory System for Mild Hypothermia Induction in Acute Myocardial Infarction (the NICAMI Study). *Am Heart J.* 150: 933.e939 – 933.e913.
- Maeng, M., Mortensen, U.M., Kristensen, J., Kristiansen, S.B., Andersen, H.R. 2006. Hypothermia during reperfusion does not reduce myocardial infarct size in pigs. *Basic Res Cardiol.* 101: 61 – 68.
- Mahaffey, K.W., Granger, C.B., Nicolau, J.C., Ruzyllo, W., Weaver, W.D., Theroux, P., Hochman, J.-S., Fillion, T.G., Mojcik, C.F., Todaro, T.G. *et al.* 2003. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thrombolytics (COMPLY) trial. *Circulation* 108: 1176 – 1183.
- Marber, M.S., Latchman, D.S., Walker, J.M., Yellon, D.M. 1993. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88: 1264 – 1272.
- Miki, T., Liu, G.S., Cohen, M.V., Downey, J.M. 1998. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol.* 93: 372 – 383.
- Miura, T., Downey, J.M., Hotta, D., Iimura, O. 1988. Effect of superoxide dismutase plus catalase on myocardial infarct size in rabbits. *Can J Cardiol.* 4: 407 – 411.
- Mocanu, M.M., Baxter, G.F., Yellon, D.M. 2000. Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *Br J Pharmacol.* 130: 197 – 200.
- Mocanu, M.M., Gadgil, S., Yellon, D.M., Baxter, G.F. 1999. Mibefradil, a T-type and L-type calcium channel blocker, limits infarct size through a glibenclamide-sensitive mechanism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 13: 115 – 122.
- Monnet, X., Ghaleh, B., Colin, P., de Curzon, O.P., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 2001. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther.* 299: 1133 – 1139.
- Murry, C.E., Jennings, R.B., Reimer, K.A. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124 – 1136.
- Nakano, A., Liu, G.S., Heusch, G., Downey, J.M., Cohen, M.V. 2000. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 32: 1159 – 1167.
- Nasa, Y., Yabe, K., Takeo, S. 1997. α -adrenoceptor stimulation-mediated preconditioning-like cardioprotection in perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 29: 436 – 443.
- Nolan, J.P., Morley, P.T., Vanden Hoek, T.L., Hickey, R.W., Kloock, W.G.J., Billi, J., Böttiger, B.W., Morley, P.T., Nolan, J.P., Okada, K. *et al.* 2003. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108: 118 – 121.
- Nozari, A., Safar, P., Stezoski, S.W., Wu, X., Kostelnik, S., Radovsky, A., Tisherman, S., Kochanek, P.M. 2006. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 113: 2690 – 2696.
- Parent de Curzon, O., Ghaleh, B., Hittinger, L., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 2000. Beneficial effects of the T- and L-type calcium channel antagonist, mibefradil, against exercise-induced myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 35: 240 – 248.

- Pizzetti, G., Mailhac, A., Li Volsi, L., Di Marco, F., Lu, C., Margonato, A., Chierchia, S.L. 2001. Beneficial effects of diltiazem during myocardial reperfusion: a randomized trial in acute myocardial infarction. *Ital Heart J.* 2: 757 – 765.
- Przyklenk, K. & Kloner, R.A. 1993. « Cardioprotection » by ACE-inhibitors in acute myocardial ischemia and infarction? *Basic Res Cardiol.* 88: 139 – 154.
- Richard, V., Ghaleh, B., Berdeaux, A., Giudicelli, J.-F. 1993. Comparison of the effects of EXP3174, an angiotensin II antagonist and enalaprilat on myocardial infarct size in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol.* 110: 969 – 974.
- Rousseau, G., St-Jean, G., Latour, J.-G., Merhi, Y., Nattel, S., Waters, D. 1991. Diltiazem at reperfusion reduces neutrophil accumulation and infarct size in dogs with ischaemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 25: 319 – 329.
- Ryden, L., Ariniego, R., Arnman, K., Herlitz, J., Hjalmarson, A., Holmberg, S., Reyes, C., Smedgard, P., Svedberg, K., Vedin, A. *et al.* 1983. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 308: 614 – 618.
- Saito, S., Mizumura, T., Takayama, T., Honye, J., Fukui, T., Kamata, T., Moriuchi, M., Hibiya, K., Tamura, Y., Ozawa, Y. *et al.* 1995. Antiischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Drugs Ther.* 9 Suppl 2: 257 – 263.
- Scholz, W., Albus, U., Counillon, L., Gogelein, H., Lang, H.J., Linz, W., Weichert, A., Scholkens, B.A. 1995. Protective effects of HOE642, a selective sodium-hydrogen exchange subtype 1 inhibitor, on cardiac ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res.* 29: 260 – 268.
- Schulman, D., Latchman, D.S., Yellon, D.M. 2001. Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat hearts from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 281: H1630 – 1636.
- Schultz, J.E.J., Hsu, A.K., Gross, G.J. 1996. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res.* 78: 1100 – 1104.
- Schultz, J.E.J., Hsu, A.K., Nagase, H., Gross, G.J. 1998. TAN-67, a delta 1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am J Physiol.* 274: H909 – 914.
- Schulz, R., Post, H., Jalowy, A., Backenkohler, U., Dorge, H., Vahlhaus, C., Heusch, G. 1999. Unique cardioprotective action of the new calcium antagonist mibefradil. *Circulation* 99: 305 – 311.
- Shaffer, T.H., Forman, D.L., Wolfson, M.R. 1984. Physiological effects of ventilation with liquid fluorocarbon at controlled temperatures. *Undersea Biomed Res.* 11: 287 – 298.
- Simon, L., Ghaleh, B., Puybasset, L., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 1995. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 275: 659 – 666.
- Sleight, P. 1996. Calcium antagonists during and after myocardial infarction. *Drugs.* 51: 216 – 225.
- Staat, P., Rioufol, G., Piot, C., Cottin, Y., Cung, T.T., L'Huillier, I., Aupetit, J.-F., Bonnefoy, E., Finet, G., André-Fouët, X. *et al.* 2005. Postconditioning the human heart. *Circulation* 112: 2143 – 2148.
- Su, J., Renaud, N., Carayon, A., Crozatier, B., Hittinger, L. 1994. Effects of the calcium channel blockers, diltiazem and Ro 40 – 5967, on systemic haemodynamics and plasma noradrenaline levels in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Br J Pharmacol.* 113: 395 – 402.
- Suzuki, Y., Tamura, K., Akima, M., Adachi, Y., Fukazawa, M., Kato, T. 1998. CP-060S, a novel cardioprotective drug, limits myocardial infarct size in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 31: 400 – 407.
- The beta-Blocker Heart Attack Trial Study Group 1982. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 247: 1707 – 1714.
- The beta-Blocker Heart Attack Trial Study Group 1983. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA.* 250: 2814 – 2819.
- The IONA Study Group 2002. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 359: 1269 – 1275.
- Theroux, P., Chaitman, B.R., Danchin, N., Erhardt, L., Meinertz, T., Schroeder, J.-S., Tognoni, G., White, H.D., Willerson, J.T., Jessel, A. 2000. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. Guard during ischemia against necrosis (GUARDIAN) Investigators. *Circulation* 102: 3032 – 3038.
- Tissier, R., Aouam, K., Berdeaux, A., Ghaleh, B. 2003. Evidence for a ceiling of cardioprotection with a nitric oxide donor-induced delayed preconditioning in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther.* 306: 528 – 531.
- Tissier, R., Souktani, R., Bruneval, P., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A., Ghaleh, B. 2002. Adenosine A1-receptor induced late preconditioning and myocardial infarction: reperfusion duration is critical. *Am J Physiol.* 283: H38 – 43.
- Tissier, R., Hamanaka, K., Kuno, A., Parker, J.C., Cohen, M.V., Downey, J.M. 2007. Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J Am Coll Cardiol.* 49: 601 – 605.
- Tissier, R., Berdeaux, A., Ghaleh, B., Couvreur, N., Krieg, T., Cohen, M.V., Downey, J.M. 2008. Making the heart resistant to infarction: how can we further decrease infarct size? *Front Biosci.* 13: 284 – 301.
- Tissier, R., Souktani, R., Parent de Curzon, O., Lellouche, N., Henry, P., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A., Ghaleh, B. 2001. Pharmacological delayed preconditioning against ischaemia-induced ventricular arrhythmias: effect of an adenosine A(1)-receptor agonist. *Br J Pharmacol.* 134: 1532 – 1538.
- Tissier, R., Waintraub, X., Couvreur, N., Gervais, M., Bruneval, P., Mandet, C., Zini, R., Enriquez, B., Berdeaux, A., Ghaleh, B. 2007. Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein. *J Mol Cell Cardiol.* 42: 79 – 87.
- Tomai, F., Perino, M., Ghini, A.S., Crea, F., Gasparone, A., Versaci, F., Chiariello, L., Gioffre, P.A. 1999. Exercise-induced myocardial ischemia triggers the early phase of preconditioning but not the late phase. *Am J Cardiol.* 83(4):586-588, A7-8.
- Tracey, W.R., Allen, M.C., Frazier, D.E., Fossa, A.A., Johnson, C.G., Marala, R.B., Knight, D.R., Guzman-Perez, A. 2003. Zoniporide: A Potent and Selective Inhibitor of the Human Sodium-Hydrogen Exchanger Isoform 1 (NHE-1). *Cardiovasc Drug Rev.* 21: 17 – 32.
- Trochu, J.N., Bouhour, J.B., Kaley, G., Hintze, T.H. 2000. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism: implications in health and disease. *Circ Res.* 87: 1108 – 1117.
- Vegh, A. & Parratt, J.-R. 2002. Noradrenaline, infused locally, reduces arrhythmia severity during coronary artery occlusion in anaesthetized dogs. *Cardiovasc Res.* 55: 53 – 63.
- Verscheure, Y., Pouget, G., De Courtois, F., Le Grand, B., John, G.W. 1995. Attenuation by R 56865, a novel cytoprotective drug, of regional myocardial ischemia- and reperfusion-induced electrocardiographic disturbances in anesthetized rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 25: 126 – 133.
- Vigue, B., Ghaleh, B., Giudicelli, J.-F., Berdeaux, A. 1993. α 1 and α 2-adrenergic control of large and small coronary arteries during exercise in conscious dogs under β -blockade. *Fundam Clin Pharmacol.* 7: 513 – 521.

- Villari, B., Ambrosio, G., Golino, P., Ragni, M., Focaccio, A., Tritto, I., Salvatore, M., Chiariello, M. 1993. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J.* 125: 11 – 23.
- Waagstein, F., Bristow, M.R., Swedberg, K., Camerini, F., Fowler, M.B., Silver, M.A., Gilbert, E.M., Johnson, M.R., Goss, F.G., Hjalmarson, A. 1993. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet.* 342: 1441 – 1446.
- Williams, D.O., Bass, T.A., Gewirtz, H., Most, A.S. 1985. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 71: 687 – 692.
- Williams, F.M. 1996. Neutrophils and myocardial reperfusion injury. *Pharmacol Ther.* 72: 1 – 12.
- Winbury, M.M., Howe, B.B., Weiss, J.-R. 1971. Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension—further evidence for redistribution of myocardial blood flow. *J Pharmacol Exp Ther.* 176: 184 – 199.
- Wolfson, M.R. & Shaffer, T.H. 2005. Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond. *Paediatr Respir Rev.* 6: 117 – 127.
- Yang, X.-M., Proctor, J.B., Cui, L., Krieg, T., Downey, J.-M., Cohen, M.V. 2004a. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol.* 44: 1103 – 1110.
- Yang, X.-M., Krieg, T., Cui, L., Downey, J.M., Cohen, M.V. 2004b. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol.* 36: 411 – 421.
- Yang, S.S., Jeng, M.J., McShane, R., Chen, C.Y., Wolfson, M.R., Shaffer, T.H. 2005. Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits. *Biol Neonate.* 87: 60 – 65.
- Yang, X.-M., Philipp, S., Downey, J.M., Cohen, M.V. 2006. Atrial natriuretic peptide administered just prior to reperfusion limits infarction in rabbit hearts. *Basic Res Cardiol.* 101: 311 – 318.
- Yellon, D.M., Alkhulaifi, A.M., Pugsley, W.B. 1993. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 342: 276 – 277.
- Zannad, F. & Sadoul, N. 1990. Calcium antagonists in myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 16: S16 – 19.
- Zhang, X. & Hintze, T.H. 1998. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 97: 576 – 580.
- Zhao, Z.-Q., Corvera, J.-S., Halkos, M.E., Kerendi, F., Wang, N.-P., Guyton, R.A., Vinten-Johansen, J. 2003. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol.* 285: H579–588.

