



PROTECTION VASCULAIRE AU COURS DES PATHOLOGIES ISCHEMIQUES

Chaque année, 17 millions de personnes meurent de maladies cardiovasculaires, principalement d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les maladies cardiovasculaires (maladies du cœur et AVC) ont causé plus de la moitié de tous les décès en Europe en 2002. Plus précisément, les maladies coronariennes sont la cause la plus fréquente de décès aux États-Unis, en Europe et dans la plupart des pays industrialisés. Lors d'un infarctus du myocarde, le moyen le plus efficace pour limiter la taille de l'infarctus est la réouverture, la plus précoce possible, de l'artère responsable de l'infarctus de manière à reperfuser le myocarde ischémié, et limiter ainsi les atteintes tissulaires. Cependant, cela induit des lésions de reperfusion paradoxales, telles qu'une dysfonction microvasculaire, des vaisseaux déstabilisés, qui fuient, favorisant ainsi l'œdème et l'infiltration des cellules inflammatoires. Ces dommages vasculaires participent à une perfusion anormale du myocarde en dépit d'une artère coronaire épicardique ouverte, événement caractéristique du no-reflow, autrement dit une reperfusion incomplète de certaines zones myocardiques ischémiées malgré la restauration complète de la perfusion de larges artères coronaires (1). Ce no-reflow est observé chez une proportion variable, allant de 5% à 50%, des patients présentant une élévation du segment ST (STEMI) (2). Chez ces patients STEMI+ traités par angioplastie primaire, le phénomène de no-reflow est un fort prédicteur de la mortalité à 5 ans (3). Dans ce contexte, la recherche de nouvelles stratégies destinées à protéger le réseau vasculaire lors des accidents ischémiés représente un enjeu médical fondamental bien que la stratégie optimale ne soit pas encore définie.

L'hypoxie, ou baisse de pression partielle en oxygène, est une caractéristique commune des pathologies ischémiées cardiovasculaires. L'altération du microenvironnement devenant hypoxique entraîne une reprogrammation de l'expression de gènes qui participent à 1- à court terme, la perte de l'intégrité vasculaire et 2- à long terme, l'induction de l'angiogenèse permettant de corriger l'apport en oxygène. Mon équipe travaille plus particulièrement sur les mécanismes moléculaires de réponse à l'hypoxie et l'angiogenèse réactionnelle au cours des processus ischémiés (4,5). Afin d'identifier de nouveaux acteurs de l'angiogenèse régulée par l'hypoxie, nous avons caractérisé des cibles dont l'expression est induite par l'hypoxie, par criblage transcriptomique (6) et protéomique. Notre hypothèse est que ces gènes et/ou protéines peuvent constituer i) des marqueurs diagnostiques et/ou ii) des cibles thérapeutiques pertinentes (7). Parmi ceux-ci l'angiopoïétin-like 4 (ANGPTL4) qui participe ainsi au conditionnement hypoxique du microenvironnement (8,9).

Le caractère multifactoriel no-reflow a été résumé récemment en quatre processus interdépendants: 1-lésions ischémiées, 2- lésions de reperfusion, 3- embolisation distale, et 4- sensibilité de la microcirculation (2). En outre, le phénomène de no-reflow est réversible dans 50% des patients (10), ouvrant ainsi un nouveau scénario possible sur la recherche de l'inhibition no-reflow et son traitement, lorsque la prévention a échoué. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été testées pour la prévention et le traitement du no-reflow et les résultats soulignent la complexité des mécanismes sous-jacents impliqués dans sa physiopathologie (11). Une meilleure connaissance de la physiopathologie et de l'importance du phénomène de no-reflow est donc essentiel. L'augmentation de perméabilité vasculaire avec œdème et compression extravasculaire joue un rôle important dans sa survenue. En effet, le VEGF (vascular endothelial growth factor) est un facteur de croissance induit par l'hypoxie, dont l'expression augmente au cours de l'IDM. En plus de ses effets pro-angiogéniques bénéfiques à long terme, le VEGF a aussi des effets délétères : il augmente la perméabilité vasculaire dans les 6 premières heures de l'ischémie, en déstabilisant les jonctions entre cellules endothéliales. Cette perte d'intégrité vasculaire participe au phénomène de no-reflow.

L'Angiopoïétine-like 4 (ANGPTL4) est une protéine induite par l'hypoxie mais qui a un rôle opposé au VEGF sur la perméabilité vasculaire (12). Nous avons récemment démontré que ANGPTL4 (Angiopoïétin-like 4) est exprimée dans le tissu cardiaque de patients décédés d'IDM. Nous avons démontré une perte importante de l'intégrité du réseau vasculaire coronaire et une gravité accrue de l'infarctus plus importantes chez les souris déficientes pour ANGPTL4 par rapport aux souris

sauvages contrôles. Puis, nous avons testé le potentiel thérapeutique de la protéine recombinante ANGPTL4 et montré que la protection par ANGPTL4 est médiée par la préservation de l'intégrité de la barrière endothéliale, limitant ainsi le no-reflow et l'étendue de l'IDM, chez le lapin et chez la souris (13). Ces résultats ont été brevetés par l'INSERM Transfert et nous proposons maintenant que l'administration i.v. d'ANGPTL4 recombinante lors de la reperfusion peut permettre une cardioprotection secondaire due à la préservation de l'intégrité vasculaire et la réduction du phénomène de no-reflow.

L'ensemble de ces observations suggèrent donc que ANGPTL4, s'oppose à la perturbation des jonctions des cellules endothéliales induite par l'ischémie et à l'augmentation ultérieure de la perméabilité observée lors de la reperfusion. Ainsi, alors que les cardiomyocytes ont été principalement reconnus comme une cible thérapeutique de l'ischémie myocardique, peu d'études ont porté sur les vaisseaux coronaires. Dans ce contexte, la stratégie ANGPTL4 que nous proposons pourrait avoir un impact significatif sur la réduction des lésions tissulaires, et limiter ainsi la taille de l'infarctus

Légende photo :

Montage whole-mount d'un coeur de souris montrant l'expression de la beta-galactosidase (insérée dans le locus *angptl4*), dans les cardiomyocytes et les cellules endothéliales des vaisseaux coronaires dans la zone ischémiée en aval du site ligature de l'artère coronaire (astérisque). Les oreillettes ont été retirées.

CONTACT CHERCHEUR :

Stéphane Germain
Tél. : 01 44 27 16 64 - stephane.germain@college-de-france.fr
Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie
Collège de France
UMRS Inserm U1050 - CNRS 7241
11 place Marcelin Berthelot – 75005 Paris

REFERENCES

1. Rezkalla, S. H., and Kloner, R. A. (2008) *Catheter Cardiovasc Interv* 72(7), 950-957
2. Niccoli, G., Burzotta, F., Galiuto, L., and Crea, F. (2009) *J Am Coll Cardiol* 54(4), 281-292
3. Ndrepepa, G., Tiroch, K., Fusaro, M., Keta, D., Seyfarth, M., Byrne, R. A., Pache, J., Alger, P., Mehilli, J., Schomig, A., and Kastrati, A. (2010) *J Am Coll Cardiol* 55(21), 2383-2389
4. Germain, S., and Eichmann, A. (2010) *Nat Med* 16(7), 752-754
5. Germain, S., Monnot, C., Muller, L., and Eichmann, A. (2010) *Curr Opin Hematol* 17(3), 245-251
6. Le Jan, S., Amy, C., Cazes, A., Monnot, C., Lamande, N., Favier, J., Philippe, J., Sibony, M., Gasc, J. M., Corvol, P., and Germain, S. (2003) *Am J Pathol* 162(5), 1521-1528
7. Le Jan, S., Le Meur, N., Cazes, A., Philippe, J., Le Cunff, M., Leger, J., Corvol, P., and Germain, S. (2006) *FEBS Lett* 580(14), 3395-3400
8. Cazes, A., Galaup, A., Chomel, C., Bignon, M., Brechot, N., Le Jan, S., Weber, H., Corvol, P., Muller, L., Germain, S., and Monnot, C. (2006) *Circ Res* 99(11), 1207-1215
9. Chomel, C., Cazes, A., Faye, C., Bignon, M., Gomez, E., Ardidie-Robouant, C., Barret, A., Ricard-Blum, S., Muller, L., Germain, S., and Monnot, C. (2009) *Faseb J* 23(3), 940-949
10. Galiuto, L., Lombardo, A., Maseri, A., Santoro, L., Porto, I., Cianflone, D., Rebuzzi, A. G., and Crea, F. (2003) *Heart* 89(7), 731-737
11. Niccoli, G., Kharbada, R. K., Crea, F., and Banning, A. P. (2010) *Eur Heart J* 31(20), 2449-2455
12. Galaup, A., Cazes, A., Le Jan, S., Philippe, J., Connault, E., Le Coz, E., Mekid, H., Mir, L. M., Opolon, P., Corvol, P., Monnot, C., and Germain, S. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(49), 18721-18726
13. Galaup, A., Gomez, E., Souktani, R., Durand, M., Monnot, C., Cazes, A., Teillon, J., Le Jan, S., Philippe, J., Pons, S., Assaly, R., Bonnin, P., Ratajczak, P., Janin, A., Thurston, G., Tissier, R., Berdeaux, A., Ghaleh, B., and Germain, S.

(2012) *Circulation*, sous presse