



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Ischémie-reperfusion et protection cellulaire

Ischemia-reperfusion and cellular protection

M. Cour^{a,b}, L. Argaud^{a,b,*}

^a Inserm U886 « Cardioprotection », 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France

^b Service de réanimation médicale, groupement hospitalier Edouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Reçu le 12 novembre 2009 ; accepté le 5 janvier 2010

Disponible sur Internet le 20 janvier 2010

MOTS CLÉS

Ischémie-reperfusion ;
 Mitochondrie ;
 Postconditionnement ;
 Pore de transition de perméabilité mitochondrial ;
 Infarctus du myocarde ;
 Arrêt cardiaque

KEYWORDS

Ischemia-perfusion;
 Mitochondria;
 Postconditioning;

Résumé Des mécanismes d'ischémie-reperfusion (I/R) à l'échelle de l'organe, c'est-à-dire, d'hypoxie-réoxygénation à l'échelon cellulaire, sont à l'origine de nombre de processus physiopathologiques intéressant le clinicien, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'arrêt cardiaque ou encore le choc septique. La restauration du flux sanguin est essentielle pour « sauver » les organes privés d'oxygène, mais il est aujourd'hui admis que la reperfusion induit par elle-même aussi des dommages cellulaires importants. Le postconditionnement ischémique, c'est-à-dire, la réalisation de brefs épisodes d'I/R lors d'une désocclusion vasculaire, limite ces lésions de reperfusion. Les mécanismes cytoprotecteurs mis en jeu reposent sur l'activation de voies de signalisations intracellulaires convergeant vers la mitochondrie pour inhiber l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial, à l'origine de la mort cellulaire. Les effets bénéfiques du postconditionnement ischémique peuvent être reproduits en inhibant pharmacologiquement ce pore de transition par la ciclosporine A. Les premières applications cliniques obtenues avec le postconditionnement ischémique ou pharmacologique dans l'infarctus du myocarde chez l'homme laissent entrevoir des espoirs thérapeutiques importants, applicables aux autres pathologies impliquant des phénomènes d'I/R.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Ischemia leads to many conditions faced by intensivists including myocardial infarction, stroke, cardiac arrest or septic shock. Although restoration of blood flow is essential to prevent irreversible cellular injuries, reperfusion per se may dramatically increase tissue damages in excess of that produced by ischemia alone. Recent evidence suggests that the ischemic postconditioning phenomenon, i.e., brief ischemia-reperfusion periods applied on the onset of reperfusion, could prevent lethal reperfusion injuries. Postconditioning activates

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.argaud@chu-lyon.fr (L. Argaud).

Mitochondrial permeability transition;
Myocardial infarction;
Cardiac arrest

several primary pathways that inhibit mitochondrial permeability transition pore opening. Pharmacological interventions such as cyclosporin A, a potent permeability transition pore inhibitor, are also able to reduce cell death in numerous ischemia-reperfusion models including myocardial infarction in humans. In the future, ischemic or pharmacological postconditioning might significantly prevent ischemia-reperfusion injuries in our clinical practices.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Des mécanismes d'ischémie-reperfusion (I/R) à l'échelle de l'organe, c'est-à-dire, d'hypoxie-réoxygénation à l'échelon cellulaire, sont à l'origine de nombre de processus physiopathologiques responsables de défaillance d'organes. Même si les conséquences de l'I/R sont relativement connues, en particulier, en termes d'induction de la mort cellulaire (nécrose et/ou apoptose) ou d'altération de la fonction, les mécanismes qui sous-tendent ces lésions restent encore à préciser. La mitochondrie est à la fois un élément déterminant des désordres de l'homéostasie cellulaire, mais aussi l'effecteur de signaux cytoprotecteurs laissant entrevoir de nouveaux espoirs thérapeutiques pour la prise en charge de ces situations physiopathologiques.

Ischémie-reperfusion et lésions cellulaires

Acteurs physiopathologiques

L'ischémie est classiquement définie par une réduction ou par l'interruption du débit sanguin dans un territoire vasculaire donné, responsable d'une inadéquation entre, d'une part, les apports en oxygène et en substrats énergétiques et, d'autre part, les besoins de la cellule pour son fonctionnement et sa survie. Cette ischémie est à l'origine de nombreuses situations cliniques. Elle peut être secondaire à une interruption complète du flux sanguin comme dans l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'arrêt cardiaque, l'ischémie mésentérique ou la transplantation d'organe. Elle peut aussi être liée à une diminution de la perfusion tissulaire en dessous d'un seuil critique comme cela s'observe dans nombre d'insuffisances circulatoires aiguës (choc septique, hémorragique ou cardiogénique par exemple). Actuellement, la principale option thérapeutique offerte au clinicien consiste à restaurer le flux sanguin le plus rapidement possible dans les organes ischémiques (angioplastie, thrombolyse, remplissage vasculaire,...). Cependant, si la reperfusion reste le seul moyen de « sauver » les organes ischémiques, il est également admis qu'elle peut aussi engendrer par elle-même (et de façon paradoxale) d'autres lésions cellulaires [1]. Les données actuelles sur les conséquences cellulaires de l'I/R sont principalement issues de travaux sur le myocarde et le cerveau même si les mécanismes impliqués sont largement retrouvés dans tous les autres organes étudiés [1–3]. Pendant l'ischémie, la production par phosphorylation oxydative de composés riches en énergie, principalement l'adénosine 5'-triphosphate (ATP) et la phosphocréatine, devient insuffisante pour assurer le métabolisme et la survie des cellules. La glycolyse anaérobie devient alors la principale source de production d'ATP

de la cellule. Elle est peu rentable sur le plan énergétique et la conversion du pyruvate en lactate entraîne une surcharge intracellulaire en protons. L'acidose active des pompes ioniques comme l'échangeur $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, afin de restaurer le pH intracellulaire. L'entrée de sodium active à son tour d'autres pompes comme l'échangeur $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, aboutissant à une surcharge calcique. Lorsque l'ischémie se prolonge, l'acidose intracellulaire inactive finalement la glycolyse anaérobie et entraîne l'arrêt des pompes dépendantes de l'ATP. L'accumulation des produits terminaux des différentes voies métaboliques (lactate, protons, acides gras libres,...) et les troubles ioniques non compensés entraînent une perte de la polarité membranaire, un gonflement cellulaire par entrée d'eau et une désorganisation du cytosquelette. Des lésions cellulaires irréversibles, essentiellement par nécrose, peuvent alors apparaître.

La reperfusion réintroduit brutalement de l'oxygène en grande quantité dans les cellules qui en étaient privées. La chaîne respiratoire mitochondriale, fonctionnellement endommagée par l'ischémie, ne peut pas utiliser correctement cet excès d'oxygène et de substrats. Au lieu de synthétiser de l'ATP, la mitochondrie produit des espèces radicalaires de l'oxygène (ROS). La réactivation des pompes ioniques corrige très rapidement l'acidose, mais au prix d'une surcharge sodique puis calcique potentiellement très délétère pour la cellule. En effet, l'excès de calcium provoque l'activation de nombreuses enzymes (protéases, lipases, NO synthases, déshydrogénases,...) qui conduisent directement ou indirectement à une production accrue de ROS. De plus, l'hypoxanthine, produit de dégradation de l'ATP, induit également à la reperfusion, une surproduction de ROS [4]. Cet excès de ROS a des effets délétères pour le fonctionnement cellulaire. Il conduit en particulier, par peroxydation lipidique, à des lésions des membranes cellulaires (dont la membrane mitochondriale), mais aussi à une activation indirecte de l'inflammation en recrutant les leucocytes et en stimulant la production de cytokines. Par ailleurs, le redémarrage de la machinerie intracellulaire contemporain de la reperfusion va conduire un certain nombre de cellules irrémédiablement lésées par l'ischémie vers la mort cellulaire par l'activation des voies de signalisation de l'apoptose (ou « mort cellulaire programmée ») qui est un phénomène actif et consommateur d'énergie.

Cinétique d'apparition des lésions

Le modèle d'étude le plus classique est l'infarctus du myocarde consécutif à une occlusion coronaire prolongée, le plus souvent suivie d'une reperfusion, qu'elle soit spontanée ou provoquée. Au-delà d'une durée « seuil » d'occlusion

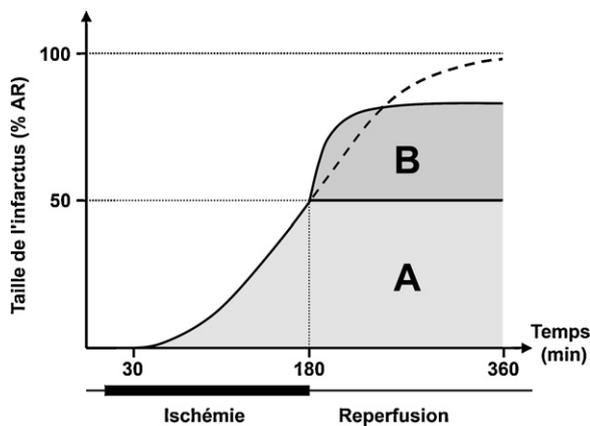


Figure 1 Cinétique d'extension temporelle de l'infarctus du myocarde.

Une partie des cardiomyocytes qui meurt après une ischémie-reperfusion (I/R) est irréversiblement lésée par l'ischémie (A). Classiquement, seule la reperfusion peut « sauver » le myocarde ischémique et stabiliser la taille de l'infarctus à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie, évitant ainsi l'infarctus complet de la zone à risque qui serait survenu si l'occlusion coronaire avait été maintenue (ligne discontinue). Pourtant, on sait aujourd'hui que la reperfusion est (paradoxalement) à l'origine d'une extension des lésions cellulaires qui pourrait compter jusqu'à 50% de la taille finale de l'infarctus (B).

coronaire (environ 30 minutes chez l'homme), un infarctus va se développer au sein de la zone à risque, c'est-à-dire, la zone de myocarde sous la dépendance de l'artère coronaire occluse (Fig. 1). En deçà, les lésions cardiomyocytaires, visibles uniquement en microscopie électronique, sont totalement réversibles. La progression de l'infarctus du myocarde va suivre une cinétique de type sigmoïde en fonction de la durée d'occlusion coronaire, principal déterminant des lésions (Fig. 1). Les autres déterminants de la taille de l'infarctus sont classiquement la taille de la zone à risque et l'importance du débit collatéral. Parallèlement, on décrit également une cinétique spatiale connue sous le terme anglo-saxon de *wavefront phenomenon*, traduisant le fait que les lésions cellulaires n'apparaissent pas avec la même précocité dans toute l'épaisseur de la paroi ventriculaire. L'infarctus débute effectivement près de l'endocarde et s'étend progressivement en direction de l'épicarde. D'un point de vue mécanistique, ce phénomène est en grande partie expliqué par un gradient de débit collatéral décroissant de l'épicarde vers l'endocarde.

Classiquement, seule la reperfusion peut « sauver » le myocarde ischémique et ainsi stabiliser la taille de l'infarctus à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie (Fig. 1). Pourtant, on sait aujourd'hui que la reperfusion est à l'origine d'une extension des lésions cellulaires [1]. La preuve de cette « nécrose de reperfusion », qui pourrait compter pour près de 50% de la taille finale de l'infarctus (Fig. 1), a pu être apportée récemment en mettant en évidence que des interventions qui n'ont lieu qu'au moment de la désocclusion coronaire sont capables de réduire considérablement la taille de l'infarctus [5,6]. Qualitativement, la nécrose est le mécanisme de mort majoritaire des cardiomyocytes au cours de l'infarctus, conséquence directe

d'une privation d'apports en oxygène et en nutriments. Néanmoins, un pourcentage non négligeable de cardiomyocytes meurent aussi d'apoptose. La signification de cette apoptose dans le myocarde n'est toujours pas claire, mais sa régulation complexe sous la forme de voies de signalisation de mieux en mieux caractérisées, en fait une cible de choix pour des interventions pharmacologiques cardioprotectrices.

Rôle de la mitochondrie dans les lésions de d'ischémie-reperfusion

L'énergie nécessaire au bon fonctionnement cellulaire est fournie par la mitochondrie, par oxydation des nutriments, et stockée sous la forme d'une liaison anhydride lors de la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP. L'ensemble de ces réactions est assimilé à une « respiration mitochondriale » qui consomme plus de 90% de l'oxygène que nous respirons. On parle également de phosphorylation oxydative pour qualifier les différentes étapes de ce processus hautement régulé [7]. L'oxydation des nutriments (principalement les hydrates de carbones et les acides gras) fournit par l'intermédiaire du cycle de Krebs des coenzymes réduits (NADH et à un moindre degré FADH₂), donneurs d'électrons de haute énergie. Ce flux d'électrons est pris en charge par différentes réactions d'oxydoréduction assurées par les quatre complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale jusqu'à la réduction de l'oxygène moléculaire en eau. Les complexes respiratoires utilisent également l'énergie générée par ce transfert d'électrons pour une translocation active de protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire. Cette expulsion de protons va avoir comme conséquence la création d'un gradient de concentration de protons (ou gradient de pH) et d'un potentiel de membrane mitochondrial (appelé $\Delta\Psi_m$) à travers la membrane interne. Les protons ainsi expulsés de la matrice vont, du fait d'un gradient électrochimique favorable, retourner dans la matrice en empruntant le « canal » d'une protéine particulière appelée F₀/F₁ ATP synthase. Le flux de protons à travers ce canal active l'ATP synthase (cinquième complexe de la chaîne respiratoire) qui transforme alors de l'ADP en ATP, assurant ainsi le couplage entre les réactions d'oxydoréduction et la production d'ATP [7]. Le maintien de ce gradient électrochimique, encore appelé force motrice, est donc un élément indispensable au rôle énergétique de la mitochondrie. Mais au-delà, il conditionne l'homéostasie cellulaire toute entière en influençant la composition chimique de la matrice mitochondriale (et du cytosol), en régulant la production de ROS et en participant à la régulation de la mort cellulaire par l'intermédiaire de son action sur la transition de perméabilité mitochondriale [8]. Cette transition de perméabilité caractérise la perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane mitochondriale interne, réalisant ainsi une communication libre entre la matrice et le cytosol. Elle provoque un gonflement caractéristique de la matrice (*swelling*) et un effondrement du $\Delta\Psi_m$. Elle s'accompagne non seulement d'un arrêt de la synthèse d'ATP, mais aussi de son hydrolyse : en effet dans ces conditions particulières, l'ATP synthase mitochondriale fonctionne en sens inverse et dégrade l'ATP. En plus des conséquences très néfastes de ce découplage de la

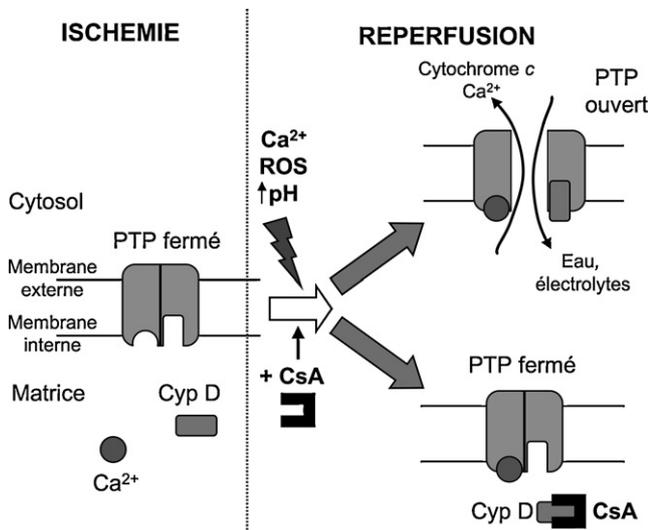


Figure 2 Transition de perméabilité mitochondriale.

Le pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondrial, assemblage multiprotéique, est connu sous deux configurations : l'une fermée où la membrane mitochondriale interne est imperméable, l'autre ouverte, faisant communiquer librement la matrice et le cytosol. La cyclophiline D (Cyp D), protéine de la matrice mitochondriale, est le seul constituant certain de ce pore, dont la structure exacte reste inconnue. Son ouverture est facilitée par la surcharge calcique (Ca^{2+}), l'excès d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) et la correction de l'acidose intracellulaire, autant d'éléments contemporains de la reperfusion, qui font admettre l'hypothèse d'une ouverture préférentielle du PTP à la recirculation. La cyclosporine A (CsA), en se fixant sur la CypD, empêche l'ouverture du PTP et ses conséquences néfastes : gonflement de la mitochondrie par entrée d'eau, inhibition de la chaîne respiratoire, libération dans le cytosol de Ca^{2+} et de facteurs pro-apoptotiques dont le cytochrome c.

chaîne respiratoire, le gonflement matriciel conduit à une rupture de la membrane externe, plus fragile, à l'origine de la libération de petites molécules protéiques, telles que l'*apoptosis-inducing factor* (AIF) et le cytochrome c. Ce dernier, partenaire de la chaîne respiratoire en temps normal, est également doué de propriétés pro-apoptotiques en activant, une fois libéré dans le cytosol, les caspases chargées d'exécuter la voie finale de la mort cellulaire programmée.

Ce phénomène de perméabilisation de la membrane interne est le résultat de l'ouverture d'un « mégacanal » non sélectif appelé pore de transition de perméabilité (PTP) (Fig. 2). Son ouverture est facilitée par la surcharge calcique, le stress oxydant, la déplétion en nucléotides adényliques et la correction d'une acidose, autant d'éléments contemporains de la reperfusion qui font admettre l'hypothèse d'une ouverture préférentielle du PTP lors de la recirculation (Fig. 2) [9]. La nature moléculaire du PTP est à ce jour encore mal connue, mais on pense qu'il s'agit d'un assemblage multiprotéique dont le seul constituant certain est une protéine de la matrice mitochondriale appelée cyclophiline D [10,11]. D'autres protéines sont probablement impliquées telles que le transporteur des nucléotides adényliques (ANT), la porine (*voltage-dependent anion channel*), le complexe I de la

chaîne respiratoire, la créatine kinase, l'hexokinase, le récepteur des benzodiazépines, ainsi que des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 [9,11]. Chez les souris transgéniques déficientes en cyclophiline D (Cyp D^{-/-}), dont le phénotype est normal, la transition de perméabilité est inhibée en présence d'une surcharge calcique ou d'un stress radicalaire, ce qui les rend plus résistantes à l'I/R [10]. Il est intéressant de noter que la transition de perméabilité est également inhibée pharmacologiquement par la cyclosporine A (CsA) via sa fixation à la cyclophiline D, indépendamment de ses propriétés immunosuppressives, en lien avec une fixation sur la cyclophiline A cytosolique (Fig. 2) [11].

Concept de postconditionnement

Principes

Le préconditionnement ischémique, longtemps considéré comme le *gold standard* en matière de cardioprotection, correspond à des séquences brèves d'I/R réalisées avant une occlusion coronaire prolongée (infarctoïde) suivie d'une reperfusion [12]. Expérimentalement, le préconditionnement est le phénomène connu le plus puissant pour limiter la taille de l'infarctus du myocarde. Par la suite, il est apparu que le préconditionnement ischémique était en réalité un mécanisme ubiquitaire de protection, dont les effets bénéfiques ont été largement reproduits dans tous les types cellulaires et/ou organes soumis à une I/R. Par nature, les applications cliniques de ce concept expérimental restent limitées, en particulier dans l'infarctus du myocarde, où les patients sont pris en charge alors que l'occlusion coronaire est déjà installée. Plus récemment, et avec d'avantage de pertinence clinique, l'équipe de Vinten-Johansen a décrit un nouveau concept de protection anti-ischémique, qu'elle a baptisé postconditionnement [5]. Dans un modèle d'infarctus expérimental chez le chien, ces auteurs ont démontré que la réalisation de brefs épisodes d'I/R (par clampage/déclampage coronaire), juste après une occlusion coronaire prolongée réduit la taille de l'infarctus d'une manière comparable au préconditionnement. Ces résultats ont été vérifiés par de nombreuses équipes, dont la nôtre [6,13]. Récemment, le bénéfice du postconditionnement ischémique a également été mis en évidence par des épisodes d'I/R brèves (par inflation-déflation du ballonnet d'angioplastie) chez des patients hospitalisés à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde [14].

Mécanismes

Les voies de signalisation mises en jeu dans le postconditionnement sont aujourd'hui moins bien connues que celles du préconditionnement. Cependant, il est assez probable que préconditionnement et postconditionnement ne soient que deux modalités d'un même mécanisme de cytoprotection, ce qui implique des voies de signalisation très proches. Le mécanisme de la protection obtenue par le postconditionnement a initialement été attribué à une limitation de la production des ROS dans les premières minutes de la reperfusion [5]. Par la suite, le rôle protecteur de l'activation des kinases de la voie *reperfusion injury salvage kinases* (RISK), déjà clairement établi dans le préconditionnement,

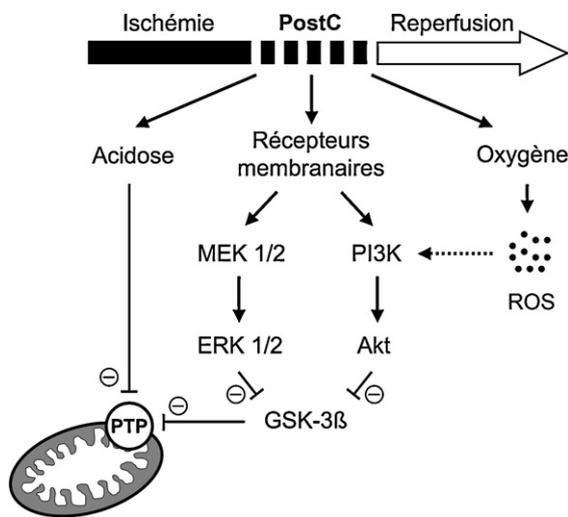


Figure 3 Mécanismes d'action théorique du postconditionnement ischémique.

Le signal cytoprotecteur du postconditionnement (PostC) est véhiculé par deux cascades intracellulaires : celle de la phosphatidylinositol-3 kinase-Akt (PI3-Akt) et celle de l'*extracellular signal regulated kinase* (MEK-ERK), qui inhibent la *glycogen synthase kinase-3β* (GSK-3β). Le postconditionnement prolonge également l'acidose intracellulaire pendant les premières minutes de reperfusion et module la production des radicaux libres de l'oxygène (ROS). Tous ces processus concourent à inhiber l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP) mitochondrial, effecteur final de ce mécanisme de protection cellulaire.

a également pu être démontré dans cette nouvelle modalité de protection cellulaire [15,16]. De façon schématique, le signal cytoprotecteur est véhiculé par deux cascades intracellulaires, celle de la phosphatidylinositol-3 kinase-Akt et celle de la *p42/44 extracellular signal regulated kinase* (ERK) via l'activation de récepteurs membranaires dont les *triggers* pourraient être l'adénosine, les dérivés opioïdes ou la bradykinine (Fig. 3) [15]. Récemment, notre laboratoire a montré que l'inactivation au cours du postconditionnement de la *glycogen synthase kinase-3β* (GSK-3β ; kinase terminale de la voie RISK) limitait les lésions de reperfusion [16]. Il est par ailleurs possible que la persistance d'une acidose intracellulaire pendant les premières minutes de la reperfusion, maintenant le PTP en position fermée, soit également un élément de régulation permettant la mise en jeu de la voie RISK (Fig. 3) [17]. Le rôle d'effecteur du PTP dans ces mécanismes de protection a été démontré par notre équipe à l'aide d'un modèle in vivo d'infarctus chez le lapin [6]. De la même façon, nous avons également montré que l'administration lors de la reperfusion de CsA ou de ses analogues non immunosuppresseurs (spécifiques de la cyclophiline D), reproduisait intégralement le bénéfice du postconditionnement, en termes de limitation de la mort cellulaire [18].

Ubiquité des mécanismes de protection cellulaire

L'efficacité du postconditionnement ischémique ou pharmacologique a été vérifiée dans l'infarctus du myocarde par

de nombreuses équipes, chez la plupart des espèces de mammifères de laboratoire (chiens, lapins, rats, souris,...) [19]. Cette intervention thérapeutique, capable d'inhiber le PTP, a également été évaluée dans de nombreux modèles expérimentaux d'I/R. Ainsi, le postconditionnement ischémique s'est avéré être très efficace pour limiter les lésions d'I/R dans l'accident vasculaire cérébral [20,21]. Le postconditionnement pharmacologique par la CsA, lorsqu'elle est administrée après une ischémie cérébrale globale (non infarctoïde), permet de limiter de plus de 80% la mort neuronale dans l'hippocampe, structure particulièrement sensible à l'I/R [22]. Des résultats tout aussi intéressants ont également été retrouvés avec la CsA dans un modèle de traumatisme crânien chez le rat [23]. De même, le postconditionnement ischémique a été testé avec succès dans d'autres organes soumis à une I/R tels que le foie, le rein ou encore l'intestin [24–26]. Dans un modèle de choc septique par ponction ligature cœcale chez la souris, l'équipe de Nevière a montré que l'inhibition de l'ouverture du PTP par la CsA (postconditionnement pharmacologique appliqué au sepsis) limitait les dysfonctions d'organes, améliorant même significativement la survie des animaux [27]. Dans l'arrêt cardiaque réanimé, des éléments indirects laissent jusqu'alors penser que la mitochondrie pouvait jouer un rôle dans les lésions d'I/R. Récemment, nous avons mis en évidence des altérations mitochondriales majeures après un arrêt cardiaque réanimé chez le lapin et plus particulièrement nous avons objectivé une susceptibilité accrue d'ouverture du PTP qui pourrait être potentiellement prévenu par le postconditionnement [28].

En résumé, il apparaît que le postconditionnement ischémique ou pharmacologique est un mécanisme de protection ubiquitaire. Son efficacité pour limiter les lésions de reperfusion ou les dysfonctions d'organes, dans tous les modèles d'ischémie focale ou globale, infarctoïde ou non, ouvre indéniablement de nouvelles voies thérapeutiques.

Perspectives cliniques

Les perspectives cliniques du postconditionnement apparaissent de plus en plus évidentes. Les premières applications chez l'homme ont naturellement vu le jour dans le domaine de la cardiologie. L'équipe de Ovize a récemment montré que le postconditionnement ischémique par angioplastie coronaire à la phase aiguë d'un syndrome coronarien limitait la taille de l'infarctus et améliorait le pronostic fonctionnel des patients [14,29]. Dans une étude de « preuve de concept », Piot et al. ont retrouvé les mêmes résultats en termes de diminution de la taille d'infarctus, à l'aide d'un postconditionnement pharmacologique par la CsA [30]. Ces résultats prometteurs devront cependant être confirmés par une large étude multicentrique.

Chez le traumatisé crânien grave, l'administration de CsA à la phase aiguë, semble également avoir un effet favorable sur le métabolisme cérébral [31]. Cependant, dans une étude de tolérance portant sur un nombre limité de patients, il n'a pas été observé d'amélioration neurologique à six mois chez les patients traités par CsA [32]. Toujours en neurologie, il est attendu que la CsA puisse être à l'avenir, un traitement adjuvant de la revascularisation des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique.

L'arrêt cardiaque réanimé est une modalité extrême d'hypoxie-réoxygénation globale. En pratique clinique, aucun traitement pharmacologique adjuvant de la réanimation cardiopulmonaire n'a permis d'influencer favorablement le pronostic de cette affection. En revanche, la mise en évidence expérimentale de l'implication du PTP dans la survenue des défaillances d'organes en post-arrêt cardiaque permet d'espérer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques, telles que la CsA, ayant pour cible la mitochondrie.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
- [2] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: Considerations for the development of novel neurotherapeutics. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:644–54.
- [3] Collard C, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001;94:1133–8.
- [4] Terada LS, Rubinstein JD, Lesnefsky EJ, Horwitz LD, Leff JA, Repine JE. Existence and participation of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic rabbit myocardium. *Am J Physiol* 1991;260:805–10.
- [5] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning: Comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:579–88.
- [6] Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194–7.
- [7] Saraste M. Oxidative phosphorylation at the *fin de siècle*. *Science* 1999;283:1488–93.
- [8] Lemasters JJ, Qian T, Bradham CA, Brenner DA, Cascio WE, Trost LC, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death. *J Bioenerg Biomembr* 1999;31:305–19.
- [9] Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *J Physiol* 2000;529:11–21.
- [10] Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005;434:658–62.
- [11] Bernardi P, Krauskopf A, Basso E, Petronilli V, Blachly-Dyson D, Di Lisa F, et al. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 2006;273:2077–99.
- [12] Murry CE, Jennings RB, Reimer. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
- [13] Gateau-Roesch O, Argaud L, Ovize M. Mitochondrial permeability transition and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006;70:264–73.
- [14] Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–8.
- [15] Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signaling: Taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007;12:217–34.
- [16] Gomez L, Paillard M, Thibault H, Derumeaux G, Ovize M. Inhibition of GSK3b by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 2008;117:2761–8.
- [17] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success. *Basic Res Cardiol* 2008;103:464–71.
- [18] Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D, Chalabreysse L, Loufouat J, Robert D, et al. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:367–74.
- [19] Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischemia in patients: Preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2009;83:234–46.
- [20] Wang JY, Shen J, Gao Q, Ye ZG, Yang SY, Liang HW, et al. Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Stroke* 2008;39:983–90.
- [21] Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue against brain injury after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:873–85.
- [22] Uchino H, Elmer E, Uchino K, Li PA, He QP, Smith ML, et al. Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Res* 1998;812:216–26.
- [23] Mbye LH, Singh IN, Carrico KM, Saatman KE, Hall ED. Comparative neuroprotective effects of cyclosporin A and NIM811, a nonimmunosuppressive cyclosporin A analog, following traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:87–97.
- [24] De Rougemont O, Lahmann K, Clavien PA. Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl* 2009;15:1172–82.
- [25] Szwarc I, Soullier S, Gayraud N, Mejean C, Mourad G, Argiles A. Ischemic postconditioning prevents ischemic acute renal failure. *Transplant Proc* 2007;39:2554–6.
- [26] Liu KX, Li YS, Huang WQ, Chen SQ, Wang ZX, Liu JX, et al. Immediate postconditioning during reperfusion attenuates intestinal injury. *Intensive Care Med* 2009;35:933–42.
- [27] Larche J, Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Marchetti P, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:377–85.
- [28] Cour M, Loufouat J, Paillard M, Gomez L, Gharib A, Ovize M, et al. Implication du pore de transition de perméabilité dans les lésions myocardiques consécutives à un arrêt cardiaque réanimé. *Reanimation* 2009;18(Suppl 1):45.
- [29] Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–44.
- [30] Piot C, Croisille C, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–81.
- [31] Mazzeo AT, Alves OL, Gilman CB, Hayes RL, Tolias C, Niki Kunene K, et al. Brain metabolic and hemodynamic effects of cyclosporin A after human severe traumatic brain injury: A microdialysis study. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:1019–31.
- [32] Mazzeo AT, Brophy G, Gilman CB, Alves OL, Robles JR, Hayes RL, et al. Safety and tolerability of cyclosporin A in severe traumatic brain injury patients: Results from a prospective, randomized trial. *J Neurotrauma* 2009;26:2195–206.