

COMMUNICATION

Le remodelage cardiaque après un infarctus : nouvelles données sur la prévention et le traitement

MOTS-CLÉS : INFARCTUS DU MYOCARDE. REMODELAGE VENTRICULAIRE

Post-infarct cardiac remodelling: A problem in quest of prevention and therapy

KEY-WORDS : MYOCARDIAL INFARCTION. VENTRICULAR REMODELING

Dennis V. COKKINOS *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le remodelage cardiaque (REM) est la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque après un infarctus. Il est caractérisé par une hypertrophie-dilatation du cœur associée à une reprogrammation de type fœtal et au développement d'une fibrose myocardique. Le « primum movens » en est la mort cellulaire due, soit à de la nécrose, soit à l'apoptose.

La prise en charge thérapeutique inclut la reperfusion par angioplastie primaire et/ou la thrombolyse précoce et les interventions pharmacologiques. La resynchronisation ventriculaire, l'assistance ventriculaire, la thérapie génique (par transfert de SERCA-2 ou d'inhibiteurs de la phosphatase protéine 1), les injections de cellules souches et l'exercice, une intervention simple et peu coûteuse, sont en évaluation

SUMMARY

Cardiac remodelling (REM) is the most important cause of heart failure after myocardial infarct. It is characterised by cardiac dilation and an evolution towards the fetal phenotype and myocardial fibrosis. The "primum movens" is cardiac cell death caused by necrosis and/or apoptosis.

* Département Cardiovasculaire, Fondation de Recherches Iatrobiologiques de l'Académie d'Athènes. 4 Soranou Ephessiou Str, 115 27 Athènes, Grèce ; e-mail : dcokkinos@bioacademy.gr

Tirés à part : Professeur Dennis V. COKKINOS, même adresse.

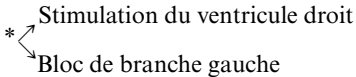
Article reçu le 3 février 2015, accepté le 13 avril 2015

Therapeutic approaches include early reperfusion by primary angioplasty or thrombolysis. Pharmaceutical interventions are completed by cardiac resynchronization, LVAD placement, stem cell infusion and gene therapy, i.e. transfer of SERCA-2 or protein phosphatase 1 inhibition, and exercise, a simple and inexpensive modality.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est, dans nos pays, l'une des causes majeures de mortalité et morbidité. Actuellement les maladies chroniques non-transmissibles sont les causes principales de mortalité dans les pays développés, mais elles sont devenues aussi fréquentes dans les pays sous-développés [1]. La très grande majorité des IC survient dans les suites d'un infarctus du myocarde aigu (IMA, Tableau 1). Après un IMA antérieur, près de 30 % des patients développent un remodelage cardiaque (REM) [2] suivi inexorablement par l'IC et la mort.

TABLEAU 1. — Principales causes de remodelage cardiaque.

Infarctus du myocarde
Cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques
Hypertension artérielle
Maladies valvulaires (sténose, insuffisance)
Agents toxiques (chimiothérapie, pollution environnementale)
Diabète de type I ou II
Obésité
Maladies génétiques
Troubles du rythme ou de la conduction
Tachymyocardiopathie
Dys-synchronopathie * 

* La séquence anormale de l'excitation dys-synchronisée du ventricule gauche produit la diminution de contractilité

Références 1, 8, 12, 13, 22

Le REM est caractérisé par une augmentation du volume cardiaque, elle-même définie par une augmentation de 20 % du diamètre télédiastolique [3] ou télésystolique [4]. Le REM est initialement un phénomène bénéfique qui adapte le myocarde aux contraintes d'une surcharge de pression (comme celle imposée par une hypertension artérielle ou une sténose aortique) en mettant en jeu la loi de Laplace. Dans les surcharges de volume (comme celle due à une insuffisance mitrale ou aortique) ce processus adaptatif permet de conserver le débit cardiaque en mettant en jeu la loi de Starling. Selon Toischer et *al.* [5], le REM d'une surcharge de volume est considéré expérimentalement comme étant plus bénin que celui de pression. Chernaly et *al.* [6] expriment aussi l'opinion, fondée sur des données de résonance

magnétique que la surcharge de volume engendre moins de fibrose que la surcharge de pression.

Le REM après un infarctus est une combinaison de ces deux types de surcharge, [6]. Ainsi, Hill et al [7] ont décrit que la perte de la fonction contractile d'un segment myocardique est associée à une dilatation du reste du myocarde, qui produit le « stretch », accompagné d'une augmentation délétère de la tension intramyocardique.

Les processus qui conduisent au REM sont décrits depuis longtemps, mais constituent toujours un sujet brûlant de recherche [7]. Le « primum movens » en est la mort cellulaire, causée principalement par l'apoptose durant les phases aiguë et chronique, mais aussi par la nécrose au stade aigu [8]. La nécrose, en activant le processus inflammatoire, engendre une fibrose du myocarde qui est l'une des caractéristiques majeures du REM [9]. Le « stretch » myocardique met aussi en piste une réaction profibrotique par voies mécanotransductrices [10]. Les bases moléculaires du REM ont été décrites dans une revue importante il y a 15 ans faite par notre confrère Bernard Swyngendaw [9]. Elles comprennent une reprogrammation de l'expression génétique avec apparition d'un phénotype fœtal, caractérisé par l'apparition de l'isoforme β de la chaîne lourde de la myosine (β -MHC) et du peptide natriurétique auriculaire (ANP), ainsi que l'augmentation du peptide natriurétique B (BNP). Par ailleurs, on observe une ré-orientation du métabolisme myocardique vers un métabolisme plus anaérobie, la source d'énergie devenant préférentiellement le glucose et non les acides gras. Cette adaptation n'est, cependant, pas assez efficace, et il en résulte une carence énergétique au niveau myocardique [11].

Des travaux récents ont suggéré qu'un processus inflammatoire, due à une « sur-régulation » du système immunitaire inné jouerait un rôle déterminant dans la genèse du REM.

Ainsi, Timmers et *al.* [12] décrivent les voies qui sont signalées par les « DAMPs, danger-associated molecular patterns ».

Ce processus inclut la libération de cytokines, l'activation des « Toll-like » récepteurs (TLRs) et le Facteur Nucléaire kappa B.

Les TLRs sont les médiateurs principaux du système immunitaire inné. Shishido et *al.* [13], pour les TLR-2, et Timmers et *al.* [14], pour les TLR-4, ont démontré leur rôle modulateur dans la genèse du REM, en utilisant des souris transgéniques TLR-2 KO ou TLR-4 défectueuses.

Ces deux groupes soulignent que la réponse inflammatoire post-infarctus peut exacerber la dysfonction cardiaque et la fibrose.

L'apoptose [15] et l'inflammation sont maintenues et même accrues par l'ischémie continue du myocarde [16]. Plusieurs chercheurs, dont notre groupe, ont démontré l'importance de la « border zone », la région proche de celle de la zone infarctée, dans l'évolution du REM. Expérimentalement, cette zone est caractérisée par plusieurs anomalies importantes [17] : diminution de la SERCA-2, augmentation de l'expression de facteurs pro-apoptotiques (caspases et Bax) et diminution de facteurs

anti-apoptotiques (Bcl-2 et HAX-1), surtout chez les animaux qui développent une IC congestive 34 semaines après un infarctus, chez le rat [17]. Le récepteur $\alpha 1$ de la triiodothyronine (T3) est fortement sous-exprimé dans cette zone comme nous l'avons montré [18].

PRÉVENTION ET RÉVERSION DU REM

Comment peut-on prévenir le REM. Le REM est-il réversible ?

Les premiers gestes thérapeutiques doivent, bien évidemment, concerner la reperfusion du myocarde ischémique le plus rapidement possible par angioplastie primaire et/ou thrombolyse précoce. Comme l'ont bien montré Miura *et al.* [19], une réduction de la taille d'un infarctus jusqu'au 20 % du ventricule gauche améliore significativement le pronostic du REM après un IMA.

La réperfusion, qu'elle soit effectuée par la thrombolyse ou par angioplastie primaire est bénéfique mais elle a quand même des effets délétères myocardiques, car elle engendre elle-même un stress oxydatif et une surcharge calcique [20]. Selon Zhao *et al.* [21] l'effet délétère de la réperfusion est responsable pour 40 % de la taille finale de l'infarctus. Au stade aigu, l'équipe de Michel Ovize [22] a pu démontrer les effets bénéfiques de la cyclosporine. Un récent rapport du groupe de travail Biologie Cellulaire du Cœur de la Société Européenne de Cardiologie [25] a fait le point sur ce problème non résolu pour le moment, en concluant qu'aucun traitement ne peut être prouvé définitivement utile.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Les médicaments principaux

Certaines interventions pharmacologiques appliquées pendant la période qui suit l'IMA tiennent toujours leurs promesses. Quatre grands médicaments dominent encore les prescriptions. Ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, les β -bloquants, les anti-aldostérones et les statines. Les 3 premiers groupes ont une action anti-remodelage myocardique démontrée [24]. Les statines auraient, en plus de leurs effets hypocholestérolémiants, un effet anti-inflammatoire bénéfique [25]. Cette action a été documentée par imagerie magnétique chez la souris par Nahrendorf *et al.* [26].

Médicaments encore au stade de la recherche

Plusieurs autres approches pharmacologiques ont été testées expérimentalement chez l'animal avec, souvent, des résultats spectaculaires. On a pu montrer par exemple que les « 4 grands » médicaments précités avaient tous un effet additionnel

et qu'ils étaient capables d'inhiber certaines métalloprotéases myocardiques. Pour l'instant les données ne sont qu'expérimentales et nous manquons de confirmations cliniques fondée sur des séries suffisantes.

Yabluchanskiy et *al.* [27] ont décrit que les métalloprotéinases constituent une cible thérapeutique importante post-infarctus: Selon ces auteurs, plusieurs de ces collagénases sont élevées après IMA: MMP-3 qu'active d'autres MMPs et qui pourrait favoriser un anévrisme, MMP-7 qui pourrait engendre des arythmies en cassant connexin-43, MMP-9 est associée à la rupture et MMP-12, exprimée dans les macrophages, a la formation d'anévrisme.

La metformine, qui est un traitement bien connu du diabète de type 2, aurait aussi un effet anti-REM chez le rat [28].

Certaines molécules, comme la trimetazidine, favorisant l'oxydation du glucose aux dépens de celle des acides gras c'est-à-dire qu'elles accélèrent la réorientation du métabolisme myocardique vers un métabolisme plus anaérobie, ont montré leur efficacité dans plusieurs études sur l'IC, dont la plupart incluaient des patients après un infarctus [29].

La ranolazine, associée aux β -bloquants et aux IEC, a été proposée pour réduire les effets délétères bien connus d'une ischémie résiduelle [16, 30].

L'ivabradine exerce une action anti-ischémique en ralentissant la fréquence cardiaque, indication évidente pour le traitement du REM, comme l'a bien démontré le groupe de Michel Komajda [4].

Expérimentalement, dans le REM, chez le rat, on a démontré les effets bénéfiques des deacétylases des histones ainsi que de l'acide valproïque [31], très souvent utilisé dans certaines affections neurologiques.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase souvent utilisés dans d'autres affections pour leurs propriétés neuro-protectrices possèdent également des propriétés cardio-protectrices.

Dans notre laboratoire, nous avons observé d'importants effets bénéfiques après un IMA, avec la rasagiline administrée un jour après la ligature coronaire, produisant l'infarctus expérimental, la rasagiline exerce une action anti-apoptotique [32].

L'érythropoïétine a donné d'excellents résultats sur le REM après infarctus chez l'animal, mais, ces résultats n'ont pu être confirmés cliniquement [33]. De ce fait, l'érythropoïétine ne fait pas partie des recommandations habituelles. Chez le rat, nous avons trouvé qu'une double dose offre une diminution modeste du diamètre télésystolique et aussi une augmentation modeste de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche (Fig 1, Tableau 2, données préliminaires)

L'allopurinol est un médicament très utilisé dans le traitement de la goutte, à une action anti-REM en diminuant la dilatation et la dysfonction du ventricule gauche, et la production des DROS (dérivés réactifs de l'oxygène), chez le rat [34].

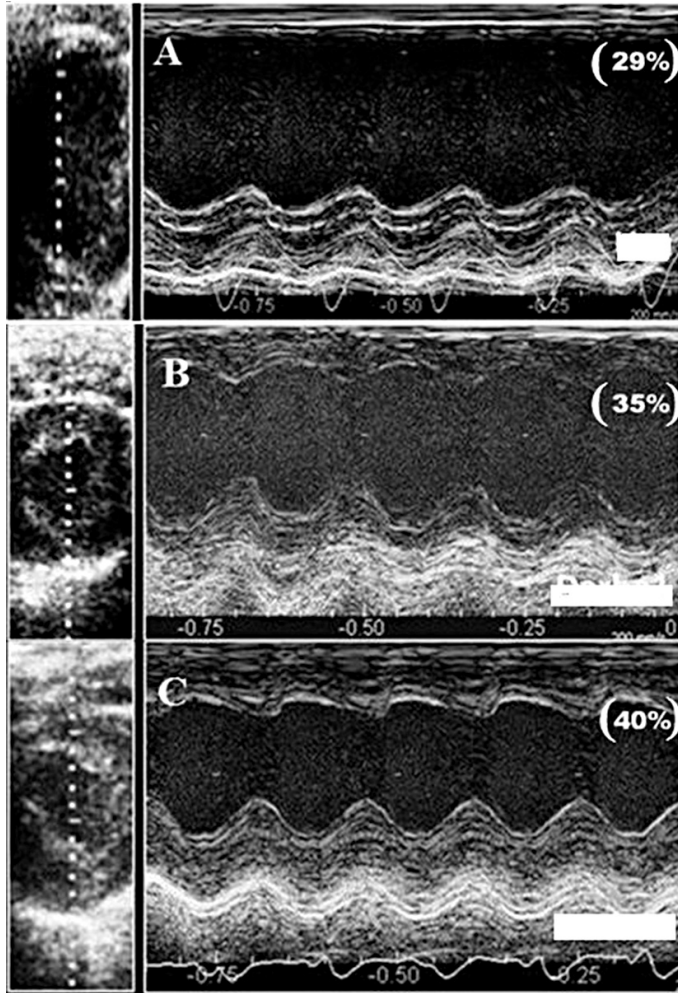


FIG. 1

- A. Échocardiogramme M-mode chez le rat 14 jours après un infarctus. Administration de placebo. Dilatation du ventricule gauche. La paroi antérieure est akinétique.
 - B. Après administration de darbopoietine (analogue de l'érythropoïétine), une dose unique de 0.4 µg/kg. Diminution des dimensions ventriculaires, amélioration de la motilité de la paroi antérieure.
 - C. Après 0,8 µg/kg de darbopoietine. Une modeste amélioration additionnelle comparée à B.
- En parenthèses : Fraction de raccourcissement
À gauche : Échocardiogramme bi-dimensionnel

TABLEAU 2. — Amélioration de la dilatation et de la fonction du ventricule gauche, 14 jours après un infarctus expérimental chez le rat. Administration de 2 doses différentes de Darbopoietine (analogue de l'Érythropoietine)

Tableau	SHAM	MA	Darbo 1	Darbo 2
LVEDD (mm)	7.9 ± 0.1*	8.5 ± 0.4	8.1 ± 0.2	7.8 ± 0.4
LVESD (mm)	4.8 ± 0.1*	6.1 ± 0.6	5.3 ± 0.2*	4.8 ± 0.5*
FS (%)	40.2 ± 1.2	29.8 ± 3.3**	35.3 ± 1.8*	39.9 ± 3.6

Valeurs mean ± SE.

*p<0.05 vs myocarde aigu

p<0.01, *p<0.001 vs SHAM

+p<0.03 vs Darbopoietine 0,4 µg/kg

++p<0.01 vs Darbopoietine 0,4 µg/kg

Abréviations

Darbo 1 : Darbopoietine, dose de 0,4 µg/kg

Darbo 2 : Darbopoietine, dose de 0,8 µg/kg

FS % : Fraction de raccourcissement %

LVEDD : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche

LVESD : Diamètre télésystolique du ventricule gauche

MA : Infarctus du myocarde aigu, traitement placebo

SHAM : Infarctus iconique (SHAM)

Notre expérience sur les hormones thyroïdiennes

Nous avons longtemps travaillé sur le rôle de l'hormone thyroïdienne dans le REM [35]. Chez le rat, nous avons observé que l'administration de cette hormone pendant au moins 2 semaines [36] jusqu' à 13 semaines [37] exerçait un effet bénéfique sur le REM observé après ligature coronaire. On observe également, après un IMA, chez le rat, surtout lorsqu'il est diabétique, un profil d'expression d'un certain nombre de gènes analogue à celui observé dans les hypothyroïdies [38]. Cliniquement, après un IMA, nous avons pu démontrer que l'évolution du REM était plus rapide chez les patients ayant les concentrations de T3 les plus basses [39]. Une étude européenne multicentrique est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'un traitement hormonal.

Plusieurs autres tentatives de traitements ont été suggérées avec plus ou moins de succès: les tétracyclines, comme la doxycycline, sont aussi des inhibiteurs des métalloproteinases. Tout récemment, en effet, on a montré que la doxycycline pourrait prévenir le REM chez les patients avec un bas débit coronaire résiduel diminué après angioplastie primaire [40].

Les microARNs

Ces ARNs sont non-codants, mais ils peuvent réguler plusieurs fonctions, Un grand nombre d'entre eux sont impliqués dans le REM. L'administration d'antagonistes

des microARN (antagomirs) [41] mais aussi potentiellement des mimétiques ou des microRNAs synthétiques fait pour l'instant l'objet d'essais cliniques dont on ignore encore les résultats.

Approches thérapeutiques non pharmacologiques additionnelles

La resynchronisation cardiaque a montré sa relative efficacité, au moins chez les patients avec une durée de QRS de l'ECG supérieur à 120 msec [42]. Bien que ce type de résultat ait surtout été étudié dans le REM des cardiomyopathies dilatées, il est certain que nombre de patients ayant eu un infarctus pourraient bénéficier de cette technique.

La thérapie génique. On doit au groupe de Roger Hajjar les premiers essais de thérapie génique dans l'IC. Ces chercheurs ont obtenu de très satisfaisants résultats chez des patients en transférant la SERCA-2 [43]. D'autres chercheurs ont utilisé une molécule plus petite, les inhibiteurs de la protéine phosphatase [44].

L'administration des cellules souches. Cette technique a surtout été utilisée au stade aigu de l'infarctus. Cependant, quelques essais, dont certains réalisés dans notre équipe [45-47], ont démontré que cette approche pouvait être efficace dans le REM au stade chronique. On a pu en effet montrer que les cellules restent attachées à la zone infarctée et survivent plusieurs heures [46] (Figure 2). Il y a, de plus, une amélioration significative à l'échocardiogramme ainsi qu'une augmentation de la vascularisation péri-cicatricielle [47].

L'exercice améliore le REM dans plusieurs études expérimentales. Chez l'homme [48] surtout, ce traitement est prioritaire en pratique clinique. Récemment, nous avons montré chez des patients sous assistance circulatoire (LVAD), que 12 à 14 mois d'exercice soutenu augmentaient les concentrations de T3 et de protéine kinase B (Akt) tissulaires, ce qui a un effet favorable en diminuant l'apoptose [49].

Il a été démontré que le préconditionnement ainsi que le post conditionnement du myocarde pourraient diminuer la mort cellulaire pendant l'IMA. Wei et al ont démontré chez le rat qu'on peut appliquer le postconditionnement en occluant un ou deux bras à la façon intermittente dans une région éloignée du myocarde actuel pendant un mois avec une amélioration nette du REM [50].

Chez l'homme on pourrait facilement appliquer utiliser une telle approche méthodologique après occlusion de l'artère brachiale de façon intermittente au moyen d'un sphygmomanomètre. Nous essayons, en ce moment, d'évaluer cette approche chez des patients après angioplastie primaire faite après un IMA antérieur pendant un mois, un intervalle décisif pour le développement du REM.

CONCLUSION

Il est bien évident que la prévention et le traitement du REM après infarctus sont un problème médical important et prioritaire, le REM après infarctus étant encore à

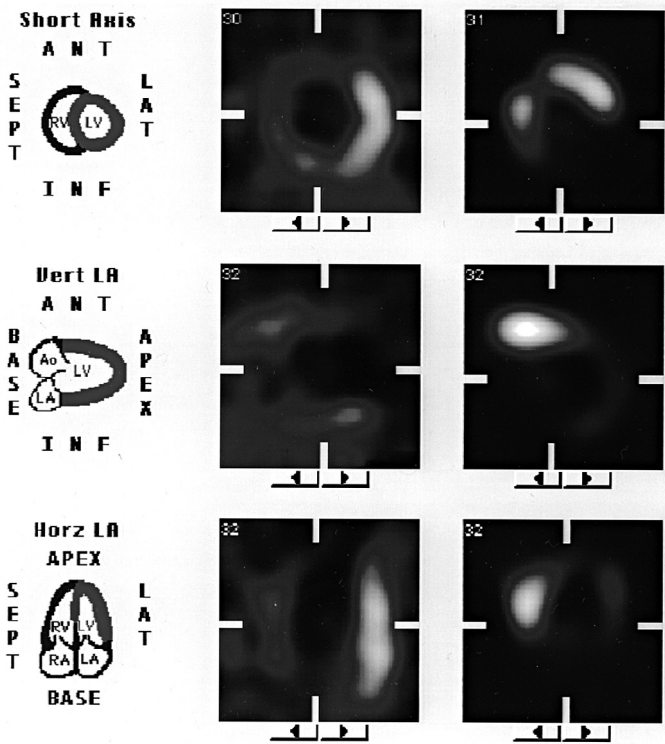


FIG. 2

- A. Administration de Tl^{201} chez un patient ayant eu un infarctus antérieur. Absence d'activité dans la paroi antéro-septale, suggestive de nécrose.
- B. Administration de $Tc-99m$ HMPAO (hexaméthylpropylèneamine oxine) au même patient. Fixation préférentielle après une heure dans la même région, indiquant que les cellules souches s'attachent bien dans la zone nécrotique.

l'origine de la majorité des ICs, elles-mêmes étant une cause majeure de morbi-mortalité. Le REM fait l'objet d'une recherche multidirectionnelle intense à laquelle nous participons de façon très active depuis plus de vingt ans. Notre objectif est actuellement d'étudier les effets de la combinaison de plusieurs médicaments dans la prise en charge clinique de l'infarctus du myocarde, afin d'en mieux préciser l'efficacité.

RÉFÉRENCES

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.

- [2] Savoye C, Equine O, Tricot O, *et al.* Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol.* 2006;98:1144-9.
- [3] McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, *et al.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation.* 1986;74:693-702.
- [4] Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, *et al.* Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011;32:2507-15.
- [5] Toischer K, Rokita AG, Unsöld B, *et al.* Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation.* 2010;122:993-1003.
- [6] Chemaly ER, Kang S, Zhang S, *et al.* Differential patterns of replacement and reactive fibrosis in pressure and volume overload are related to the propensity for ischaemia and involve resistin. *J Physiol.* 2013;591:5337-55.
- [7] Hill JA, Olson EN Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370-1379.
- [8] Kajstura J, Cheng W, Reiss K, *et al.* Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest.* 1996;74:86-107.
- [9] Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79:215-62.
- [10] Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:802-12.
- [11] Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2013; 108:358.
- [12] Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, *et al.* The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2012;94:276-83.
- [13] Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S, *et al.* Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:2905-10.
- [14] Timmers L, Sluijter JP, van Keulen JK, *et al.* Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function after myocardial infarction. *Circ Res.* 2008;102:257-64.
- [15] Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A. Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *J Cell Physiol.* 2002;193:145-53.
- [16] Peers C. The G. L. Brown Prize Lecture. Hypoxic regulation of ion channel function and expression. *Exp Physiol.* 2002;87:413-22.
- [17] Arvanitis DA, Mourouzis I, Pantos C, *et al.* " Border zone sarcoplasmic reticulum calcium transport and apoptosis influence the progression to congestive heart failure post experimental myocardial infarction " European Society of Cardiology Congress 2011, 27-31 August, Paris, France.
- [18] Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, *et al.* Time-dependent changes in the expression of thyroid hormone receptor alpha 1 in the myocardium after acute myocardial infarction: possible implications in cardiac remodelling. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:415-24.
- [19] Miura T, Miki T. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy. *Basic Res Cardiol.* 2008; 103:501-13.
- [20] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357:1121-35.
- [21] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkus ME, *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion comparison with ischaemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-88.

- [22] Mewton N, Croisille P, Gahide G, *et al.* Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1200-5.
- [23] Hausenloy DJ, Erik Bøtker H, Condorelli G, *et al.* Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2013;98:7-27.
- [24] Ishii H, Amano T, Matsubara T, *et al.* Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2710-8.
- [25] Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, *et al.* High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation.* 2003;108:1560-66.
- [26] Nahrendorf M, Sosnovik D, Chen JW, *et al.* Activatable magnetic resonance imaging agent reports myeloperoxidase activity in healing infarcts and noninvasively detects the antiinflammatory effects of atorvastatin on ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2008;117:1153-60.
- [27] Yabluchanskiy A, Li Y, Chilton RJ, *et al.* Matrix metalloproteinases: drug targets for myocardial infarction. *Curr Drug Targets.* 2013;14:276-86.
- [28] Cittadini A, Napoli R, Monti MG, *et al.* Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes.* 2012;61:944-53.
- [29] Zhang L, Lu Y, Jiang H, *et al.* Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:913-22.
- [30] Rastogi S, Sharov VG, Mishra S, *et al.* Ranolazine combined with enalapril or metoprolol prevents progressive LV dysfunction and remodeling in dogs with moderate heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H2149-55.
- [31] Lee TM, Lin MS, Chang NC. Inhibition of histone deacetylase on ventricular remodeling in infarcted rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H968-77.
- [32] Varela A, Mavroidis M, Katsiboulas M, *et al.* The neuroprotective agent Rasagiline mesylate attenuates cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. — 25^s Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, janvier 14-17 2015.
- [33] Najjar SS, Rao SV, Melloni C, *et al.* Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1863-72.
- [34] Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, *et al.* Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation.* 2004;110:2175-79.
- [35] Cokkinos DV, Pantos C. Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde. *Acad. Natle Méd.* 2009;193:327-338.
- [36] Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, *et al.* Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:333-39.
- [37] Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, *et al.* Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2008;103:308-18.
- [38] Cokkinos DV, Pantos C. Le diabète de type 1 diminue la réponse compensatrice après un infarctus du myocarde. Rôle de l'hypothyroïdie tissulaire et effets de l'administration d'hormones thyroïdiennes. *Acad. Natle Méd.* 2011;195:151-165.
- [39] Lymvaio I, Mourouzis I, Cokkinos DV, *et al.* Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association? *Eur J Endocrinol.* 2011;165:107-14.

- [40] Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, *et al.* Effects of a timely therapy with doxycycline on the left ventricular remodeling according to the pre-procedural TIMI flow grade in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2014;*109*:412.
- [41] Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE, *et al.* Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;*109*:17615-20.
- [42] Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, *et al.* Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;*112*:1580-6.
- [43] Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, *et al.* Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality. *Circ Res.* 2014;*114*:101-8.
- [44] Miyazaki Y, Ikeda Y, Shiraishi K, *et al.* Heart failure-inducible gene therapy targeting protein phosphatase 1 prevents progressive left ventricular remodeling. *PLoS One.* 2012;*7*:e35875.
- [45] Manginas A, Goussetis E, Koutelou M, *et al.* Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133 (+) and CD133 (—) CD34 (+) cell therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;*69*:773-781.
- [46] Goussetis E, Manginas A, Koutelou M, *et al.* Intracoronary infusion of CD133+ and CD133-CD34+ selected autologous bone marrow progenitor cells in patients with chronic ischemic cardiomyopathy: cell isolation, adherence to the infarcted area, and body distribution. *Stem Cells.* 2006;*24*:2279-2283.
- [47] Kollaros N, Theodorakos A, Manginas A, *et al.* Bone marrow stem cell adherence into old anterior myocardial infarction: a scintigraphic study using Tl-201 and Tc-99m-HMPAO. *Ann Nucl Med.* 2012;*26*:228-233.
- [48] Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, *et al.* Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;*108*:554-9.
- [49] Adamopoulos S, Gouziouta A, Mantzouratou P, *et al.* Thyroid hormone signalling is altered in response to physical training in patients with end-stage heart failure and mechanical assist devices: potential physiological consequences? *Interact. Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;*17*:664-68.
- [50] Wei M, Xin P, Li S, *et al.* Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction. *Circ Res.* 2011;*108*:1220-5.