

## Préconditionnement en chirurgie majeure non cardiaque

Auteurs : Pascal Chiari<sup>1</sup>, Matthias Jacquet-Lagrèze<sup>1</sup>, Jean-Luc Fellahi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'Anesthésie-Réanimation – Hôpital Louis Pradel – Hospices Civils de Lyon – 28, avenue du Doyen Lépine, 69677 Bron, France

Auteur correspondant : Dr Pascal Chiari

Email : [pascal.chiari@chu-lyon.fr](mailto:pascal.chiari@chu-lyon.fr)

Conflits d'intérêts : aucun

### Points Essentiels

- Le preconditionnement consiste à envoyer un signal protecteur à un organe tel que le myocarde afin d'augmenter sa tolérance aux lésions d'ischémie-reperfusion.
- Compte tenu de la permanence du risque d'ischémie myocardique au cours de la chirurgie majeure non cardiaque, le preconditionnement est particulièrement adapté à cette situation clinique.
- Le preconditionnement à distance et le preconditionnement induit par les agents anesthésiques halogénés sont les deux processus les plus utilisés en conditions opératoires.
- Ce concept expérimental a donné lieu à une très abondante production scientifique, sans que les preuves irréfutables de son efficacité n'aient encore été apportées en conditions cliniques.
- Du fait de multiples facteurs interférant avec le preconditionnement, le clinicien doit envisager une prise en charge globale, et certainement multimodale, de la cardioprotection périopératoire.

## **Introduction**

La notion de cardioprotection induite par le préconditionnement ischémique, née il y a un peu plus de 30 ans, a d'emblée soulevé un enthousiasme important dans la communauté des professionnels de l'anesthésie [1]. Cette nouvelle approche de la cardioprotection allait-elle enfin permettre une avancée majeure dans la lutte contre le risque cardiovasculaire au cours de la chirurgie majeure non cardiaque ? Force est de constater que, bien des années après cette première publication princeps, la permanence du risque cardiovasculaire au cours de la chirurgie non cardiaque demeure un problème de santé publique [2,3]. Certains s'interrogent alors sur la transférabilité du concept, très étudié expérimentalement, vers la clinique [4]. Il faut rappeler ici que la plupart des travaux cliniques portant sur le préconditionnement ont été initialement menés en chirurgie cardiaque, du fait des conditions quasi expérimentales d'ischémie-reperfusion qu'engendre ce type d'intervention. Le préconditionnement en chirurgie non cardiaque a été étudié plus tardivement. Une mise au point autour de cette thématique paraît donc utile. Après une rapide présentation du sujet et de ses mécanismes, nous aborderons ici les aspects cliniques et les questions que soulèvent ces travaux.

### **1) Le préconditionnement**

C'est donc en 1986 que Murry et al., après plusieurs travaux préliminaires, décrivent pour la première fois le phénomène du préconditionnement ischémique [1]. Sur un modèle expérimental *in vivo*, l'application de brèves séquences d'ischémie-reperfusion coronaire non létales (4 cycles répétés de 5 min d'ischémie – 5 min de reperfusion) préalablement à une ischémie soutenue de 40 min a augmenté très significativement la tolérance du myocarde à l'ischémie reperfusion. La taille de la nécrose myocardique, mesurée au 4<sup>ème</sup> jour post-infarctus, passait ainsi de 29 % de la zone à risque à seulement 7 %, soit une réduction de 75 % des dégâts tissulaires ! Ces auteurs venaient tout simplement de mettre le doigt sur la

technique de cardioprotection la plus puissante connue à ce jour vis-à-vis d'un stress ischémique. Qui plus est, il faut souligner le caractère assez provocateur de ce concept : une ischémie préalable protège de l'ischémie ! On sait depuis que les patients souffrant d'angine de poitrine dans les heures précédant un infarctus du myocarde ont effectivement une réduction de la taille de la nécrose myocardique, et un meilleur taux de survie, que ceux ayant un infarctus du myocarde inaugural [5,6]. Un engouement sans pareil a saisi les laboratoires du monde entier, aboutissant à une énorme production scientifique. Ces travaux ayant pour objectif de caractériser le phénomène du préconditionnement, d'en comprendre les mécanismes afin si possible de le mimer pharmacologiquement et de l'amplifier.

Ce processus a d'ores et déjà été retrouvé dans toutes les espèces animales, ainsi que chez l'homme. À ce propos, l'équipe de Jean-Luc Hanouz, en analysant des fragments d'oreillettes droites au cours de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, a montré à plusieurs reprises que le myocarde humain répond parfaitement au préconditionnement [7,8]. De plus, outre le myocarde, de nombreux organes tels que le rein, le cerveau, le poumon, le muscle squelettique, le tissu digestif sont préconditionnables. Il s'agit donc d'un phénomène ubiquitaire, qui touche toutes les espèces et s'étend à tous les tissus.

Pour autant, le préconditionnement n'est pas un phénomène « magique » qui répond à toutes les situations critiques. Il augmente le temps de survenue de la nécrose, en décalant vers la droite la courbe d'apparition d'une lésion en fonction du temps, mais il n'empêche pas la survenue de la nécrose. La reperfusion précoce reste donc toujours le moyen électif de limiter les dégâts tissulaires. De même, plusieurs éléments modulent ce processus. Le préconditionnement s'estompe par exemple avec l'âge avancé (il est donc probablement inefficace chez le grand vieillard) et en cas d'hyperglycémie, toutes conditions fréquemment rencontrées en cours des interventions chirurgicales.

## Les différents modes de conditionnement

Outre le préconditionnement classique, découvert par Murry et al., 3 autres modes de conditionnement du myocarde ont été décrits depuis lors (Fig. 1).

Au début des années 90, l'équipe de Kloner observe qu'une ischémie myocardique régionale induit un effet protecteur sur une partie adjacente du myocarde [9]. On sait désormais que ce processus, connu sous le terme de préconditionnement à distance (*Remote Ischemic Preconditioning*), se propage d'un organe à un autre [10]. Une ischémie brève d'un rein ou du tube digestif par exemple peut induire une protection du myocarde ou du cerveau. Le signal protecteur est transféré de la zone ischémique vers le myocarde par voie neuronale et/ou humorale, sans que les médiateurs n'aient été encore clairement identifiés.

Le délai séparant le signal ischémique inducteur de la protection de l'ischémie délétère est un paramètre fondamental. Il a ainsi permis d'établir 2 fenêtres de protection : le préconditionnement précoce (ou classique, initialement décrit par Murry et al.) durant 1 à 2 heures, et le préconditionnement tardif (*Second Window of Preconditioning*) qui réapparaît vers la 24<sup>ème</sup> heure et persiste jusque vers la 72<sup>ème</sup> heure [11]. Cette réapparition tardive du préconditionnement fait suite à des néo-synthèses protéiques, telles que les NO synthases et la COX2, par exemple. Ce préconditionnement tardif peut avoir une pertinence clinique toute particulière en chirurgie non cardiaque, sachant que l'ischémie myocardique peut survenir de façon retardée [12].

Enfin, au début des années 2000, l'équipe de Vinten-Johansen décrit le phénomène du postconditionnement ischémique [13]. Ces auteurs ont alors montré que l'application de brèves séquences d'ischémie-reperfusion dès les premiers instants de la reperfusion, c'est-à-dire juste après l'ischémie délétère et non pas juste avant comme dans le préconditionnement,

induisait une protection du même ordre que le préconditionnement. Les lésions tissulaires peuvent donc être limitées par la simple modification des conditions de reperfusion.

### Du préconditionnement ischémique au préconditionnement pharmacologique

L'induction du signal préconditionnant, classiquement déclenché par une ischémie brève, sublétales et répétée, peut aussi être mise en jeu par plusieurs substances pharmacologiques (agents cardioprotecteurs) qui vont mimer le processus ischémique et aboutir à une protection du même ordre. Parmi les agents les plus étudiés dans le domaine de l'anesthésie, les anesthésiques volatils halogénés ont tous montré (des plus anciens l'enflurane et l'éthrane, aux plus récents le sévoflurane et le desflurane, en passant par le plus étudié expérimentalement, l'isoflurane) des effets pré- et postconditionnants [14]. Les morphiniques, les dérivés nitrés, le lévosimendan, la lidocaïne, le sildénafil, l'insuline font par exemple aussi partie de ces agents cardioprotecteurs.

### Mécanismes physiopathologiques

Une littérature extrêmement abondante a abordé l'aspect mécanistique du préconditionnement. Ces travaux ont pour objet de comprendre ce processus, d'en décrypter les mécanismes notamment à l'échelle cellulaire, afin d'identifier les substances pharmacologiques pouvant mimer et amplifier le signal cardioprotecteur. De très nombreux travaux, portant sur des espèces animales variées, sur des modèles *in vivo* et *in vitro*, ont donc tenté de décrire les différentes voies de signalisation.

Les mécanismes d'action du préconditionnement sont complexes, incomplètement élucidés et mettent en jeu plusieurs voies de signalisation qui interagissent. Il est classiquement admis que des inducteurs (« triggers ») entraînent des modifications intracellulaires (« médiateurs ») avant d'aboutir à des cibles (« effecteurs ») déclenchant le préconditionnement.

## Triggers

Lorsque le signal préconditionnant parvient au tissu myocardique, l'information passe notamment, à l'échelle cellulaire, par une activation de récepteurs de la surface membranaire tels que les récepteurs couplés aux protéines G inhibitrices (récepteurs A1 de l'adénosine, delta opioïdes, B2 de la bradykinine) [15]. Les études basées sur l'utilisation de substances en émulsion lipidique ont aussi montré l'implication des radeaux lipidiques, microdomaines de la membrane plasmique, qui sont des zones de signalisation préférentielle [16,17]. De nombreux canaux membranaires sont aussi impliqués dans la transmission du signal. Parmi ceux-ci, les canaux potassiques ATP-dépendants (K-ATP) ont été très étudiés [18]. L'existence et le fonctionnement de ces canaux à l'échelle du sarcolemme sont bien identifiés. Leur ouverture provoque une sortie de potassium vers le milieu extracellulaire, induit une diminution du potentiel d'action, une hyperpolarisation cellulaire, une baisse du contenu intracellulaire en calcium et préserve ainsi le stock en ATP. À ce propos, il convient de souligner que l'effet hypoglycémiant des sulfamides, tels que le glibenclamide, est lié à une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas via une inhibition de l'ouverture des canaux K-ATP. L'utilisation au laboratoire des sulfamides a d'ailleurs bien montré qu'ils étaient capables d'inhiber le preconditionnement ischémique et pharmacologique [19]. L'existence de ces canaux K-ATP sur la mitochondrie, bien que très souvent rapportée, ainsi que leur mode d'action, ont fait l'objet de controverses et n'ont toujours pas été confirmés [20-25].

## Médiateurs

La transmission du signal vers le milieu intracellulaire passe par l'activation de plusieurs cascades de protéines kinases. Parmi ces voies extrêmement complexes et qui interagissent entre-elles, 2 ont particulièrement été étudiées [26]. La voie RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*) met en jeu la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) qui phosphoryle Akt et

parallèlement active la voie ERK  $\frac{1}{2}$ . Ces voies mettent notamment en jeu les NO synthases, la GSK-3-béta et inactivent des protéines pro-apoptotiques telles que BIM, BAX et BAD. L'autre voie de cardioprotection préférentiellement décrite est la voie SAFE (*Survivor Activating Factor Enhancement*) qui implique l'activation du TNF- $\alpha$  et aboutit à une activation de la voie JAK/STAT.

## Effecteurs

La dernière étape de la transduction du signal n'est pas encore précisément identifiée mais se situe probablement à l'échelle mitochondriale. Sous l'effet d'une ischémie-reperfusion, la mitochondrie est en effet le siège d'un processus pathologique majeur décrit sous le terme de transition de perméabilité mitochondriale [27]. La membrane interne mitochondriale perd alors ses propriétés d'imperméabilité, faisant communiquer la matrice mitochondriale et le cytosol, induisant un effondrement du potentiel de la membrane interne, un arrêt de la synthèse d'ATP, un gonflement mitochondrial et une fuite dans le cytosol d'agents pro-apoptotiques, tels que le cytochrome C. Cette perméabilisation de la membrane interne mitochondriale correspond à l'agencement et l'ouverture d'un pore, méga-canal multi-protéique non sélectif. Parmi les protéines identifiées comme constituant ce pore, la cyclophiline D a fait l'objet de plusieurs travaux tant expérimentaux que cliniques [28,29]. La cyclosporine A, molécule immunosuppressive bien connue, ralentit l'ouverture du pore de transition mitochondrial en se fixant sur la cyclophiline D et pourrait ainsi avoir des effets cardioprotecteurs [30-32]. La chaîne respiratoire, et notamment le complexe I, lieu préférentiel de production des radicaux libres de l'oxygène (*Radical Oxygen Species*) lors de la reperfusion, est aussi certainement impliquée dans ce processus de transition de perméabilité [33,34]. Enfin, il faut souligner l'interaction probable entre la mitochondrie et le réticulum sarcoplasmique, lieu de stockage du calcium intracellulaire, notamment en raison de l'existence de zones de contact entre ces 2 organites, les MAM (*Mitochondria-Associated*

*Membranes*) [35-37]. La signalisation du préconditionnement pourrait ainsi induire une cardioprotection en retardant l'ouverture de ce pore de transition de perméabilité mitochondriale et en augmentant par conséquent la tolérance cellulaire au stress ischémique.

## **2) Modalités pratiques de mise en œuvre du préconditionnement**

Sur le plan clinique, 2 techniques de préconditionnement ont plus particulièrement été étudiées au cours de la phase opératoire, le préconditionnement à distance et le préconditionnement induit par les halogénés. Nous nous limiterons donc dans le reste de l'exposé à la description de ces 2 processus.

La technique de préconditionnement à distance la plus couramment employée consiste à induire une ischémie régionale brève, le plus fréquemment au niveau du membre supérieur ou inférieur. Un brassard, positionné à la racine du bras ou de la cuisse du patient, est gonflé au-delà de la pression systémique afin d'induire une ischémie du membre en aval. Dans les études publiées, ce brassard est classiquement gonflé à 200 mmHg pendant 5 min, puis relâché 5 min. Ce cycle ischémie/reperfusion étant répété 3 ou 4 fois.

Concernant le préconditionnement pharmacologique périopératoire, la technique la plus employée est l'administration d'agents anesthésiques halogénés, en lieu et place du propofol. La problématique étant de chercher à savoir si une anesthésie conduite sous halogénés est susceptible d'apporter une cardioprotection efficace et/ou une amélioration clinique significative par rapport à une anesthésie conduite sous propofol.

## **3) Données cliniques actuelles**

Le préconditionnement à distance a fait l'objet d'une littérature déjà importante, surtout dans le domaine de la chirurgie cardiaque, du syndrome coronarien aigu et de l'angioplastie



coronaire, mais aussi dans le domaine de la chirurgie non cardiaque [10,38,39]. En 2007, Ali et al. démontrent que 2 clampages intermittents de l'artère iliaque commune, d'une durée de 10 min, espacés d'une période de reperfusion de 10 min, étaient capables de réduire de 27 % l'incidence des lésions myocardiques et de 23 % l'atteinte de la fonction rénale chez des patients opérés d'une cure d'anévrisme de l'aorte abdominale [40]. D'autres organes que le cœur pourraient aussi bénéficier de cette protection tissulaire. Li et al. observent que le préconditionnement à distance apporte une amélioration du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, une baisse des taux d'interleukine-6 et de TNF- $\alpha$  au cours de la chirurgie pulmonaire et une baisse des biomarqueurs de lésions intestinales au cours de la chirurgie pour anévrisme de l'aorte abdominale [41,42]. De même, la fonction rénale serait préservée au cours de la chirurgie de transplantation rénale [43]. Enfin, au cours de la chirurgie carotidienne et de la chirurgie de résection de tumeurs cérébrales, l'application d'un préconditionnement à distance pourrait réduire les lésions ischémiques cérébrales, mesurées par IRM [44,45]. Cependant, d'autres publications sont venues contredire ces résultats encourageants. Ainsi, dans une étude portant sur 201 patients opérés de chirurgie vasculaire, Garcia et al. ne trouvent pas de bénéfice en terme de taux sériques postopératoires de troponine suite à l'application de 3 cycles de 5 min d'ischémie – 5 min de reperfusion d'un brassard positionné au membre supérieur [46]. Deux autres études effectuées en chirurgie orthopédique et en chirurgie abdominale, portant sur le même critère de taux sériques postopératoires de troponine, retrouvent des résultats identiques [47,48]. En chirurgie de l'aorte abdominale, Murphy et al. ne retrouvent pas non plus d'amélioration de la fonction rénale postopératoire [49]. Enfin, dans une étude effectuée en chirurgie vasculaire et portant sur 436 patients, le préconditionnement à distance n'a pas montré d'efficacité sur un critère composite de morbi-mortalité [50].

L'analyse de la littérature laisse donc le clinicien dans l'expectative quant à l'efficacité du préconditionnement à distance, certes simple à réaliser, sans danger et n'entraînant pas de

surcoût, mais dont l'efficacité est loin d'être clairement établie. Si l'on sort du strict domaine de la chirurgie majeure non cardiaque, on doit aussi garder à l'esprit les 2 grosses études effectuées en chirurgie cardiaque, RIPHeart et ERICCA, des essais prospectifs, randomisés, multicentriques, portant respectivement sur 1385 et 1612 patients, qui n'ont pas non plus montré d'efficacité du préconditionnement à distance en termes de morbi-mortalité [51,52].

Concernant le préconditionnement pharmacologique induit par les agents anesthésiques halogénés, clairement établi sur le plan expérimental, là aussi une importante littérature a cherché à établir l'intérêt d'une anesthésie conduite sous halogénés versus une anesthésie sous propofol. Concernant l'effet cardioprotecteur des halogénés, la méta-analyse conduite par Landoni n'a pu conclure au bénéfice d'une technique anesthésique, notamment en raison du manque d'évènements cardiovasculaires reportés [53]! Zangrillo et al., comparant une anesthésie conduite sous sévoflurane versus propofol chez 88 patients opérés de chirurgie thoracique ou vasculaire, n'ont pas retrouvé de bénéfice en termes de taux sériques postopératoires de troponine I [54]. Enfin, plus récemment, Lurati Buse et al. ont mené une étude multicentrique chez 385 patients opérés de chirurgie majeure, générale, orthopédique ou vasculaire [55]. Dans cette étude, sur un critère composite d'ischémie myocardique, le sévoflurane n'a pas démontré de supériorité par rapport au propofol. Concernant l'effet protecteur tissulaire des halogénés vis-à-vis d'autres organes que le cœur, les avis sont partagés. En chirurgie hépatique, Beck-Schimmer et al. ont conduit 2 études montrant un effet préconditionnant et postconditionnant du sévoflurane, avec une réduction des taux sériques de transaminases et des complications postopératoires [56,57]. Par contre, ces mêmes auteurs n'ont pas retrouvé de bénéfice du sévoflurane lors d'une étude multicentrique dans le cadre de la transplantation hépatique [58]. Pour ce qui est de la chirurgie pulmonaire, les avis sont ici aussi partagés. De Conno et Schilling notent une réduction des marqueurs de l'inflammation lors d'anesthésies conduites sous sévoflurane et desflurane, par rapport à des anesthésies sous

propofol [59,60]. Mais Beck-Schimmer et al., dans un travail multicentrique plus récent portant sur 460 patients opérés sous ventilation sélective, n'observent aucune baisse de morbi-mortalité en comparant le desflurane au propofol [61]. Ce qui est corroboré par la méta-analyse publiée la même année par Uhlig et al. [62].

Il se dégage de ce rapide tour d'horizon de la littérature une idée assez directrice. En condition clinique, le préconditionnement, qu'il soit effectué à distance ou induit par un agent anesthésique halogéné, ne semble pas apporter de bénéfice flagrant au patient opéré d'une chirurgie majeure non cardiaque. Le clinicien se retrouve ainsi confronté à un dilemme. Tout comme dans le domaine de la chirurgie cardiaque, la chirurgie non cardiaque, bien que pourvoyeuse de complications périopératoires sévères, notamment sur le plan cardiovasculaire, ne semble pas répondre favorablement aux effets protecteurs du préconditionnement. Il y a donc un fossé entre les données expérimentales, quasi toutes clairement en faveur de ce type de protection d'organes, et les données cliniques périopératoires, qui sont nettement moins élogieuses.

#### **4) Perspectives cliniques**

Il faut à ce stade bien avoir à l'esprit que, si le tissu myocardique humain répond parfaitement à la cardioprotection induite par le préconditionnement, les conditions opératoires sont radicalement différentes des conditions de laboratoire. L'hétérogénéité de la population chirurgicale, que ce soit en termes d'âge, de sexe, de traitements médicamenteux associés, de comorbidité, n'a que peu de rapport avec le laboratoire expérimental, qui étudie des lignées homogènes, dépourvues de pathologies adjacentes, et soumises à un stress ischémique stéréotypé.

La littérature peut toutefois apporter elle aussi un élément de réponse. Celle-ci nous apprend notamment qu'il existe une synergie entre les différents modes de preconditionnement. Par exemple, le preconditionnement à distance semble d'autant plus efficace qu'il est associé à une anesthésie par isoflurane, alors qu'il n'apporte pas de bénéfice réel chez les patients opérés sous propofol [63]. De même, dans une étude expérimentale, nous avons montré que 2 modes de postconditionnement infra-efficaces, un postconditionnement par de l'isoflurane à 0.5 MAC et un postconditionnement ischémique se révélaient particulièrement protecteurs lorsque ces 2 traitements étaient cumulés [64]. Il semble donc y avoir une sommation des effets protecteurs.

Qui plus est, de nombreux éléments fréquemment rencontrés au cours de la phase opératoire peuvent interférer avec le preconditionnement. L'hyperglycémie périopératoire, pourvoyeuse de nombreuses complications, réduit très significativement l'efficacité du preconditionnement induit par un halogéné [65,66]. En cas d'hyperglycémie, seule la sommation de 2 modes de postconditionnement par le sévoflurane et par la ciclosporine est capable de protéger efficacement le myocarde contre une ischémie [67]. Dans le même ordre d'idée, l'abolition du preconditionnement ischémique par une hyperglycémie peut être restaurée en présence d'un traitement par Simvastatine® [68]. Cet effet pléiotrope des statines, qui semble médié par un effet sur la synthèse de la protéine cardioprotectrice Rho, expose d'ailleurs un effet rebond [69]. L'absence de réintroduction précoce d'un traitement par statines chez les patients traités chroniquement par ces molécules multipliait par 2,9 le risque de survenue un d'infarctus du myocarde périopératoire au cours de la chirurgie de cure d'anévrisme de l'aorte abdominale [70]. Les sulfamides hypoglycémiantes, dont nous avons déjà évoqué l'effet inhibiteur de l'ouverture des canaux K-ATP, semblent aussi abolir le preconditionnement à distance [71]. Parallèlement, l'insulinothérapie semble réduire les événements cardiovasculaires au cours de la chirurgie vasculaire [72]. De toute évidence, la prise en compte et le traitement des

dysglycémies peropératoires, tout comme la gestion périopératoire optimale des traitements concomitants, sont des éléments que le clinicien doit aussi appréhender dans cette stratégie de cardioprotection périopératoire.

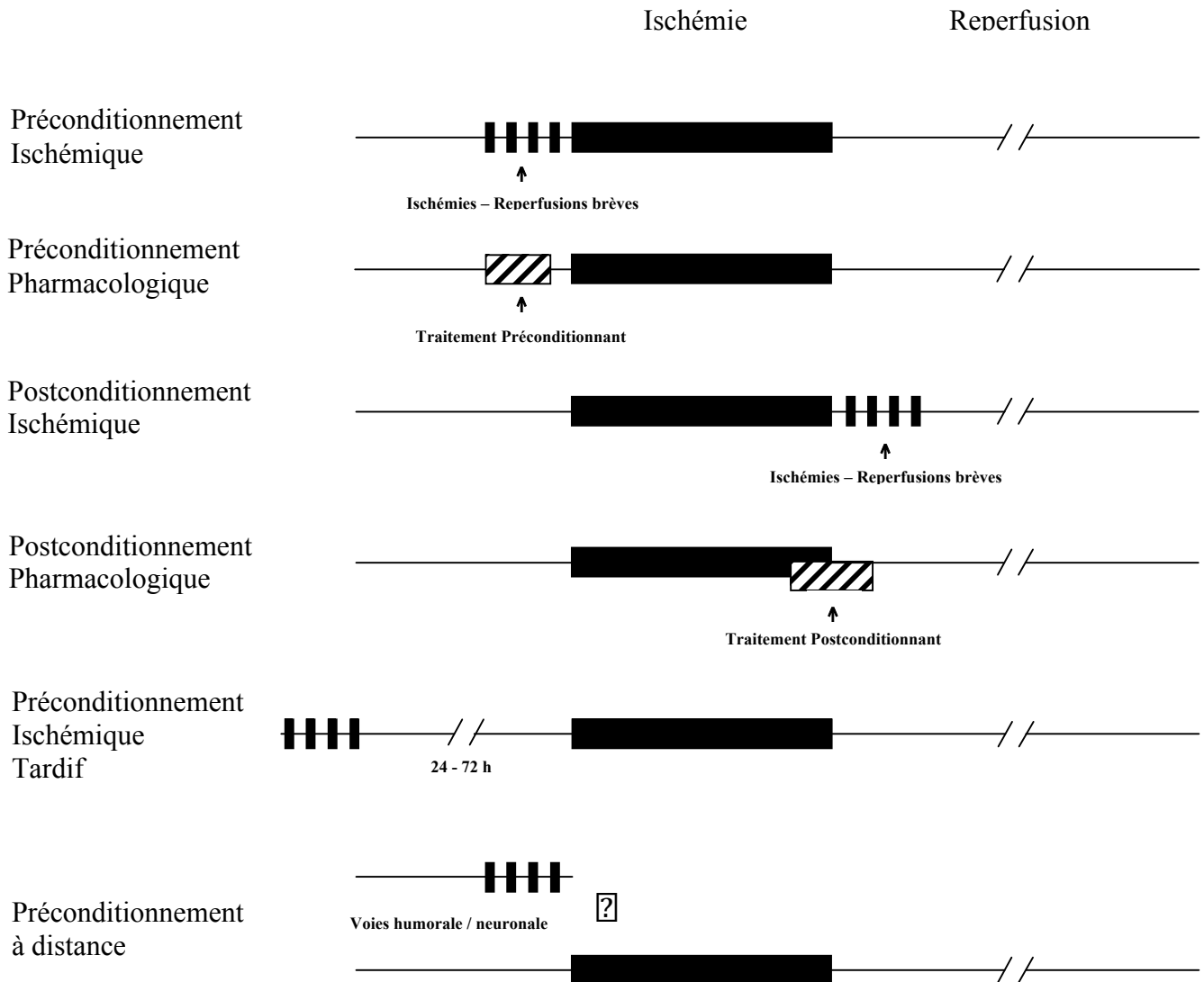
Dans un autre registre, l'hyperoxygénation périopératoire, qui affecte la survie à long terme des opérés de chirurgie abdominale, a certainement un impact sur ces notions de conditionnement, de par le stress radicalaire induit par cet excès d'oxygène [73]. D'ailleurs, la même équipe a retrouvé un surrisque de complications cardiovasculaires dans cette cohorte de l'étude « PROXI » [74]. Ces travaux sont à rapprocher des résultats de l'étude « AVOID », qui démontre une aggravation des lésions myocardiques chez les patients suroxygénés au décours d'un infarctus du myocarde [75]. Là encore, il est hautement probable qu'une oxygénation mal contrôlée peut interférer avec ces processus de conditionnement périopératoire.

## **Conclusion**

Trente ans après la découverte du préconditionnement myocardique, une littérature extrêmement abondante a complexifié l'analyse de ce processus. Sur un plan expérimental, les travaux sont assez univoques quant à la réalité du phénomène et sa reproductibilité. Ils tentent toujours de décrypter les mécanismes forts complexes afin de proposer des solutions pharmacologiques à nos patients. **Sur le plan clinique**, la translation du processus est à ce jour beaucoup plus incertaine. Certes, les conditions opératoires sont très différentes du contexte du laboratoire de recherche. Mais la non prise en compte par le clinicien des multiples facteurs interférant avec le préconditionnement est aussi probablement en cause dans ces études désespérément négatives [76]. Plus que jamais, c'est par une prise en charge globale et certainement multimodale que le clinicien parviendra à induire une cardioprotection, et même

une protection d'organe au sens large. Dans cette perspective, le préconditionnement a  
peut-être sa place. Les futures études cliniques à conduire en chirurgie majeure non  
cardiaque devront certainement intégrer cette approche multimodale de la protection d'organe.

Figure 1 : les différents modes de conditionnement



## Références

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
2. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Bicccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-304.
3. Fellahi JL, Godier A, Benchetrit D, Berthier F, Besch G, Bochaton T, Bonnefoy-Cudraz E, Coriat P, Gayat E, Hong A, Jenck S, Le Gall A, Longrois D, Martin AC, Pili-Floury S, Piriou V, Provenchère S, Rozec B, Samain E, Schweizer R, Billard V. Perioperative management of patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery: Summary from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2017 convention. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:367-374.
4. Lefer DJ and Marban E. Is cardioprotection dead? *Circulation* 2017;136:98-109.
5. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291-7.
6. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Sakai K, Ueda K. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:970-5.



7. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gérard JL. Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2002;97:33-41.
8. Hanouz JL, Zhu L, Lemoine S, Durand C, Lepage O, Massetti M, Khayat A, Plaud B, Gerard JL. Reactive oxygen species mediate sevoflurane- and desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesth Analg* 2007;105:1534-9.
9. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-9.
10. Heusch G, Botker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:177-95.
11. Hausenloy DJ and Yellon DM. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:235-54.
12. Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, Zhu M, Suter M, Spahn DR, Härter L, Zaugg M. Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2007;105:629-40.
13. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-88.
14. Pagel PS and Crystal GJ. The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1112-1134.
15. Cohen MV and Downey JM. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br J Pharmacol* 2015;172:1913-32.

16. Chiari PC, Pagel PS, Tanaka K, Krolikowski JG, Ludwig LM, Trillo RA Jr., Puri N, Kersten JR, Warltier DC. Intravenous emulsified halogenated anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. *Anesthesiology* 2004;101:1160-6.
17. Lucchinetti E, Schaub MC, Zaugg M. Emulsified intravenous versus evaporated inhaled isoflurane for heart protection: old wine in a new bottle or true innovation? *Anesth Analg* 2008;106:1346-9.
18. Wang Y, Haider HK, Ahmad N, Ashraf M. Mechanisms by which K(ATP) channel openers produce acute and delayed cardioprotection. *Vascul Pharmacol* 2005;42:253-64.
19. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997;87:361-70.
20. Dos Santos P, Kowaltowski AJ, Laclau MN, Seetharaman S, Paucek P, Boudina S, Thambo JB, Tariosse L, Garlid KD. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP- sensitive K(+) channel protects the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H284-95.
21. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca(2+) overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 2001;89:891-8.
22. Pain T, Yang XM, Critz SD, Yue Y, Nakano A, Liu GS, Heusch G, Cohen MV, Downey JM. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 2000;87:460-6.
23. Hanley PJ, Mickel M, Löffler M, Brandt U, Daut J. KATP channel-independent targets of diazoxide and 5-hydroxydecanoate in the heart. *J Physiol* 2002;542:735-41.
24. Hanley PJ, Droese S, Brandt U, Lareau RA, Banerjee AL, Srivastava DK, Banaszak LJ, Barycki JJ, Van Veldhoven PP, Daut J. 5-Hydroxydecanoate is metabolised in mitochondria and creates a rate-limiting bottleneck for beta-oxidation of fatty acids. *J Physiol* 2005;562:307-18.

25. Garlid KD and Halestrap AP. The mitochondrial K(ATP) channel--fact or fiction? *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:578-83.
26. Bell RM, Bøtker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP, Heusch G, Ibanez B, Macallister R, Stoppe C, Ovize M, Redington A, Walker JM, Yellon DM. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2016;111:41.
27. Ong SB, Dongworth RK, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy DJ. Role of the MPTP in conditioning the heart - translatability and mechanism. *Br J Pharmacol* 2015;172:2074-84.
28. Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, Inohara H, Kubo T, Tsujimoto Y. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005;434:652-8.
29. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, Brunskill EW, Sayen MR, Gottlieb RA, Dorn GW, Robbins J, Molkentin JD. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005;434:658-62.
30. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, Andre-Fouet X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-81.
31. Chiari P, Angoulvant D, Mewton N, Desebbe O, Obadia JF, Robin J, Farhat F, Jegaden O, Bastien O, Lehot JJ, Ovize M. Cyclosporine protects the heart during aortic valve surgery. *Anesthesiology* 2014;121:232-8.
32. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, Bonnefoy-Cudraz E, Guerin P, Elbaz M, Delarche N, Coste P, Vanzetto G, Metge M, Aupetit JF, Jouve B, Motreff P, Tron C, Labeque JN, Steg PG, Cottin Y, Range G, Clerc J, Claeys MJ, Coussement P, Prunier F, Moulin F, Roth O, Belle L, Dubois P, Barragan P, Gilard M, Piot C, Colin P, De Poli F, Morice MC,

Ider O, Dubois-Rande JL, Untersee T, Le Breton H, Beard T, Blanchard D, Grollier G, Malquarti V, Staat P, Sudre A, Elmer E, Hansson MJ, Bergerot C, Boussaha I, Jossan C, Derumeaux G, Mewton N, Ovize M. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1021-31.

33. Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg* 2005;101:1275-87.

34. Teixeira G, Abrial M, Portier K, Chiari P, Couture-Lepetit E, Tourneur Y, Ovize M, Gharib A. Synergistic protective effect of cyclosporin A and rotenone against hypoxia-reoxygenation in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2013;56:55-62.

35. Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:566-78.

36. Eisner V, Csordás G, Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle - pivotal roles in  $Ca^{2+}$  and reactive oxygen species signaling. *J Cell Sci* 2013;126:2965-78.

37. Wu S and Zou MH. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in the heart. *Arch Biochem Biophys* 2019;662:201-212.

38. Le Page S, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Prunier F. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Basic Res Cardiol* 2015;110:11.

39. Sivaraman V, Pickard JMJ, Hausenloy DJ. Remote ischaemic conditioning: cardiac protection from afar. *Anaesthesia* 2015;70:732-48.

40. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Aktar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury

after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:198-105.

41. Li C, Li YS, Xu M, Wen SH, Yao X, Wu Y, Huang CY, Huang WQ, Liu KX. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:842-52.

42. Li C, Xu M, Wu Y, Li YS, Huang WQ, Liu KX. Limb remote ischemic preconditioning attenuates lung injury after pulmonary resection under propofol-remifentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2014;121:249-59.

43. Wu J, Feng X, Huang H, Shou Z, Zhang X, Wang R, Chen Y, Chen J. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2014;188:303-8.

44. Sales AHA, Barz M, Bette S, Wiestler B, Ryang YM, Meyer B, Bretschneider M, Ringel F, Gempt J. Impact of ischemic preconditioning on surgical treatment of brain tumors: a single-center, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Med* 2017;15:137.

45. Zhao W, Meng R, Ma C, Hou B, Jiao L, Zhu F, Wu W, Shi J, Duan Y, Zhang R, Zhang J, Sun Y, Zhang H, Ling F, Wang Y, Feng W, Ding Y, Ovbiagele B, Ji X. *Circulation* 2017;135:1325-35.

46. Garcia S, Rector TS, Zakharova M, Herrmann RR, Adabag S, Bertog S, Sandoval Y, Santilli S, Brilakis ES, McFalls EO. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning Prior to Elective Vascular Surgery (CRIPES): A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Clinical Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003916.

47. Park SK, Hur M, Yoo S, Choi JY, Kim WH, Kim JT, Bahk JH. Effect of remote ischaemic preconditioning in patients with ischaemic heart disease undergoing orthopaedic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2018;120:198-200.

48. Antonowicz SS, Cavallaro D, Jacques N, Brown A, Wiggins T, Haddow JB, Kapila A, Coull D, Walden A. Remote ischemic preconditioning for cardioprotection in elective inpatient abdominal surgery - a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2018;18:76.
49. Murphy N, Vijayan A, Frohlich S, O'Farrell F, Barry M, Sheehan S, Boylan J, Conlon N. Remote ischemic preconditioning does not affect the incidence of acute kidney injury after elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1285-92.
50. Coverdale NS, Hamilton A, Petsikas D, McClure RS, Malik P, Milne B, Saha T, Zelt D, Brown P, Payne DM. Remote Ischemic Preconditioning in High-risk Cardiovascular Surgery Patients: A Randomized-controlled Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2018;30:26-33.
51. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Boning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schon J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D and Zacharowski K, for the RIPHeart Study Collaborators. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1397-407.
52. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T and Yellon DM, for the ERICCA Trial Investigators. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1408-17.
53. Landoni G, Fochi O, Bignami E, Calabrò MG, D'Arpa MC, Moizo E, Mizzi A, Pappalardo F, Morelli A, Zangrillo A. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1:34-43.

54. Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, Tuoro A, Casiraghi G, Cavenago F, Messina M, Bignami E, Landoni G. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:902-7.
55. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, Kasper J, Filipovic M, Bolliger D, Seeberger MD. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2012;126:2696-704.
56. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg* 2008;248:909-18.
57. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini JM, Lesurtel M, Ganter M, Weber A, Puhan MA, Clavien PA. Protection of pharmacological postconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2012;256:837-44.
58. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, Dutkowski P, Oberkofler CE, Lesurtel M, DeOliveira ML, Figueira ER, Rocha Filho JA, Auler JO Jr, D'Albuquerque LA, Reyntjens K, Wouters P, Rogiers X, Debaerdemaeker L, Ganter MT, Weber A, Puhan MA, Clavien PA, Breitenstein S. Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2015;99:1606-12.
59. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneiter D, Schimmer RC, Klaghofer R, Neff TA, Schmid ER, Spahn DR, Z'graggen BR, Urner M, Beck-Schimmer B. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009;110:1316-26.
60. Schilling T, Kozian A, Senturk M, Huth C, Reinhold A, Hedenstierna G, Hachenberg T. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology* 2011;115:65-74.

61. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Braun J, Seeberger M, Neff TA, Risch TJ, Stüber F, Vogt A, Weder W, Schneider D, Filipovic M, Puhani M. Which Anesthesia Regimen Is Best to Reduce Morbidity and Mortality in Lung Surgery?: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2016;125:313-21.
62. Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, Deckert S, Heinrich L, De Hert S, Landoni G, Serpa Neto A, Schultz MJ, Pelosi P, Schmitt J, Gama de Abreu M. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2016;124:1230-45.
63. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:30-8.
64. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2005;102:102-9.
65. Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period. *Br J Anaesth* 2013;111:i18-34.
66. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002;96:183-8.
67. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, Preckel B. Hyperglycaemia blocks sevoflurane-induced postconditioning in the rat heart in vivo: cardioprotection can be restored by blocking the mitochondrial permeability transition pore. *Br J Anaesth* 2008;100:465-71.



68. Gu W, Kehl F, Krolikowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Simvastatin restores ischemic preconditioning in the presence of hyperglycemia through a nitric oxide-mediated mechanism. *Anesthesiology* 2008;108:634-42.
69. Le Manach Y, Coriat P, Collard CD, Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology* 2008;108:1141-6.
70. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, Martinon C, Bertrand M, Fléron MH, Riou B. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326-33.
71. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:453-62.
72. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, Sundar E, Bose R, Pomposelli F, Kersten JR, Talmor DS. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology* 2009;110:970-7.
73. Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Christensen KB, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2012;115:849-54.
74. Fonnes S, Gögenur I, Søndergaard ES, Siersma VD, Jorgensen LN, Wetterslev J, Meyhoff CS. Perioperative hyperoxia - Long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *Int J Cardiol* 2016;215:238-43.
75. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM; AVOID Investigators. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015;131:2143-50.

76. Kersten JR. A recipe for perioperative cardioprotection: what matters most? The ingredients or the chef? *Circulation* 2012;126:2671-3.