

SCA et cardiologie interventionnelle : quoi de neuf ?



→ J.P. MONASSIER

Fondation du Diaconat, MULHOUSE.

Les syndromes coronariens aigus (SCA) ST+ et ST- regroupent une pathologie (la seule?) au cours de laquelle le cardiologue interventionnel a toutes les raisons (ou presque) scientifiques de penser qu'il prévient un certain nombre de décès. Il doit ce succès aux progrès considérables qui sont apparus depuis 15 ans dans l'environnement antithrombotique qui a réduit le risque de thromboses de stents de façon importante. Il n'en reste pas moins que ce dernier reste une épine dans le pied de l'opérateur et une épée de Damoclès au-dessus de la tête des patients. C'est la raison pour laquelle l'arrivée (immédiate pour l'un, ultérieure pour l'autre) de deux nouveaux antiplaquettaires oraux constituera la première partie de ce texte.

La désobstruction la plus précoce possible de l'artère responsable d'un

infarctus du myocarde est indispensable mais insuffisante. Les cardiologues interventionnels sont désormais presque tous convaincus (enfin!) que les lésions de reperfusion sont une réalité au moins chez certains patients et qu'elles peuvent être prévenues en manipulant techniquement ou pharmacologiquement les premières minutes de rétablissement du flux. L'enjeu est de taille : remodelage et insuffisance cardiaque, morts subites et défibrillateurs implantables! Il pourrait représenter jusqu'à 40 % de myocarde supplémentaire sauvé. La désobstruction "off-on" a probablement vécu, laissant la place à une reperfusion contrôlée. La **figure 1** résume le concept de lésions de reperfusion, avec ses deux versants dont l'un peut permettre une action préventive.

Ce sujet va nous occuper au cours des années futures, raison de plus pour en poser les premières pierres.

Certains travaux qui sont rappelés et commentés ici ont été publiés en 2007 et 2008. L'histoire de la connaissance scientifique ne débute jamais le 1^{er} janvier d'une certaine année et il nous semble nécessaire de remonter aux sources pour mieux commenter le présent.

Les nouveaux antiplaquettaires

1. Le prasugrel est-il une avancée majeure ?

Sans stents, l'angioplastie serait restée une technique marginale, les stents

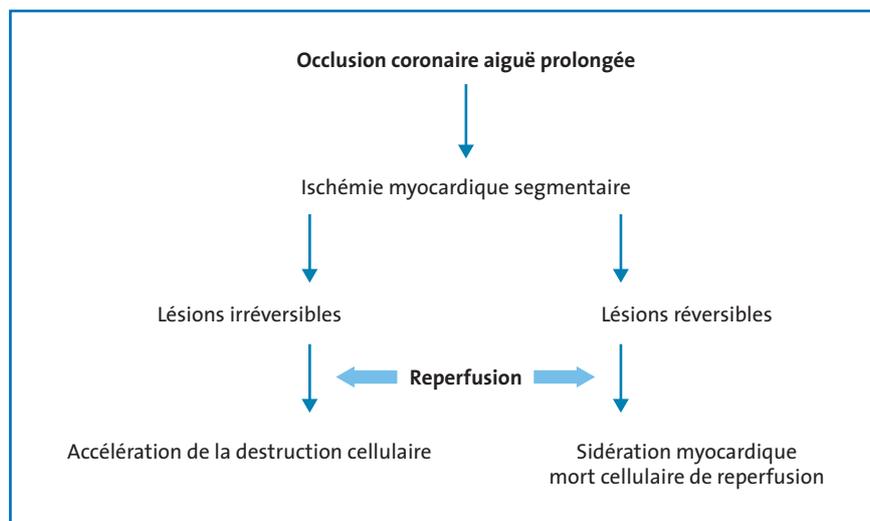


FIG. 1: Concept des lésions de reperfusion.

sont responsables de son explosion. Leur thrombose aiguë, subaiguë, voire tardive reste le “talon d’Achille” de la méthode. Le risque a diminué avec l’optimisation des techniques d’implantation, le contrôle biologique élargi (mais encore trop rare) de l’efficacité antiplaquettaire du clopidogrel et/ou de l’aspirine, mais on ne peut empêcher les deux plus anciens inhibiteurs du récepteur P2Y12 plaquettaire d’être des prodrogues et de générer une réponse biologique variable, voire subir des interactions médicamenteuses inhibitrices (IPP?) en raison de la polyvalence du cytochrome P2C19 par lequel passent à la fois le clopidogrel et les IPP.

Le troisième larron, le prasugrel, est aussi une prodrogue mais qui dépend de façon moins importante de ce cytochrome, tour de contrôle des molécules subissant un premier passage. Il peut légitimement prétendre à une biodisponibilité significativement supérieure et à une moindre variabilité de réponse individuelle sur la protéine VASP (dont la persistance de l’état phosphorylé engendre une résistance aux thiéno-pyridines). Comment cette efficacité biologique considérée comme 10 à 100 fois plus puissante que celle du clopidogrel [1] se traduit-elle en clinique? Les études principales, au-delà des essais visant à choisir la dose idéale [2], sont TRITON-TIMI 38 [3, 4] et PRINCIPLE-TIMI 44 [5]. L’essai référence TRITON-TIMI 38 (SCA ST+ et ST-; 13 608 patients) est résumé dans le **tableau I**.

La supériorité clinique du prasugrel est donc démontrée et se met en place dès les premiers jours de traitement (la population ayant été suivie 15 mois) au prix d’un surrisque hémorragique, notamment chez les sujets maigres et plus âgés. Les diabétiques (n = 3 146, soit près de 24 % des patients) sont les premiers bénéficiaires de cette nouvelle molécule, avec un gain en valeur

	Clopidogrel % 6 795	Prasugrel % 6 813	RR	p
Décès + Infarctus + AVC	12,1	9,9	0,81 (0,73-0,90)	0,001
Revascularisations urgentes	3,7	2,5	0,66 (0,54-0,81)	0,001
Thromboses de stents	2,4	1,1	0,48 (0,36-0,64)	0,001
Hémorragies graves	0,9	1,4	1,52 (1,08-2,13)	0,01
Hémorragies fatales	0,1	0,4	4,19 (1,58-11,11)	0,002

TABLEAU I : Principaux résultats de TRITON-TIMI 38.

relative du critère combiné de -28,2 % vs -18,2 % pour l’ensemble des patients et -13,2 % pour les non diabétiques. On se doit de remarquer que le bénéfice n’est pas significatif en présence d’un clairance de la créatinine < 60 mL/min. Les résultats en termes d’efficacité sont significativement en faveur du prasugrel alors que ceux concernant la sécurité mettent le clopidogrel en tête, raison pour laquelle les patients à haut risque hémorragique (poids < 60 kg, âge > 75 ans, antécédents d’accident vasculaire cérébral ou d’accident ischémique transitoire) sont considérés comme des contre-indications au prasugrel.

Comme dans toutes les études, certains chiffres surprennent le praticien de terrain. La différence entre “revascularisations urgentes” et “thromboses de stents” signifierait que, dans le groupe prasugrel, plus de deux fois plus de patients présentent un nouvel accident aigu indépendamment du stent implanté (donc une néosténose se traduisant par un SCA) pendant la période de suivi, différence retrouvée également dans le groupe clopidogrel mais avec une différence plus faible. On doit également souligner que la différence de biodisponibilité ne se traduit que partiellement en termes d’événements cliniques, faisant penser que la biodisponibilité n’est pas tout et que certains polymorphismes génétiques touchant des gènes impliqués dans la thrombogénèse pourraient jouer un rôle comme

cela a été montré pour le clopidogrel [6]. La supériorité clinique du prasugrel s’appuie néanmoins sur une supériorité biologique: PRINCIPLE (n = 201) [5], étude en double aveugle conduite en deux phases (les patients acceptant, après 2 semaines, une inversion thérapeutique passant d’un des deux antiplaquettaires à l’autre), a comparé le même protocole de la nouvelle molécule à la posologie double de clopidogrel. L’étude, dont l’objectif était biologique, a montré que la puissance antiplaquettaire du prasugrel était significativement plus élevée et que la différence s’installait au bout de 30 minutes après la dose de charge. La variabilité interpatients est également plus réduite [7]. Un travail randomisé (étude ancillaire de TRITON-TIMI 38 ou randomisation indépendante?) de G. Montalescot s’est concentré sur les SCA ST+ [8]. Les résultats (critère principal: décès + infarctus non fatals + AVC) sont très en faveur du prasugrel (**tableau II**).

En outre, dans cette population à haut risque hémorragique, aucune différence n’est apparue entre les deux groupes, sauf pour les patients devant être pontés en urgence.

Le prasugrel est donc bien un progrès biologique et clinique avec une population cible très large, mais dont les diabétiques se détachent clairement. Considérant l’ensemble de la population de TRITON, la FDA a jugé le

%	Prasugrel 1769	Clopidogrel 1765	RR	p
Critère principal				
J30	6,5	9,5	0,68 (0,54-0,87)	0,0017
M15	10,0	12,4	0,79 (0,65-0,97)	0,0221

TABLEAU II : Résultats de l'étude ancillaire de TRITON-TIMI 38.

3 février 2009 que 24 événements combinés sur 1 000 patients traités pouvaient être évités au prix de 10 événements hémorragiques supplémentaires et a validé la molécule [9] qui l'est également en Europe depuis une date très voisine [10].

2. Où en est le ticagrelor ?

Un quatrième concurrent s'est immiscé dans la bataille anti-thrombose de stents, car il faut bien reconnaître que c'est bien là le problème posé au cardiologue interventionnel, les autres "end-points" ne servant qu'à élargir l'éventail potentiel de prescription d'une nouvelle molécule. Cette molécule a été dotée de par sa naissance de deux qualités qui conceptuellement sont très intéressantes :

- elle n'est pas une prodrogue et agit directement sur les plaquettes, ce qui devrait se traduire par une efficacité supérieure si tout ce qui est expliqué depuis 10 ans sur la "résistance au clopidogrel" est vrai,
- elle se fixe sur le récepteur P2Y12 et inhibe l'agrégation plaquettaire mais de façon réversible, ce qui se traduit en théorie par une durée d'action plus courte et donc moins de risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.

Qu'en est-il in vivo ?

L'équivalent de TRITON pour le prasugrel s'appelle PLATO pour le ticagrelor et concerne également les SCA. La stratégie antiplaquettaire a utilisé une dose de charge (180 mg de ticagrelor

lor versus 300 mg de clopidogrel) suivie par une dose d'entretien (respectivement 90 mg deux fois par jour pour le ticagrelor et 75 mg par jour pour le clopidogrel). Ses résultats ont été publiés en deux épisodes :

- le premier traitant de l'ensemble de la population qu'elle ait été revascularisée ou non (18 624 patients) [11]. Le critère principal combine décès de cause vasculaire, infarctus myocardique et accident vasculaire cérébral,
- le second ne concernant que le sous-groupe (72 % de la population totale) pour lequel une stratégie invasive est programmée (13 408 patients) [12].

%	Ticagrelor	Clopidogrel	RR	p
Population totale [11]	9 333	9 291		
Critère principal	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92)	< 0,001
Infarctus	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95)	< 0,005
Décès vasculaires	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91)	< 0,001
AVC	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)	0,22
AVC hémorragiques	0,2	0,1		0,10
Groupe invasif [12]				
Décès vasculaires				
Tt invasif prévu	8,9	10,6	0,84 (0,75-0,94)	0,003
J1 à J10	4,8	5,4	0,88 (0,77-1)	0,045
J31 à J360	5,3	6,6	0,80 (0,70-0,91)	< 0,001
Thromboses de stents				
Certaines	1,3	1,9	0,67 (0,50-0,91)	0,009
Probables ou certaines	2,2	2,9	0,75 (0,59-0,95)	0,02
Probables, possibles et certaines	2,9	3,8	0,77 (0,62-0,95)	0,01

TABLEAU III : Résultats de l'étude PLATO.

Les résultats pour la population globale et revascularisée sont réunis dans le **tableau III**.

L'incidence des hémorragies graves n'est pas plus élevée avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel (respectivement 7,9 vs 7,7 %). Si le cardiologue interventionnel ne considère que le taux de thromboses de stents, il constate que sous ticagrelor une thrombose certaine de stent est évitée tous les (presque) 200 patients et une thrombose toutes formes confondues tous les 100 patients. Ce bénéfice est à peu près identique pour le prasugrel. La comparaison n'a bien entendu rien de scientifique puisque fruit d'une extrapolation de deux études différentes, en l'absence d'affrontement direct des deux molécules.

3. La saga des IPP

Le risque hémorragique digestif est une réalité chez les patients sous dou-

ble traitement antiplaquettaire, il a été reconfirmé par une équipe japonaise qui a observé une incidence d'hémorragies digestives de 4,5 et 9,2 % respectivement à 1 et 2 ans contre aucun accident chez ceux n'en prenant pas pendant toute cette durée.

A l'inverse, ils constatent un surrisque thrombotique [13, 14]. La moindre efficacité des thiénoxyridines chez les patients sous IPP a largement été débattue au cours des deux dernières années depuis notamment l'étude randomisée brestoise [15]. Disposant d'une étude clinique (TRITON) et d'une étude biologique (PRINCIPLE), les auteurs travaillant sur le prasugrel ont pu établir le lien entre la diminution de l'agrégation plaquettaire, la prise d'IPP au moment de la randomisation et, d'une part, la réponse biologique de chaque molécule antiplaquettaire ainsi que, d'autre part, le risque d'événement clinique.

L'interférence potentielle entre IPP et thiénoxyridines est confirmée biologiquement tant avec le clopidogrel que le prasugrel, mais plus modérément avec le second [16].

Les lésions de reperfusion : enfin !!

Comment nier le plaisir intellectuel de l'auteur de ces lignes qui, s'appuyant sur sa pratique quotidienne, affirme depuis un quart de siècle que ces lésions sont une réalité [16]. Ces lésions de reperfusion ont été suspectées par William Ganz puis Eugène Braunwald et Robert Kloner [18, 19]. Leurs conséquences cliniques sont parfois dramatiques. Perdre du myocarde en le réoxygénant est un échec thérapeutique au cours des syndromes coronariens ST+.

L'objectif de ce texte n'est pas de revenir sur les preuves de l'existence des

lésions myocardiques et endothéliales de reperfusion, ni sur le long cheminement qui a conduit à l'affirmation de leur existence aboutissant à un nouveau paradigme représenté par la **figure 1**. L'attention du lecteur pourra être attirée par les solutions potentielles qui sont, bien que balbutiantes, à la disposition du cardiologue interventionnel mais peut-être bientôt aussi du médecin responsable du patient pendant la phase préhospitalière. Le but de l'action préventive vise à mettre en œuvre des enzymes dites kinases de survie qui vont empêcher l'ouverture d'un mégacanal situé dans la paroi des mitochondries appelé Pore de Transition de Perméabilité mitochondriale (PTPm). Son ouverture durable signe l'arrêt de mort de toute cellule, ce qui a été bien montré par plusieurs équipes dont celle de M. Ovize [20]. Ce phénomène peut être évité par le post-conditionnement mécanique ou pharmacologique ainsi que par le post-conditionnement à distance.

1. Le post-conditionnement mécanique

Le post-conditionnement est un terme adopté pour exprimer une action de reperfusion progressive effectuée au terme de plusieurs cycles d'occlusion-reperfusion avant la reperfusion complète. Il n'est pas possible ici de revenir en détail sur les données expérimentales, les effets myocardiques et endothéliaux de cette technique, ni sur ses mécanismes moléculaires intimes. On peut toutefois rappeler qu'elle empêcherait l'ouverture du PTPm et que son efficacité clinique a été évaluée dans une étude pilote française dite de "preuve de concept" dont les résultats sont encourageants [21] à court terme et à plus long terme [22]. Les cycles pourraient être d'une durée de 30 secondes et leur nombre de 4 [21].

En 2009, Granfeldt [23], dans une synthèse de l'ensemble des méthodes de

protection myocardique contemporaines de la reperfusion et donc du post-conditionnement, fait état de 244 patients randomisés au cours de 6 études préliminaires. Malgré la faiblesse des effectifs, les résultats vont tous dans le même sens, quel que soit le critère utilisé : la taille de l'infarctus est réduite, la récupération de la fonction ventriculaire gauche est supérieure, le flux post "reflow" est de meilleure qualité et la réserve coronaire est améliorée dans les groupes conditionnés par rapport aux témoins. Une équipe de Pékin [24] montre, au sein d'une population de 84 patients présentant un SCA ST+ (divisés en 3 groupes dont un de 34 individus témoins) que 3 cycles de 30 ou 60 secondes d'inflation-déflation du ballon d'angioplastie diminuait les lésions d'apoptose, les cycles de 60 secondes paraissant les plus performants. Il ne reste plus qu'une étude randomisée de grande envergure pour confirmer l'intérêt de cette technique de post-conditionnement mécanique en routine.

2. Le post-conditionnement pharmacologique

Sachant que la cible intracellulaire est le PTPm, toute méthode qui parvient à le maintenir clos malgré la reperfusion remplit le cahier des charges. L'utilisation de molécules injectées au moment ou immédiatement avant la réouverture du vaisseau, mimant ainsi le post-conditionnement mécanique, pourrait atteindre le même degré de bénéfice. Il semble en être ainsi de la ciclosporine qui, en s'associant à une autre molécule constitutive intramitochondriale (cyclophiline D), bloque l'ouverture du PTPm [25]. Après ce premier essai multicentrique pilote français concernant 58 patients et mettant en évidence une libération moindre de marqueurs de cytolysse (-40 % : CPK) et une diminution de la zone de rehaussement de

20 % en IRM, une grande étude multicentrique internationale est en cours avec des critères de jugement forts incluant la mortalité. D'autres molécules sont candidates: les opioïdes, les anesthésiques volatils, l'érythropoïétine... [23]. L'érythropoïétine a été testée chez 30 patients traités par angioplastie directe [26]. Injectée à la posologie de 33 000 UI avant la désobstruction, elle diminue les lésions d'apoptose et stimule l'angiogenèse. Les travaux la concernant n'en sont qu'à leurs débuts, mais de nombreuses équipes s'y consacrent.

3. Le post-conditionnement à distance ("Remote Postconditioning")

Probablement la plus surprenante et la plus simple à appliquer en routine, cette forme de conditionnement myocardique (dite aussi "per-conditionnement" car réalisée alors que l'ischémie myocardique est déjà en cours) consiste à rendre ischémique un autre organe que le cœur (ou expérimentalement une zone myocardique saine) et à lever cette ischémie peu de temps avant la reperfusion myocardique. Même si son mécanisme est mal connu, on a pu montrer, par des expériences de circulation croisée en réalisant l'ischémie "à distance" chez un animal sans ischémie myocardique et en perfusant un autre animal subissant l'ischémie myocardique à l'aide du sang du premier, que l'on obtenait la même protection. Ce sont bien des substances libérées par le tissu ischémique extracardiaque (adénosine?) qui vont se diriger vers le cœur au moment de sa reperfusion. Les premières expériences (récentes) ont concerné le rein [27] et sont donc inapplicables en clinique. Toutefois, plusieurs cycles ischémiques suivis de reperfusion d'un membre parviennent à un résultat identique. L'ischémie du membre est obtenue en exerçant une pression supérieure à la pression systolique du patient.

Cette méthode de protection myocardique appliquée d'ores et déjà en chirurgie avec clampage aortique [23] pourrait être pratiquée dans l'ambulance transférant un patient présentant un infarctus myocardique vers la salle de cathétérisme. Qui plus est, un travail expérimental récent [28] montre un effet additif du conditionnement à distance et du post-conditionnement mécanique.

Peut-on rêver de la réalisation préhospitalière d'un conditionnement à distance associé à une injection de ciclosporine? Il reste à espérer que le relatif faible coût de ces procédures ne freine pas l'enthousiasme des financeurs privés. Une étape majeure du traitement du SCA ST+ est en cours. Elle permet d'espérer une diminution des "mauvais ventricules" illégitimes car reperfusés alors que nombre de cellules sont encore viables mais qui, après celle de l'ischémie, subissent l'agression de la reperfusion.

Bibliographie

1. JAKUBOWSKI JA, WINTERS KJ, NAGANUMA H *et al.* Prasugrel: A novel Thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007; 25: 357-74.
2. MARZOT F, PENGO V. Prasugrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*, 2009; 5: 321-4.
3. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, Mc CABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-15.
4. MURPHY S, ANTMANN EM, WIVIOTT SD *et al.* Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from TRITON-TIMI 38 Trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2473-9.
5. WIVIOTT SD, TRENK D, FRELINGER *et al.* PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation - thrombolysis in myocardial infarction 44 trial. *Circulation*, 2007; 116: 2923-32.
6. MOTOVSKA Z, WIDIMSKY P, MARINOV I *et al.* for the PRAGUE - 8 study investigators. clopidogrel Resistance "Live" - the risk of stent thrombosis should be evaluated before procedures. *Thrombosis J*, 2009; 7: 1-6.
7. NORGARD NB, ABU-FABEL M. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Man*, 2009; 5: 873-82.
8. MONTALESCOT G, WIVIOTT SD, BRAUNWALD E *et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 373: 723-31.
9. SCHAFER JA, KJESBO N, GLEASON PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Man Care Pharm*, 2009; 15: 335-43.
10. BAKER WL, WHITE CM. Role of prasugrel, a novel P2Y12 receptor antagonist, in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009; 9: 213-29.
11. WALLENTIN A, BECKER RC, BUDA J *et al.* for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045-57.
12. CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S *et al.* PLATelet inhibition and patients Outcomes investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010; 375: 285-93.
13. YASUDA H, YAMADA M, SAWADA S *et al.* Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Inter Med*, 2009; 48: 1725-30.
14. FURUTA T. Risk and benefit of proton pump inhibitor for patients undergoing anti-platelet therapy including clopidogrel. *Inter Med*, 2009; 48: 1847-8.
15. GILARD M, ARNAUD B, CORNILLY JC *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomised, double-blind OCLA study (Omeprazole CLopidogrel Aspirin study). *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 256-60.
16. O'DONNOGHUE ML, BRAUNWALD E, ANTMANN EM *et al.* TIMI Study Group. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009; 374: 989-97.

17. MONASSIER JP, VALEIX B, GUARINO L *et al*. Accentuation of myocardial ischemia during coronary recanalization in the acute phase of myocardial infarction. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 1984; 77: 1456-61.
18. GANZ W, NINOMIYA K, HASHIDA J *et al*. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: experimental background and clinical experience. *Am Heart J*, 1981; 102: 1145-9.
19. BRAUNWALD E, KLONER RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *J Clin Invest*, 1985; 1713-9.
20. GATEAU-ROESCH O, ARGAUD L, OVIZE M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 264-73.
21. STAAT P, RIOUFOL G, PIOT C *et al*. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005; 112: 2143-8.
22. THIBAUT H, PIOT C, OVIZE M. Postconditioning in man. *Heart Failure Rev*, 2007; 12: 245-8.
23. GRANFELDT A, LEFER DJ, VINTEN-JOHANSEN J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2009; 83: 234-46.
24. ZHAO WS, XU L, WANG LF *et al*. A 60-sec postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis*, 2009; 14: 1204-11.
25. PIOT C, CROISILLE P, STAAT P *et al*. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 359: 473-89.
26. FERRARIO M, ARBUSTINI E, MASSA M *et al*. High dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: A pilot, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol*, 2009; Nov 9. [Epub ahead of print].
27. KERENDI F, KIN H, HALKOS ME *et al*. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous adenosine receptors. *Basic Res Cardiol*, 2005; 100: 404-12.
28. XIN P, ZHU W, LI J *et al*. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate the cardioprotective effect of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010; Mars. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.