

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012-2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Caroline Touboul
Née le 01/05/1983 à Vincennes

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2013

Méta-analyse de la réduction de taille d'infarctus du myocarde par le postconditionnement ischémique réalisé à la phase aiguë de la revascularisation par angioplastie primaire.

Jury

Président de Jury : *Pr Pierre Cosnay (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau)*

Membres du jury : *Pr Denis Angoulvant (USCI Hôpital Trousseau)*
Dr Theodora Bejan-Angoulvant (Service de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance, Hôpital Bretonneau),
Pr Dominique Babuty (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau),
Pr Pierre Cosnay (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau)

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARIN Francis	Virologie
	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DOMENECH Jorge	Hématologie biologique
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GILLOTEAU Denis	Biophysique et Médecine nucléaire
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THIBAUT Gilles	Immunologie
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David.....	O.R.L.
Mme	BAULIEU Françoise.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire

MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mme	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
	LANOTTE Philippe	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 93

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la sémiologie

Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier
MM.	BOULIN Thierry	Praticien Hospitalier
	GAROT Denis	Praticien Hospitalier
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier

MERCIER EmmanuellePraticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE ClaireOrthophoniste

MM. GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier

MONDON Karl.....Praticien Hospitalier

Mme PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA EmmanuellePraticien Hospitalier

M. MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Mr le Pr Pierre Cosnay, président du Jury, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour vos visites instructives, vos multiples attentions concernant mon apprentissage et mon avenir ainsi que pour votre gentillesse.

Aux membres du Jury :

A Mr le Pr Denis Angoulvant, mon Directeur de Thèse, je vous remercie de m'avoir fait partager votre projet de recherche, de m'avoir guidée et soutenue tout au long de ce travail. Cela fait presque deux ans que nous travaillons ensemble, j'espère que le fruit de notre labeur sera récompensé d'une belle publication !

A Mme le Dr Theodora Bejan-Angoulvant, je vous suis sincèrement reconnaissante pour votre aide méthodique et votre analyse critique de mon travail qui m'ont permis d'avancer rapidement et de progresser.

A Mr le Pr Babuty, mon maître, merci pour cet internat à vos côtés, votre pédagogie et votre humour. J'ai pris un plaisir infini à venir chaque matin dans le service, vos visites sont toujours l'occasion d'apprendre ou de rire, ou une combinaison des deux. Merci encore pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de mon internat.

A tous les médecins, qui m'ont accompagnée et m'ont transmis leur savoir au cours de mes études (Pr Weber, Pr Varenne, Pr Carli, Pr Goffinet, Pr Garot, Dr Jacqmin, Dr N Guyen, Dr Goralski, Dr Pierre, Dr Clementy, Dr Range, Dr Thuai, Dr Gorka et au Dr Albert). Ce compagnonnage qui nous rassure et m'a toujours donné envie d'aller de l'avant.

A toutes les équipes paramédicales qui ont rendu ce travail en équipe si sympathique, travailler dans une ambiance amicale est tellement plus agréable ; les filles (Elodie's, Céline's, Diana, Martine, Anne-Sophie, Emma, Caroline, Coralie, Virginie, Sabine, Mireille, Sabrina, Amel, Mathilde, Myriam, Sabria, Nolwenn, Patricia, Christine, Maria, Corinne, Murielle, Slavi, Marie-France, Anaïs, Marie-Paule, Marie-Liesse et Pascale), un grand merci !

A mes co-internes et mes chefs, pour avoir rendu ce parcours aussi agréable: Jeanne, Yann, Mathilde, Lauriane, Hélène, Olivier, Romain, Xavier, Guillaume, Edouard, Annabelle, Agnès, Anne et Jonathan. Merci pour votre aide, votre solidarité et ces bons moments passés à l'internat.

A mes amis, ceux d'enfance, du lycée (Sébastien), de médecine (Adélaïde, Géraldine, Marine, Marie, Eléonore, Albérique, Sirine, Julie, Julien, Eva) et d'internat (Jeanne, Clairelyne, Marine) pour m'avoir

toujours soutenue, aimée et amusée. Merci d'avoir compris mes absences cette année. Quel plaisir de vous connaître.

A ma famille, sans laquelle rien n'aurait été possible.

A ma maman, Dadouphane, pour sa présence fidèle, son soutien permanent et son amour. Merci d'être là.

A mon papa, pour son anxiété stimulante, sa compréhension et ses attentions.

A mon frère, pour nos moments inoubliables passés et à venir. Merci d'avoir toujours été à l'écoute.

A Guillaume, pour ta patience, ton aide et ton amour. Le premier amour est le plus beau. A nos souvenirs de lycée, notre présent et surtout notre avenir.

Table des matières

1.	Abréviations et acronymes	p.11
2.	Résumé	p.13
3.	Introduction	p.16
4.	Article en anglais	p.27
<i>a.</i>	<i>Introduction</i>	<i>p.29</i>
<i>b.</i>	<i>Methods</i>	<i>p.30</i>
<i>c.</i>	<i>Results</i>	<i>p.32</i>
<i>d.</i>	<i>Discussion</i>	<i>p.39</i>
<i>e.</i>	<i>Conclusion</i>	<i>p.41</i>
5.	Discussion	p.42
6.	Références et bibliographie	p.46

Abréviations et acronymes

IDM : infarctus du myocarde

SCA : syndrome coronarien aigu

PC : postconditionnement ischémique

CPK : créatinine phosphokinase

CKMB : créatinine kinase myocardial band

AUC : aire sous la courbe

ECG : électrocardiogramme

STR : résolution du segment ST à l'ECG

SPECT : scintigraphie

IRM : imagerie par résonance magnétique

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

VG : ventricule gauche

ROS : espèces radicalaires de l'oxygène

ATP : adénosine triphosphate

mPTP : pore mitochondrial de transition de perméabilité

CsA : ciclosporine A

Abbreviations and acronyms

ACS : acute coronary syndrome

STEMI : ST segment elevation myocardial infarction

PC : ischemic postconditioning

PCI : primary percutaneous coronary intervention

CHD : coronary heart disease

mPTP : mitochondrial permeability transition pore

IS : infarct size

MI : myocardial infarction

AUC : area under the curve

CK : creatine kinase

CKMB : creatine kinase myocardial band

cSTR : complete ST segment resolution

SPECT : single photon emission computed tomography

CMR : cardiac magnetic resonance

RISK : reperfusion injury survival kinase

NOS : nitric oxide synthase

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase

ERK : extracellular signal-regulated kinase

GSK3 β : glycogen synthase kinase 3 β

SAFE : survivor activating factor enhancement

TNT α : tumor necrosis factor

ITT : intention to treat

SMD : standard mean difference

RR : risk ratio

CI : confidence intervals

RIPOST : remote ischemic postconditioning

CIRCUS : cyclosporine improve clinical outcome in ST elevation myocardial infarction patients

TIMI : thrombolysis in myocardial infarction

LVEF : left ventricular ejection fraction

CHF : cardiac heart failure

Résumé

Contexte : La reperfusion précoce est le traitement de référence de l'infarctus du myocarde (IDM) car elle a montré son efficacité clinique en réduisant la morbi-mortalité. Cependant, la reperfusion qui suit une ischémie prolongée est elle-même à l'origine de lésions du myocarde dont certains mécanismes sont aujourd'hui bien décrits. Les modèles expérimentaux montrent que ces lésions de reperfusion peuvent être diminuées par différentes interventions dont le postconditionnement ischémique (PC). Chez l'homme, le PC consiste à appliquer de courtes séquences d'ischémie reperfusion myocardique en gonflant puis en dégonflant un ballonnet d'angioplastie dans l'artère coronaire responsable de l'IDM, dans la minute qui suit sa reperfusion.

Plusieurs essais thérapeutiques, de petite taille, ont évalué l'efficacité du PC chez l'homme sur différents critères estimant la réduction de taille d'IDM, déterminant majeur du pronostic. Les résultats de ces études sont variables et ne permettent actuellement pas de conclure à un bénéfice significatif et cliniquement pertinent du PC chez l'homme. Afin d'explorer ce bénéfice potentiel, nous avons réalisé une revue systématique et méta-analyse des essais thérapeutiques ayant évalué le PC à la phase aiguë de l'IDM.

Objectif : L'objectif de l'étude est d'évaluer la réduction de taille d'IDM par le PC appliqué à la reperfusion d'un IDM par angioplastie chez l'homme. Le critère principal est l'aire sous la courbe des CPK (AUC CPK); la résolution du segment ST à l'ECG (STR) et la taille de l'IDM en IRM ont été explorées comme critères secondaires.

Sources données : Nous avons conduit une revue systématique des essais publiés dans les bases de données Pubmed et Cochrane.

Critères d'éligibilité: Les études éligibles devaient être des essais randomisés contrôlés évaluant la taille d'IDM, après PC ou en absence d'intervention supplémentaire après angioplastie seule. Le PC était réalisé immédiatement après la reperfusion d'un IDM par angioplastie primaire.

Participants/interventions : Il s'agissait de patients présentant un IDM avec sus décalage du segment ST pris en charge dans les 12 heures suivant le début de la douleur pour angioplastie percutanée. Plusieurs protocoles de PC (durée et nombre de cycles d'ischémie reperfusion) étaient utilisés.

Résultats : Nous avons revu 36 études et en avons sélectionnées 10, soit un total de 613 patients. Notre méta-analyse montre une réduction significative de l'AUC CK en faveur du PC (-2.84 , IC 95%[-5.43 to -0.25 UI/L], p=0.03), ainsi qu'une amélioration du STR. En revanche, la réduction de la taille d'IDM analysée en IRM n'est pas significative.

Conclusion : Notre méta-analyse suggère une réduction de la taille d'IDM par le PC. Les données des études publiées ne permettent cependant pas de conclure quant au bénéfice sur la morbi-mortalité.

Mots clés

- Infarctus du myocarde
- Taille de l'infarctus
- Angioplastie percutanée
- Cardioprotection
- Postconditionnement ischémique
- Aire sous la courbe des creatinine phosphokinases

Keywords

-Myocardial infarction

-Ischemic postconditioning

-Infarct size

-CK-AUC

-PCI

Introduction

Epidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont de plus en plus fréquentes. Elles représentent en France la deuxième cause de mortalité après les cancers.

L'amélioration de la prise en charge de l'infarctus du myocarde (IDM), qui frappe quelques 100 000 personnes chaque année en France, a permis de réduire de moitié, en 10 ans, la mortalité due à cette maladie. Toutefois, la proportion des personnes qui en décèdent est encore élevée, avec 13% des patients pris en charge qui meurent lors de la première année, dont 5% au cours de l'hospitalisation à la phase aiguë. La morbidité est importante avec une incidence de l'insuffisance cardiaque après un IDM de 25% [1].

Définition-Généralités

L'infarctus du myocarde est défini comme une nécrose myocardique d'origine ischémique qui induit une élévation des troponines.

Le diagnostic de l'ischémie myocardique aiguë est à la fois clinique et électrique. Elle induit une douleur thoracique prolongée (angor) et des modifications électrocardiographiques (sus décalage du segment ST de plus de 1 mm en dérivation frontale ou 2 mm en dérivation précordiale, dans au moins deux dérivations contiguës). L'association des deux symptômes permet de poser le diagnostic de syndrome coronaire aigu (SCA).

La rupture, fissuration ou ulcération d'une plaque athéromateuse vulnérable induit une réaction thrombotique locale et une vasoconstriction artérielle transitoire. Le thrombus est initialement plaquettaire non occlusif et secondairement se transforme et devient fibrino-cruorique, plus volumineux et occlusif. Le thrombus est instable. Il peut se fragmenter, migrer en distalité et occlure des vaisseaux de plus petit calibre ou des capillaires, ou à l'inverse s'étendre en amont ou en aval de la lésion causale.

Le segment myocardique concerné n'est pas d'emblée totalement détruit. La nécrose myocardique s'étend progressivement tel un « front de vague » à l'ensemble du myocarde concerné. Le délai de constitution de la nécrose est influencé par son volume et l'existence de mécanismes de défense. L'évolution peut être ralentie si le myocarde à risque est alimenté par une circulation collatérale (communication entre l'artère occluse et une artère saine) ou s'il est « pré-conditionné » (lorsque l'occlusion est précédée de phénomènes subocclusifs répétés).

L'ischémie aiguë se traduit par une akinésie du segment concerné et, en réaction, une hyperkinésie transitoire des segments controlatéraux. L'akinésie est en partie réversible (phénomène de sidération pouvant persister plusieurs semaines) si le myocarde est rapidement reperfusé.

En l'absence de reperfusion, la nécrose survient. L'hyperkinésie réactionnelle s'atténue et une dilatation du ventricule gauche peut apparaître (remodelage), responsable d'une insuffisance cardiaque chronique associée à un sur risque de décès notamment par mort subite.

Traitement

L'objectif du traitement est de désobstruer le plus rapidement possible l'artère occluse pour limiter l'étendue de la nécrose myocardique et prévenir la survenue secondaire d'une insuffisance cardiaque.

La nécrose myocardique débute après 20 minutes d'occlusion coronaire. Elle s'étend à l'ensemble du myocarde concerné environ en 12 heures. La reperfusion est habituellement jugée inutile au-delà de ce délai. La reperfusion est d'autant plus efficace qu'elle est précoce (efficacité maximale dans les 2 heures suivant le début de la douleur correspondant à l'occlusion coronaire aiguë).

La reperfusion mécanique par intervention coronaire percutanée primaire est plus efficace que la reperfusion pharmacologique par fibrinolyse intraveineuse. Le choix de la stratégie de reperfusion tient compte du délai écoulé entre le premier contact médical et le début de la douleur et du délai d'acheminement jusqu'à la salle de cathétérisme. Actuellement, la stratégie privilégiée est la reperfusion par angioplastie percutanée.

La procédure invasive est idéalement précédée par l'administration d'antithrombotiques (action antiagrégante). La coronarographie diagnostique confirme l'occlusion coronaire qui est si possible immédiatement traitée. La procédure de désocclusion habituelle comprends le plus souvent une thromboaspiration via un cathéter, +/- (dilatation par ballonnet) et implantation d'une endoprothèse (stent).

La reperfusion s'accompagne habituellement d'une sédation de la douleur (parfois précédée d'un syndrome de reperfusion très douloureux) et d'une régression plus ou moins complète du sus-décalage du segment ST.

Evolution

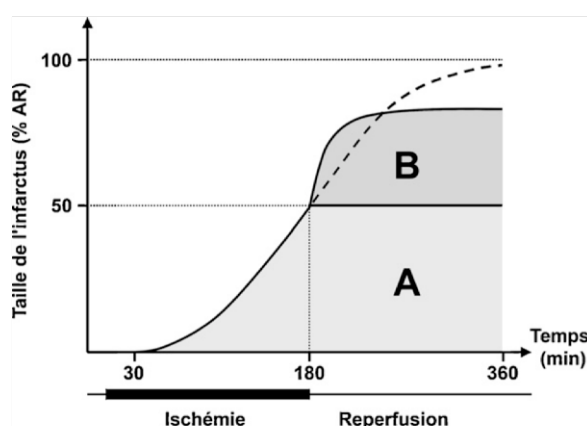
Après revascularisation, la fonction ventriculaire gauche doit être évaluée par l'échocardiographie car il s'agit d'un facteur pronostic majeur. L'altération persistante de la FEVG est un facteur de risque de décompensation cardiaque et d'arythmie ventriculaire, elle s'accompagne d'une surmortalité.

Objectifs

Lors d'un infarctus du myocarde, il y a donc un enjeu primordial, celui de reperfusion l'artère occluse en urgence afin de diminuer l'étendue de nécrose du myocarde déterminant majeur de l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche et de la mortalité ultérieure.

Paradoxe de la reperfusion, tout n'est pas si simple... [2], concept d'ischémie de reperfusion

Figure A : Cinétique d'extension temporelle de l'IDM

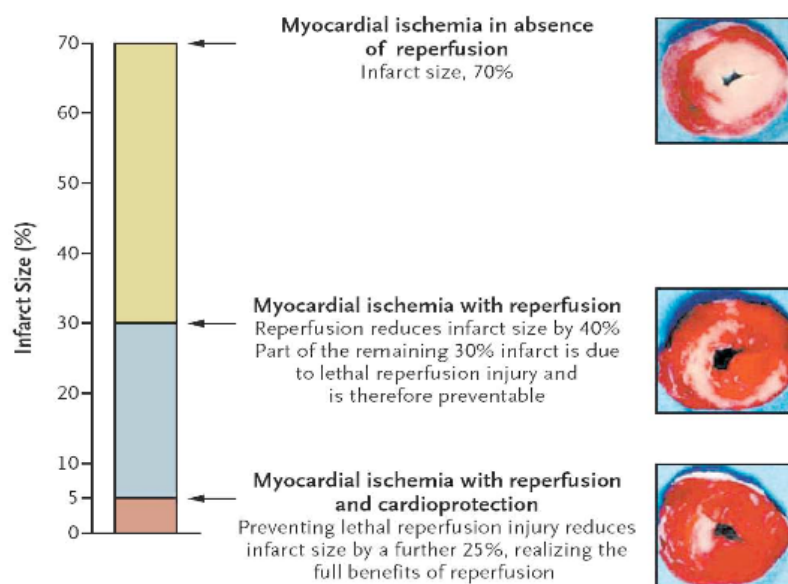


Au-delà d'une durée « seuil » d'occlusion coronaire (environ 30 minutes chez l'homme), un infarctus va se développer au sein de la zone à risque, c'est-à-dire, la zone de myocarde sous la dépendance de l'artère coronaire occluse (Fig. A). En deçà, les lésions cardiomyocytaires, visibles uniquement en microscopie électronique, sont totalement réversibles. La progression de l'infarctus du myocarde va suivre une cinétique de type sigmoïde en fonction de la durée d'occlusion coronaire, principal déterminant des lésions (Fig. A). Les autres déterminants de la taille de l'infarctus sont la taille de la zone à risque et l'importance du débit collatéral.

Classiquement, seule la reperfusion peut « sauver » le myocarde ischémique et ainsi stabiliser la taille de l'infarctus à un niveau déterminé par la fin de l'ischémie (Fig. A). Pourtant, on sait aujourd'hui que la reperfusion est à l'origine d'une extension des lésions cellulaires [1]. La preuve de cette « nécrose de reperfusion », qui pourrait compter pour près de 50 % de la taille finale de l'infarctus (Fig. B), a pu être apportée en mettant en évidence que des interventions qui ont lieu au moment de la désocclusion coronaire sont capables de réduire considérablement la taille de l'infarctus [3]. Qualitativement, la nécrose est le principal mécanisme de mort des cardiomyocytes au cours de l'infarctus, conséquence directe d'une

privation d'apports en oxygène et en nutriments. Néanmoins, un pourcentage non négligeable de cardiomyocytes meurent aussi d'apoptose.

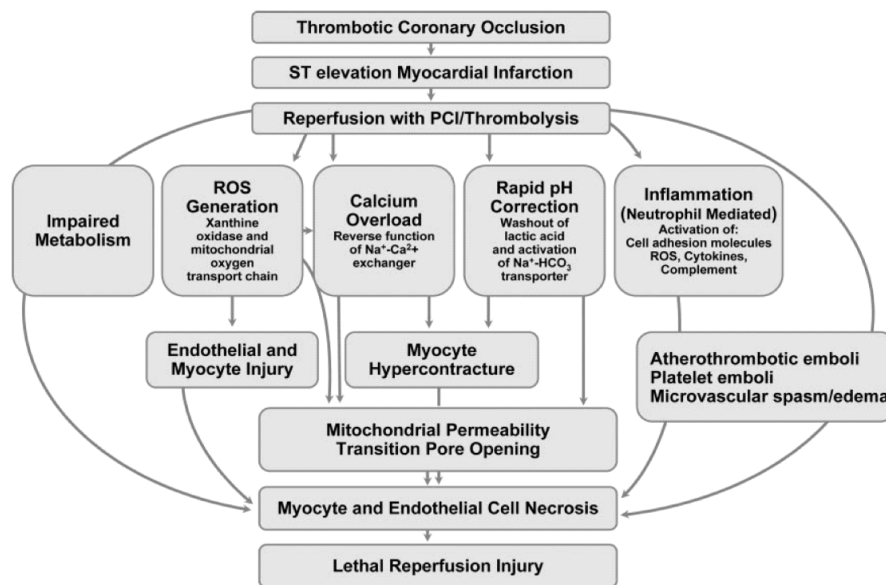
Figure B : Contribution de l'ischémie de reperfusion à la taille finale de l'IDM [1]



Mécanismes de l'ischémie de reperfusion (Fig. C, D)

Plusieurs mécanismes contribuent à la lésion de reperfusion : i) la formation excessive des espèces radicalaires de l'oxygène ; ii) une charge calcique intracellulaire excessive ; iii) une dysfonction mitochondriale ; iv) l'action intracellulaire d'une lyse des protéines ; v) une activité contractile excessive du cardiomyocyte non coordonnée [4].

Figure C : Physiopathologie de l'ischémie de reperfusion [5]



De manière plus précise, en dehors de l'ischémie, la source d'énergie représentée par l'ATP (adénosine triphosphate) est produite au sein de la mitochondrie via les chaînes respiratoires présentes sur les crêtes mitochondriales dépendantes de l'oxygène.

Durant l'ischémie, il y a une carence en oxygène, ainsi seule la glycolyse anaérobie fonctionne et produit de l'ATP en plus faible quantité. La glycolyse anaérobie entraîne une acidose par libération de protons. L'ATP fourni par la glycolyse anaérobie est utilisé pour le fonctionnement des pompes membranaires.

Les enzymes membranaires (Na/K-ATPases) cessent progressivement de fonctionner en raison du manque d'ATP et de l'acidose, il y a donc une dysrégulation ionique. Le calcium augmente en conséquence dans le cytosol et les mitochondries.

La reperfusion accélère l'expulsion des ions H^+ et normalise le pH. Cette normalisation du pH à la reperfusion a des effets délétères (Fig. C):

- Entrée de Na^+ via l'échangeur Na^+/H^+

- Formation d'œdème (entrée d'H₂O)
- Entrée de Ca⁺⁺

Au niveau mitochondrial, un pH acide diminue l'ouverture du pore de transition de perméabilité (mPTP) et ralentit la mort cellulaire.

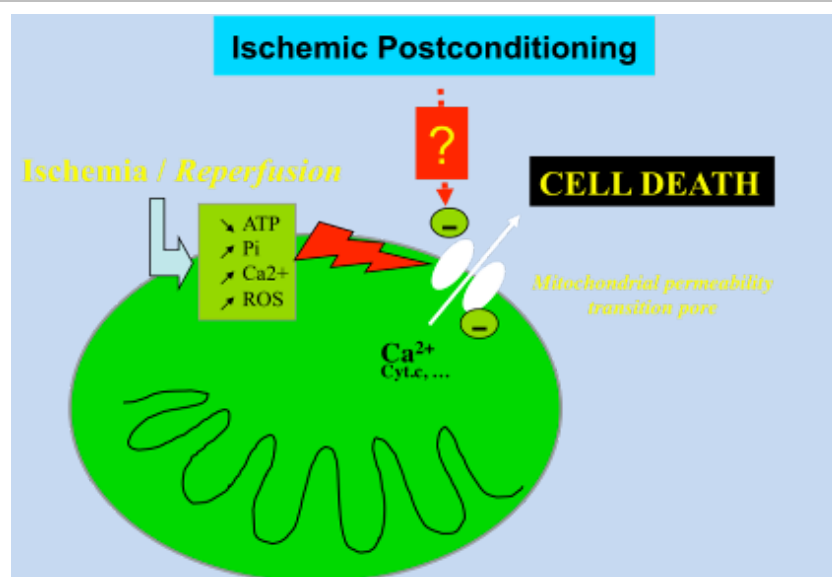
Le mPTP est un canal non sélectif de la membrane interne mitochondriale qui reste fermé durant toute la période de l'ischémie et s'ouvre pendant les premières minutes de la reperfusion en réponse à la charge calcique, le stress oxydatif, la normalisation du pH et la déplétion en ATP.

La reperfusion majore donc le risque de mort du cardiomyocyte par charge calcique et régression de l'acidose qui sont des circonstances favorables à l'ouverture du mPTP. Une fois ouvert, le mPTP laisse sortir le calcium de la mitochondrie qui est un signal léthal pour la cellule [6].

La reperfusion réintroduit brutalement de l'oxygène en grande quantité dans les cellules qui en étaient privées. La chaîne respiratoire mitochondriale, fonctionnellement endommagée par l'ischémie, ne peut pas utiliser correctement cet excès d'oxygène et de substrats. Au lieu de synthétiser de l'ATP, la mitochondrie produit des espèces radicalaires de l'oxygène (ROS). Les radicaux libres participent à la mort cellulaire, à des lésions chromosomiques et de l'ADN et à la destruction membranaire.

Tous ces éléments (normalisation du pH, entrée du calcium, et formation de radicaux libres) convergent vers l'ouverture du mPTP.

Figure D : Schéma synthétique sur l'ischémie de reperfusion



Ainsi est apparue l'idée de modifier le déroulement de la reperfusion, pour réduire la mort cellulaire secondaire à la reperfusion. Les voies de signalisation conduisant à l'ouverture/fermeture du mPTP ont donc été explorées avec précision.

Deux voies de signalisation cibles pour prévenir l'ischémie de reperfusion apparaissent centrales : la voie « reperfusion injury survival kinase » (RISK) et la voie « Survivor Activating Factor Enhancement » (SAFE) ainsi que leur effecteur terminal commun le Pore de Transition de la perméabilité mitochondriale (mPTP).

Concepts du postconditionnement ischémique (Fig. E, F)

Le postconditionnement ischémique (mécanique) (PC) consiste à appliquer des périodes brèves d'ischémie-reperfusion après une occlusion coronaire prolongée. Le PC est un puissant mécanisme cardioprotecteur via l'inhibition du mPTP.

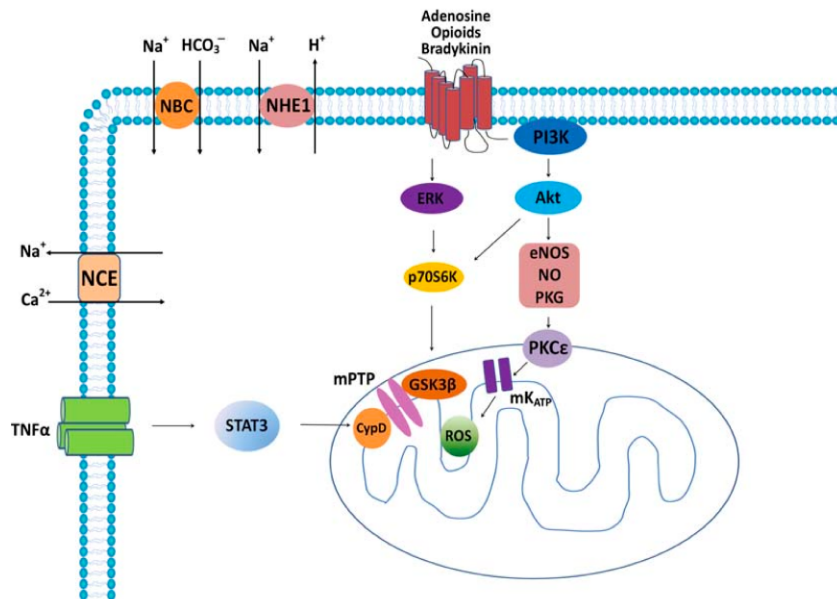
Le postconditionnement s'appuie sur les mêmes voies de signalisation cellulaires utilisées par le preconditionnement, à savoir les voies RISK et SAFE via l'activation de récepteurs membranaires par des substances autacoïdes (adénosine, bradykinine, dérivés opioïdes, par exemple).

A cela s'ajoutent probablement la modulation de la production d'espèces radicalaires de l'oxygène afin de diminuer le stress oxydatif, le rôle du pH intracellulaire, et une diminution de la charge calcique intracellulaire.

La sortie plus progressive de l'acidose, due à l'application de périodes d'ischémie au début de la recirculation coronaire, contribue, en effet, à maintenir plus longtemps le mPTP en configuration fermée.

Quelles que soient les voies de médiation utilisées, il est clairement établi que le mPTP a un rôle d'effecteur clé dans la transmission du signal cytoprotecteur du PC.

Figure E : Les voies de signalisation principales identifiées dans le postconditionnement [7]



CYP-D: cyclophilin-D; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; ERK: p42/p44 extracellular-regulated kinase; GPCR: G-protein-coupled receptor; GSK3β: glycogen synthase kinase-3β; mPTP: mitochondrial permeability transition pore; mKatp : mitochondrial Katp channel ; NBC : Na⁺/bicarbonate co-transporter ; NCE : Na⁺/Ca²⁺ exchanger ; NHE1 : Na⁺/H⁺ exchanger ; NO : nitric oxide ; PKCε : protein kinase C subtype ε ; PKG : cGMP-dependent protein kinase ; ROS : reactive oxygen species ; STAT3 : signal transducer and activator transcription-3 ; TNFR : TNF receptor

Les substances autacoïdes relâchées pendant le PC activent les protéines G couplées à leurs récepteurs et déclenchent secondairement l'activation de la voie RISK.

La voie RISK réfère à un groupe de protéines kinases qui sont spécifiquement activées pendant la reperfusion. L'activation de cette voie au cours d'un mécanisme de cardioprotection permet de diminuer la taille de l'IDM. Le PC induit la phosphorylation de PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et de ERK (extracellular signal-regulated kinase) qui activent en aval eNOS et inhibent la GSK3β (glycogen synthase kinase-3β), par phosphorylation; GSK3β étant présente au niveau du mPTP, la phosphorylation de GSK3β retarde donc l'ouverture du mPTP (Fig. E).

Le PC atténue la dysfonction endothéliale secondaire à l'ischémie probablement par augmentation du NO suite à la phosphorylation de eNOS, réduisant ainsi le stress oxydatif (Fig. E).

Il existe une deuxième voie de signalisation recrutée au cours du PC : survivor activating factor enhancement (SAFE). Le PC augmente la phosphorylation de STAT 3, activée par le TNFα (tumor necrosis factor). STAT 3 a pour cible la cyclophiline D et entraîne ainsi l'inhibition du mPTP (Fig. E).

Ces deux voies (RISK et SAFE) ont donc comme cible commune le mPTP.

Le canal mitochondrial KATP entraîne la formation de ROS. Le PC stimule la formation de ROS au début de la reperfusion qui maintient le mPTP fermé. Le PC permet également de réduire la dégradation de ROS par les chaînes respiratoires mitochondriales et diminue ainsi le stress oxydatif de la reperfusion en préservant les cardiomyocytes (Fig. E).

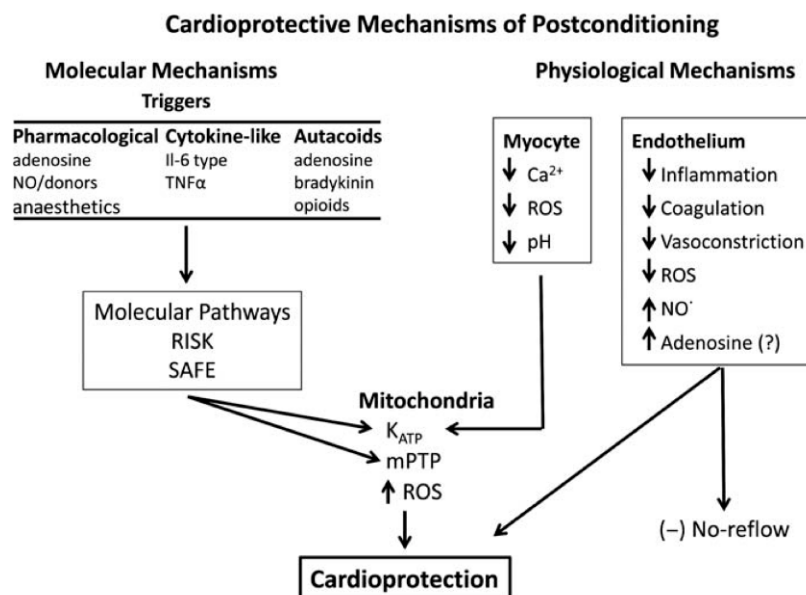
En outre, le PC diminue l'adhésion des polynucléaires neutrophiles ainsi que celle des médiateurs de l'inflammation.

Par ailleurs, la cyclophiline D est la seule protéine constitutive (appartenant à la matrice mitochondriale) connue du mPTP, ayant la particularité de fixer la ciclosporine A (CsA), qui par ce mécanisme, et indépendamment de ses effets immunosuppresseurs bien connus, est l'inhibiteur de référence du mPTP. Une étude est actuellement en cours afin d'évaluer si l'inhibition directe du mPTP par la CsA permet de réduire la taille de l'IDM.

Toutefois, le PC régule la cyclophiline D par la diminution du stress oxydatif et de la charge calcique et maintient ainsi le mPTP fermé.

Au final, les régulateurs directs du mPTP sont donc GSK3 β et STAT3 (Fig. E).

Figure F : Mécanismes physiologiques et moléculaires impliqués dans le PC [7]



Emergence de l'idée de cardioprotection

La cardioprotection est un terme vaste qui englobe toutes les stratégies cherchant à atténuer les lésions secondaires à l'ischémie myocardique et à la reperfusion.

Le préconditionnement a été décrit par Murry il y a 26 ans: il s'agit de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion réalisés dans une coronaire par de courtes occlusions avant un épisode prolongé d'ischémie [8]. Cette technique est efficace pour diminuer la taille de l'infarctus.

Les triggers sont des molécules telles que l'adénosine, les bradykinines ou les opioïdes formées et relâchées par les cardiomyocytes pendant l'ischémie et agissant sur les récepteurs de membrane du sarcolemme. Les brefs épisodes d'ischémie-reperfusion recrutent les récepteurs cellulaires de surface à l'adénosine/aux opioïdes (relâchés pendant l'ischémie). L'activation des récepteurs du sarcolemme entraîne une cascade de signalisation intracellulaire impliquant des enzymes (protéines kinases) qui agissent sur les effecteurs tels que le mPTP qui stabilise le cardiomyocyte et prévient la mort cellulaire [9].

Tout se passe comme si le myocarde préparé par une agression mettait en jeu des mécanismes de défense pour affronter un nouveau stress ischémique.

Cette notion de préconditionnement, certes séduisante, trouve vite ses limites en clinique du fait qu'il semble difficile d'envisager l'induction d'épisodes d'ischémie brève pour prévenir un infarctus hypothétique [10].

Ainsi, Zhao, en 2003, a utilisé les principes du préconditionnement mais les a appliqués juste après l'ischémie, durant la reperfusion. Ces auteurs ont, en effet, montré dans un modèle d'infarctus expérimental, chez le chien, que la réalisation de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion (par clampage-déclampage du ballon d'angioplastie en amont de la lésion coronaire), juste après une occlusion coronaire prolongée, réduisait la taille de l'infarctus d'environ 50%, soit d'une manière comparable à l'effet du préconditionnement [3]. Pour être efficace, cette intervention doit impérativement être appliquée dès les toutes premières minutes de la reperfusion [4].

Zhao en 2003 a utilisé le protocole de postconditionnement suivant : 3 cycles d'ischémie de 30 secondes suivis de 3 cycles de reperfusion [3].

Deux ans plus tard, les premières études pilotes évaluant le PC chez l'homme étaient publiées:

- Laskey et al. Utilisaient un protocole comprenant deux inflations séparées de 90 secondes chacune [11].
- Staat et al., après un stenting direct de la coronaire occluse, appliquaient 4 cycles d'ischémie (1 minute) reperfusion (1 minute) en regonflant le ballon d'angioplastie en amont de la lésion [12].

Il n'y a actuellement pas de consensus sur un protocole optimal.

Ces résultats ont depuis été reproduits par de nombreuses équipes à travers le monde.

Mais l'ensemble de ces études étaient réalisées sur de petites cohortes de patients avec des résultats discordants. La méta-analyse est une méthode d'analyse statistique combinant les résultats de plusieurs études indépendantes sur un problème donné, ici la réduction de taille d'IDM par le PC. Jusqu'à présent trois méta-analyses ont été publiées à ce sujet mais elles utilisent principalement le pic de marqueurs de taille d'infarctus et mettent sur un même plan des études ayant utilisés des techniques de PC différentes [13–15]. Nous avons fait une nouvelle méta-analyse prenant comme objectif principal l'aire sous la courbe des CPK qui est un marqueur plus robuste de la taille d'IDM.

En effet, selon Gibbons, les marqueurs de souffrance myocardique tels que les creatinine kinase (CK) sont des marqueurs de taille d'infarctus. En revanche, l'aire sous la courbe de ces enzymes biologiques est plus significative que le pic (dosage maximal atteint) qui ne doit être utilisé qu'en deuxième intention, s'il y a eu suffisamment de dosages, au risque de manquer le pic si le nombre de dosages est insuffisant [16].

Par ailleurs, la scintigraphie myocardique est une technique reconnue pour estimer la taille de l'infarctus. En revanche, la nouvelle technique utilisée à cet usage est l'IRM plus reproductible et ayant une meilleur résolution que la scintigraphie, capable de détecter de petits infarctus.

Seule la méta-analyse de Wei comparait des FEVG calculées en échocardiographie ou à l'IRM (seulement deux études utilisaient de manière non systématique l'IRM) sans distinguer réellement cette nouvelle méthode [14].

D'autres études sur le PC utilisant l'IRM pour évaluer la taille de l'IDM ont été publiées depuis, il était donc nécessaire de réévaluer les résultats du PC à la lumière de cette nouvelle technique d'imagerie.

Article

Ischemic postconditioning significantly reduces infarct size: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Abstract

Background

Reperfusion is the most effective treatment to reduce infarct size resulting from myocardial ischemia, but it also has the potential to introduce additional reperfusion injury. Infarct size is a major determinant of patient prognosis. Cardiac ischemic postconditioning, defined as rapid intermittent interruptions of blood flow in the early phase of myocardial reperfusion is feasible in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) revascularized by primary coronary intervention. Clinical trials evaluating the benefit of PC on infarct size were small size single-centre studies that showed controversial results.

Objectives

The aim of this systematic review and meta-analysis was to provide an updated synthesis on the efficacy of PC on accurate surrogate markers of infarct size.

Design

Meta-analysis of randomized controlled trials

Data sources

Medline and the Cochrane database of systematic reviews

Study selection

Randomized controlled trials that evaluated the efficacy of PC compared with control in patients suffering from STEMI undergoing PCI, and provided information on surrogate markers of infarct size.

Results

Ten studies were selected, totaling 613 patients with STEMI undergoing primary percutaneous intervention with or without postconditioning. Compared to control, we observed a significant reduction of CK-AUC

(-2.84 95%CI-5.43 to -0.25 IU/L, $p=0.03$) (weighted standard mean difference). A secondary analysis showed an improvement of cSTR (1.38 95% CI 1.08 to 1.77 $p=0.01$). Our meta-analysis of these studies suggested that PC did not show significant reduction of infarct size as estimated by CMR (-0.36 95%CI -0.88 to 0.15 $p=0.16$).

Conclusions

This is the first meta-analysis dealing with accurate surrogates of infarct size such as CK-AUC and CMR-IS. Using CK-AUC, our result suggests that postconditioning significantly reduces infarct size and could improve cardiac function and patient's prognosis.

Going forward, we need larger prospective randomized controlled studies to evaluate postconditioning performed with a standardized protocol.

Introduction

Despite current optimal treatment, the morbidity and mortality of coronary heart disease (CHD) remains significant, paving the way for the development of new cardioprotective therapies [4]. Timely reperfusion is the most effective treatment to reduce infarct size resulting from myocardial ischemia. However, reperfusion has the potential to introduce additional lethal injury identified as reperfusion injury participating up to 40% of the final infarct size. Because infarct size is known to be a major determinant of patient's prognosis, any intervention that may reduce its extent may be beneficial [17].

Ischemic preconditioning and postconditioning represent interventions with multiple and interacting components marshaled against myocardial reperfusion injury by endogenous cardioprotective mechanisms [6]. Cardiac ischemic postconditioning is defined as rapid intermittent interruptions of blood flow in the early phase of myocardial reperfusion feasible in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) revascularized by primary coronary intervention [6].

Intriguingly, only the first few minutes of myocardial reperfusion following the index ischemic period, seem to offer a window for ischemic postconditioning (PC) protection against ischemia reperfusion injuries. Emerging evidence suggests that several signaling pathways are recruited at the time of myocardial reperfusion, comprising cell-surface receptors, a diverse array of protein kinase cascades including the reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway and the survivor activating factor enhancement (SAFE) pathway, redox signaling, and the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) [6,18].

Most clinical trials evaluating the benefit of PC were small size single-centre studies that showed controversial results regarding infarct size reduction [12,19]. Systematic review and meta-analysis of clinical trials, published and unpublished, allows to increase statistical power, to limit potential publication bias, and therefore to improve the relevance of clinical evidence.

Three meta-analyses regarding the effect of PC have already been published [13–15]. These meta-analyses either used sub optimal surrogate of myocardial infarction size such as peak necrosis markers levels or combined different markers in the same analysis. More evidence is needed before translating PC in routine clinical practice.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to provide an updated synthesis on the efficacy of PC using more accurate surrogates of infarct size.

Methods

There is no registered or available protocol for this review.

Information sources and search strategy

We searched electronic databases (PubMed, Cochrane) for studies published before August 2013. In order to have comparable information for eligible studies, we collected additional data by directly communicating with the authors.

The following keywords were used: “ischemic postconditioning”, “myocardial infarction”, “acute coronary syndrome”. Our search was restricted to human and randomized controlled, without any language restriction. We also reviewed reference lists of published meta-analyses and selected studies.

Eligibility criteria and study selection

The selection of eligible studies was done by two authors (CT, DA) with disagreements resolved by consensus between the two authors.

Inclusion criteria were (PICOS criteria): i) studies including STEMI patients admitted during the acute phase for primary PCI; ii) studies comparing PC (active group) to a routine intervention (control group) trials; iii) studies evaluating one or more surrogate markers of infarct size; and iv) randomized controlled studies. We decided a priori to exclude studies that used intracoronary adenosine because adenosine is a known activator of cardioprotective signaling pathways inducing potential pharmacologic conditioning [6].

Surrogate markers of infarct size considered were: area under the curve (AUC) of serum CK release, AUC of creatine kinase myocardial band (CKMB) release; ii) AUC of troponin release (T and I isoforms), complete ST-segment resolution (cSTR), direct measure of infarct size by single-photon emission computed tomography (SPECT) or estimate of the infarct size as a percentage of the area at risk by cardiac magnetic resonance (CMR).

Risk of bias in individual studies

Two authors (CT, TBA) assessed the methodological quality of the selected trials according to the Cochrane risk of bias criteria. We considered the following domains: 1) random sequence generation and allocation concealment (selection bias); 2) blinding of participants and personnel (performance bias); 3) blinding of outcome assessment (detection bias); 4) completeness of the follow-up, intention to treat (ITT) analysis and dropouts (attrition bias).

Based on the above criteria, studies were divided into 3 categories: low, unclear, or high.

Outcomes and comparisons

Our main outcome was the effect of PC on CK-AUC.

Secondary outcomes were: i) other cardiac biomarkers: CKMB-AUC, Troponin-AUC, ii) cSTR, iii) infarct size estimated by SPECT (SPECT-IS), and iv) infarct size as percentage of the area at risk estimated by CMR (CMR-IS).

Data extraction process

Data from eligible trials were extracted by one author (CT). We contacted authors by email if needed to obtain additional data information.

Statistical analysis

We extracted aggregate data from published reports.

Summary measures were reported as standard mean difference (SMD $\pm$ SD) for continuous variables (CK-AUC, CKMB-AUC, Troponin-AUC, SPECT-IS and CMR-IS) or risk ratio (RR) for discrete variables (cSTR) with 95% confidence intervals (95%CI).

The standard mean difference was used as a summary statistic as some studies assessed the same outcome but measured it in a variety of ways. It was therefore necessary to standardize the results of the studies to a uniform scale before combining them.

We used a fixed effect model, and if significant heterogeneity was observed, a random effect model was performed. If heterogeneity persisted after using random effect model, we further did a sensitivity analysis, by excluding one trial at the time. We further tried to explore heterogeneity by considering characteristics at the trial and at the patient level.

An inverse variance model was used to pool the data.

Statistical heterogeneity across trials was assessed with χ^2 , I^2 and τ^2 statistics. Heterogeneity was considered significant if the p-value was under 0.1 and heterogeneity was considered high if the I^2 was above 50%.

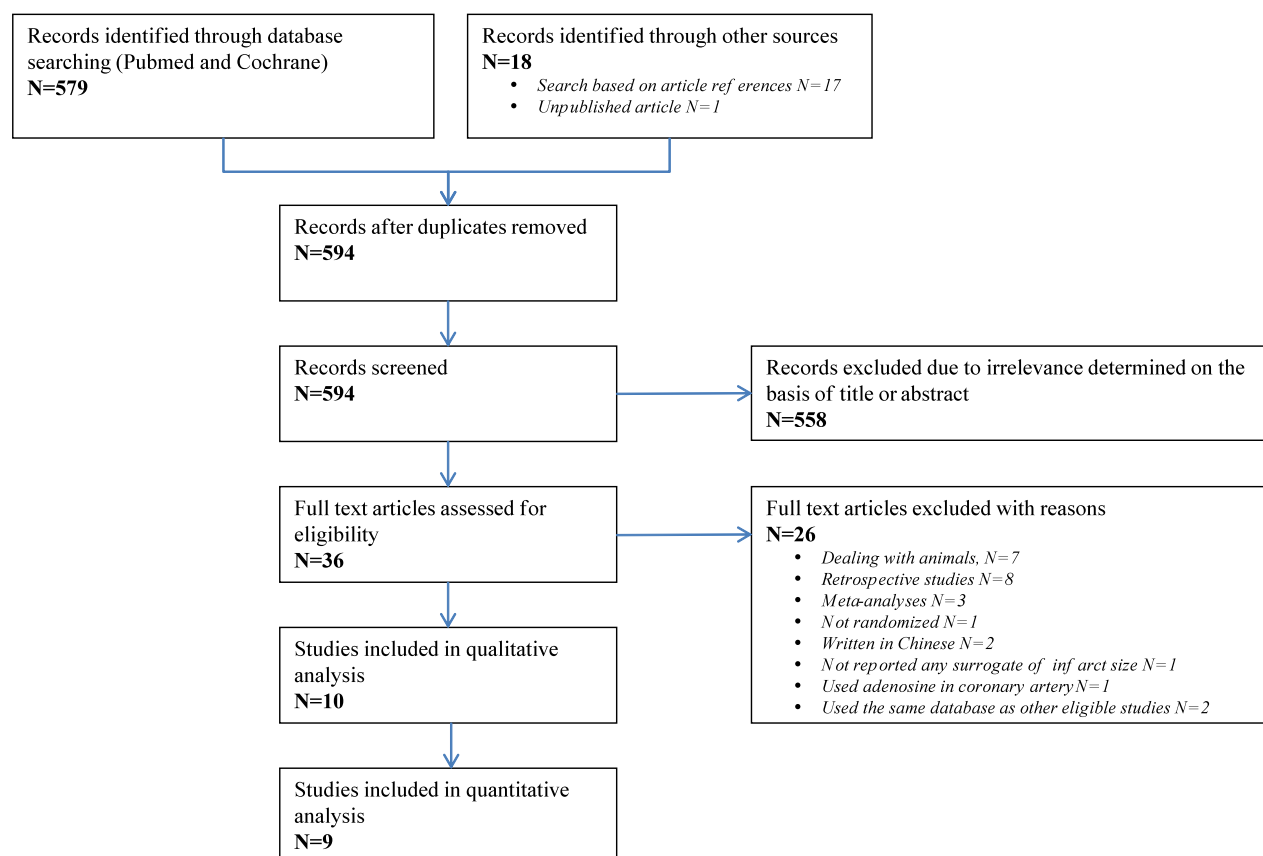
Publication bias was assessed through visual inspection of the funnel plots.

Statistical analyses were performed using Revman version 5.1.

Results

Included studies

Figure 1: flow-diagram of study selection



The numbers of studies identified at each stage of the systemic review are shown in Figure 1. After removing duplicate references, the searches identified 594 records.

We retained 36 relevant articles after screening based on title and/or abstract.

Full text review led us to exclude 26 studies for the following reasons: 7 dealt with animals, 8 were retrospective studies, 3 were meta-analyses, 1 was not randomized, 1 did not report any surrogate of infarct size, 2 used adenosine in the coronary artery and 2 dealt with the same database as eligible studies. We furthermore contacted two study authors because their articles were written in Chinese and got no answers from them; we therefore decided to exclude these studies [20,21].

Finally, 10 studies were included in this review, corresponding to 613 patients, 296 randomized in the PC group and 317 in the control group (Table 1) [12,19,22–31].

In order to optimize results, or obtain additional results not reported in the published articles, we contacted authors by emails: i) we contacted one author to access unpublished data (Dr. Mewton, publication in process) since he worked on the same patients database as the one used for Thuny's study, because we needed CMR data presented as CMR-IS (infarct size as a percentage of area at risk used to quantify myocardial salvage index) [29,30] ii) we asked and obtained from Pr. Ovize (Staat et al. study) and Pr. Freixa the exact number of patients included in each groups of their respective studies [12,19]; iii) we asked and obtained from Pr. Sorensson patient's data presented in the form of mean $\pm$ SD (rather than medians and 25th, 75th percentiles) [27].

To simplify our meta-analysis: i) we chose to aggregate two articles of Lonborg in one study (same cohort with analysis of different outcomes) [25,26] and ii) we aggregated in one study the results of Thuny and Mewton (publication in process, same cohort) [29,30].

Table 1: Main study characteristics.

Articles	N patients PC/C	Mean age (years)	N patients Male/Female	Ischemia time PC/C (h)	PC protocol	Culprit artery (\$)
YangXC 2007	23 / 18	61	31 / 10	5.2 / 4.4	30 s $\times$ 3	LAD>RCA>LCX
Ma 2006	47 / 47	64	64 / 30	6.6 / 7.1	30 s $\times$ 3	LAD>RCA>LCX
Staat 2005	16 / 14	57	25 / 5	5.3 / 5.5	60 s $\times$ 4	RCA>LAD
Thibault 2008	17 / 21	56	25 / 13	4.7 / 4.9	60 s $\times$ 4	LAD>RAD
Lonborg 2010	59 / 59*	62	92 / 26	4.0 / 4.3	30 s $\times$ 4	RCA>LAD>LCX
Sorensson 2010	45 / 45*	63	65 / 25	2.8 / 3.1	60 s $\times$ 4	RCA>LAD>LCX
Freixa 2012	39 / 40*	60	62 / 17	5.4 / 5.0	60 s $\times$ 4	LAD>RCA
Fan 2011	22 / 28	66	31 / 19	MD	30 s $\times$ 3	MD
Thuny 2012	25 / 25	57	37 / 13	4.8 / 3.6	60 s $\times$ 4	LAD>RCA>LCX
Xue 2010	23 / 20	58	41 / 2	4.1 / 5.4	60 s $\times$ 4	LAD>RCA
Total	296 / 317	60.4				

*LCX: left circumflex; RCA: right coronary artery; LAD: left anterior descending artery; MD: missing data; *: not intention to treat; C: control group; PC: postconditioning group; (\$) Culprit artery: refers to the most frequent locations (in percentage) of the artery responsible for STEMI in each article*

Patients were 60.4 years old on average, and predominantly men.

Patients exclusion criteria in the included studies were homogenous: cardiac arrest; cardiogenic shock; left main coronary artery occlusion or severe stenosis; blood flow in the infarct related artery>TIMI 1; obvious coronary collaterals to the risk region; previous myocardial infarction or preinfarction angina within 48 hours; prior coronary bypass surgery or PCI history and left bundle branch block.

PC protocols were different among studies. Three studies (Staat, Thibault, and Thuny), all issued from the same research group, used the same PC protocol with 4 cycles of 1 minute of balloon re inflation followed by 1 minute of reperfusion immediately after direct stenting. These studies specifically mentioned that the balloon used to induce ischemic post conditioning was retracted above the index lesion [12,24,29,30]. In Sorensson, postconditioning was performed by reinflating the balloon 4 times for 1 minute, where TIMI 0

flow (with the same balloon catheter as the one used for the initial inflation), before stenting [27]. In Freixa, postconditioning was performed after direct stenting, at the site of the index lesion, by reinflating the balloon 4 times for 1 minute, within 1 minute of reflow after the direct stenting [19]. In Xue, within 1 minute of reflow, postconditioning was performed by reinflating the balloon 4 times for 1 minute, where TIMI 0 flow, before stenting [31]. One study used another protocol: 4 repetitive balloon occlusions, each lasting 30 seconds, followed by a 30 seconds reperfusion within one minute of reflow: postconditioning was performed by occluding the index artery at the site of the lesion; this was done 4 times with each occlusion lasting 30 seconds and a stent was deployed after [25,26].

Three others used a different protocol: 3 cycles of 30 seconds angioplasty balloon inflation and 30 seconds reocclusion within one minute of reflow: in Yang, postconditioning was performed after the artery was predilated and a stent was deployed after the postconditioning [22]. In Ma, they do not use stenting, postconditioning was performed after angioplasty during the first 1 minute of the first reperfusion [23]. In Fan, the artery was predilated and immediately thereafter, 3 cycles of 30 seconds deflation-inflation were applied at the onset of reperfusion [28].

Risk of bias within studies

Only 2 studies were at low risk of bias for all the criteria considered [19,24] and one was considered at high risk of bias because of a randomization method using a rule based on date of admission [23]. The other 7 studies were considered as having an unclear risk of bias (Table 2).

Table 2: Risk of bias in the included studies.

Articles	Selection Bias	Performance bias	Blinded assessment	Attrition bias	Summary risk of bias for the study
YangXC 2007	U	U	L	U	U
Ma 2006	H	U	U	U	H
Staat 2005	U	U	L	L	U
Thibault 2008	L	L	L	L	L
Lonborg 2010	U	U	L	U	U
Sorensson 2010	U	U	L	L	U
Freixa 2012	L	L	L	L	L
Fan 2011	U	U	U	L	U
Thuny 2012	L	U	L	U	U
Xue 2010	U	L	L	L	U

L: low risk of bias; U: unclear risk of bias; H: high risk of bias

Results

All studies provided at least partial data on surrogates of infarct size (Table 3). Three studies provided data on CK-AUC, two on CKMB-AUC, two on Troponin-AUC, four on cSTR, three on SPECT-IS (though one of them, Xue [31], presented results in a way which couldn't be compared to the two others) and four on CMR-IS.

Table 3: Surrogate markers of infarct size reported in the included studies.

Articles	CK-AUC	CKMB-AUC	Troponin-AUC	cSTR	SPECT-IS	CMR-IS
YangXC 2007	+			+	+	
Ma 2006						
Staat 2005	+					
Thibault 2008	+		+		+	
Lonborg 2010				+		+
Sorensen 2010		+	+			+
Freixa 2012				+		+
Fan 2011						
Thuny 2012						+
Xue 2010		+		+	+	(2)

+: reported result; blank: non reported result

(1) We used the result reported in Mewton publication in process (CMR-IS), since Thuny reported the myocardial edema quantified by CMR which could not be compared with the other studies

(2) Result was reported under the form of a score (semi-quantitative method), and hence could not be used for the comparative meta-analysis

CK-AUC

PC was associated with a significant reduction in CK-AUC (SMD -2.84, 95%CI [-5.43, -0.25] IU/L, $p=0.03$) in 3 studies (Figure 2), but with a significant heterogeneity ($\chi^2 = 47.1$, $p<0.001$, I^2 96%, $\tau^2=4.88$). In sensitivity analysis, heterogeneity disappeared with the exclusion of the study by YangWC 2007 (Figure 3).

Yang et al study was different from the two others studies: different patients profiles (more hypertension and diabetes), different patients selection (no age limitation, no specification for the time from chest pain onset) [22]. On the contrary, the two other studies were performed by the same team, in a different country. CK dosage methods were different between Yang's study (automated analyzer Beckman Synchron LX 20) and Thibault and Staat (Beckman Kit) [12,24]. Finally, the PC protocol was different in the study of Yang vs. the protocol used in the studies of Staat and Thibault.

Figure 2: Forest plot for CK- AUC.

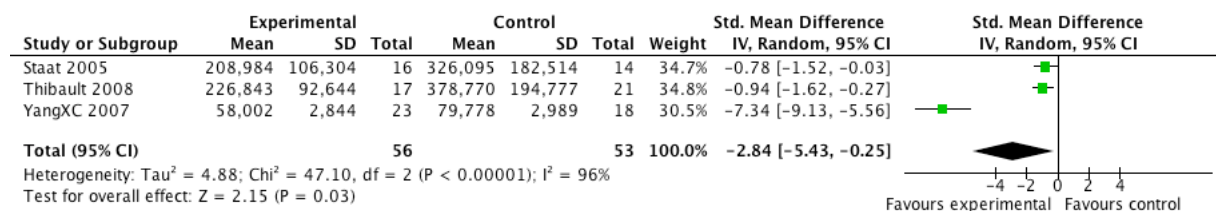
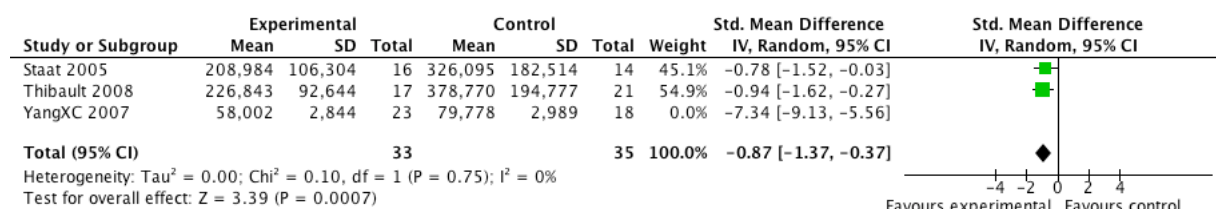


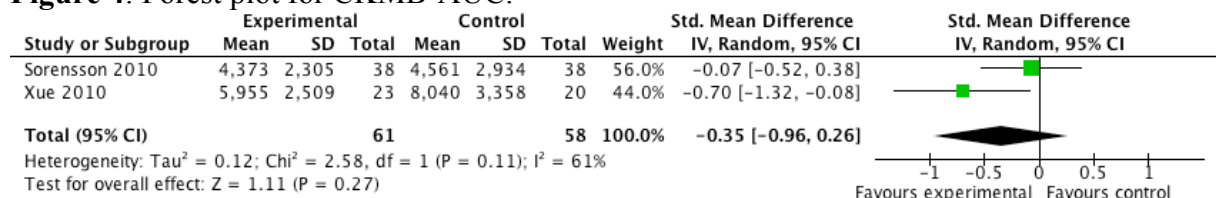
Figure 3: Forest plot and sensitivity analysis for CK-AUC.



CKMB-AUC

PC was not associated with significant reduction in CKMB-AUC (SMD -0.35, 95%CI [-0.96, 0.26] IU/L, $p=0.27$) in 2 studies (Figure 4), with some degree of heterogeneity ($\chi^2 = 2.58$, $p=0.11$, $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 0.12$). Heterogeneity between the two studies could be explained by the use of different dosage methods for blood analysis and by fewer blood samplings in Xue study.

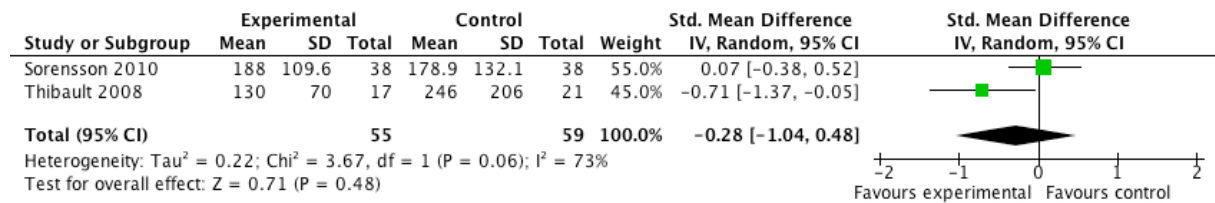
Figure 4: Forest plot for CKMB-AUC.



Troponin-AUC

PC was not associated with significant reduction in Troponin-AUC (SMD -0.28, 95%CI [-1.04, 0.48] IU/L $p=0.48$) in 2 studies (Figure 5), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2 = 3.67$, $p=0.06$, $I^2=73\%$, $\tau^2=0.22$). Heterogeneity between the two studies could be explained by the fact that different isoforms of troponin were analyzed (isoform I in Thibault versus isoform T in Sorensson) and by the use of different dosage methods for blood analysis.

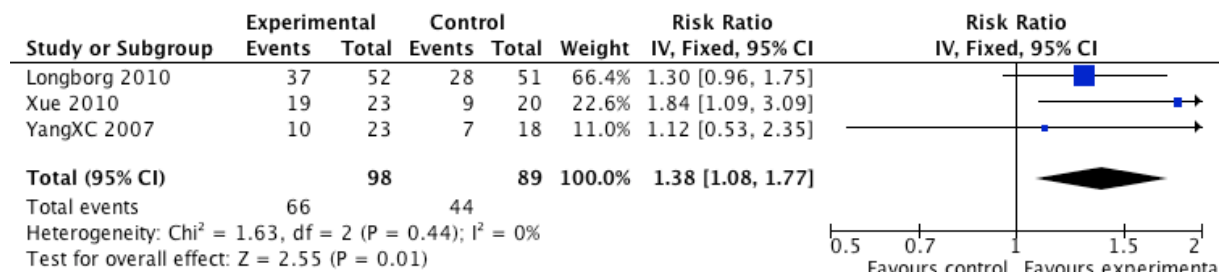
Figure 5: Forest plot for Troponin-AUC.



cSTR

PC significantly improved cSTR with 38% more patients experiencing complete ST resolution after ischemic postconditioning in 3 studies (RR 1.38, 95%CI [1.08, 1.77], $p=0.01$), without significant heterogeneity between studies ($\chi^2=1.63$, $p=0.44$; $I^2=0\%$, $\tau^2=1.63$) (Figure 6).

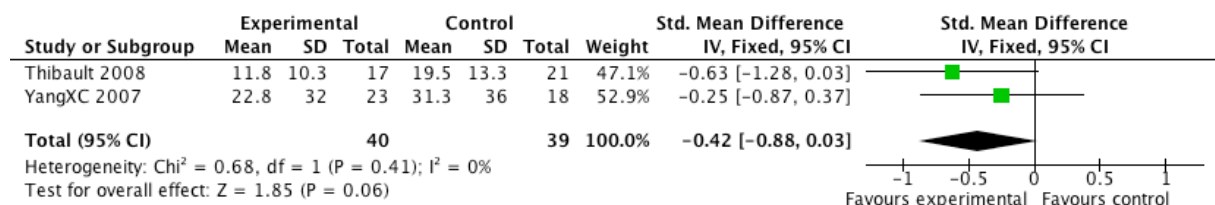
Figure 6: Forest plot for cSTR.



SPECT-IS

PC was not associated with significant reduction in infarct size as estimated by SPECT (SMD -0.42, 95%CI [-0.88, 0.03] $p=0.06$) in 2 studies (Figure 7), without significant heterogeneity between studies ($\chi^2=0.68$, $p=0.41$; $I^2=0\%$, $\tau^2=0.68$).

Figure 7: Forest plot for SPECT-IS.

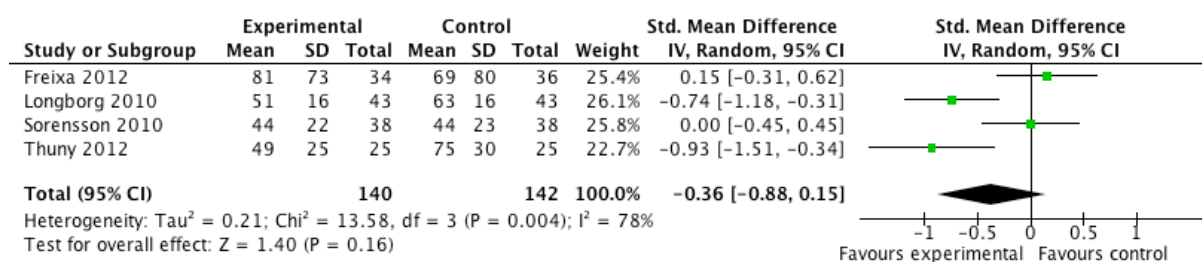


CMR-IS

PC was not associated with significant reduction in infarct size as estimated by CMR (SMD -0.36, 95%CI [-0.88, 0.15], $p=0.16$) in 4 studies (Figure 8), with significant heterogeneity between studies ($\chi^2=13.6$, $p=0.004$; $I^2=78\%$, $\tau^2=0.21$). Sensitivity analyses did not identified one specific study that introduced heterogeneity. The visual inspection of the forest plot show that 2 studies (Lonborg and Thuny-Mewton)

found significant reductions in CMR-IS, while the 2 others (Freixa and Sorensen) found no reduction. This finding could be at least partially explained by differences in timing of CMR analysis. CMR was performed 2 days after admission in Thuny-Mewton study, 7 days after admission in Sorensen and Freixa studies, and 3 months after admission in the Lonborg study. Furthermore, some data were missing in Freixa study (9 patients did not undergo the CMR).

Figure 8: Forest plot for CMR-IS.



Discussion

Summary of evidence

Our study is the first meta-analysis analyzing the effects of PC on the following surrogates of infarct size: CK-AUC, CKMB-AUC and Troponin-AUC. It is also one of the first to report the results of CMR evaluation of infarct size on a large number of patients.

Our main endpoint was to estimate the effect of PC on infarct size during STEMI using the surrogate CK-AUC. Our results suggest that PC significantly decreases CK-AUC. In addition our analysis also suggests that postconditioning significantly improves ST segment resolution following myocardial reperfusion.

Although not statistically significant, results on CKMB-AUC, Troponin-AUC, SPECT-IS and CMR-IS showed a trend toward a beneficial effect of PC.

We can summarize the results of the three meta-analyses already published [13–15] as follows : The meta-analysis by Hansen et al. published in 2010 included 6 studies (244 patients) and showed a significant decrease in peak creatine kinase (CK) and increase in left ventricle ejection fraction (LVEF) in PC patients compared with usual care [13]. Two recent meta-analyses published in 2012 had different inclusion / exclusion criteria leading to differences in studies included and also in outcomes reported [14,15]. The meta-analysis by Wei et al. included 13 studies (673 patients) and showed: significant decrease in peak CK, significant decrease in peak CK- myocardial band (CKMB), significant reduction of infarct size as determined by SPECT (SPECT-IS), no improvement of complete ST-segment resolution (cSTR) and significant improvement of LVEF in the long term. The meta-analysis by Zhou et al. included 10 studies (560 patients) and showed significant reduction of myocardial enzyme levels and significant improvement in LVEF.

Our meta-analysis differs from the three others previously published by the analysis of different surrogates of infarct size and by the methodology. Compared to the meta-analyses of Hansen and Wei, we used area under the curve and not peak of biochemical markers as surrogate of infarct size. According to Gibbons, peak CK-MB can be used as a substitute for the area under the curve if one has a sufficient number of samples to detect true peak values [16]. Turer showed that, peak CK and CK-MB values and AUC calculations had significant correlation with functional outcomes (LVEF and SPECT-determined infarct size) and death or CHF outcomes in the setting of STEMI [32]. But in Lopes [33], they showed that the observed CK-MB measures (AUC and peak) and measures obtained from sophisticated curve fitting had comparable associations with endpoints of 90-day death and heart failure, shock or stroke. However, this may not be true in studies in which CK-MB values are measured less often. At least five CK-MB measurements are necessary to fit a log-normal model for the CK-MB curve. It is still possible to calculate

observed CK-MB AUC using fewer than five measurements, but the validity is questionable [33]. In line with Gibbons' article, we favored area under the curve rather than peak values.

Besides, we analyzed infarct size as percentage of the area at risk estimated by CMR (CMR-IS) in four studies, whereas Hansen et al. did not consider CMR-IS and Wei analyzed only CMR-IS for two studies.

Lastly, our meta-analysis shows a positive correlation between cSTR and PC contrary to Wei's meta-analysis (we noticed that there was a mistake in their graph, i.e. inversion between control group and PC group in the legend - leading to a positive result) [14].

Compared to the meta-analysis of Zhou, we followed a radically different methodology: we analysed each myocardial necrosis marker level separately, while Zhou aggregated all markers (i.e. chose for each study the more relevant available enzyme, and then compared non homogeneous surrogates of infarct size) [15].

Limitations

Our meta-analysis has several limitations, mainly due to the characteristics of the studies. Included studies were small size and poorly reported methodological aspects like random sequence generation and allocation concealment. Several outcomes (CK-AUC, Troponin-AUC, CMR-IS) were heterogeneously reported. Methods in measuring CK-AUC were also heterogeneous. Most importantly, the postconditioning protocols differed between studies. This could have induced variability regarding the efficacy on infarct size reduction. Four studies used direct stenting, 4 other implanted the stent after the postconditioning protocol and 3 studies only allowed the use of thrombectomy before stenting (Freixa, Lonborg and Mewton). This is important because thrombectomy may reduce post PCI distal embolisation that may play an important role in the "no reflow" phenomenon. Although a recent clinical trial showed no clinical benefit of systematic thrombectomy in STEMI patients [34]. Some studies didn't specifically mention in their protocol that balloon re-inflation were performed after retraction above the implanted stent. Balloon re-inflation inside the implanted stent may have triggered thrombus fragmentation and distal embolization leading to microvascular occlusion jeopardizing myocardial revascularization [19].

Of notice, three of the included studies did not have an intention to treat analysis [19,25–27].

Conclusions

Using CK-AUC as a surrogate of infarct size, our results suggest that postconditioning significantly reduces infarct size. Analysis of other biomarkers of infarct size all showed a clear trend of infarct size reduction in patients of the postconditioning groups. Infarct size being a major determinant of patient's clinical outcome after acute myocardial infarction, this reduction could significantly improve post myocardial infarction cardiac function and patient's prognosis. We also observed significant improvement of ST resolution in the PC groups suggesting again a potential beneficial effect on patient's prognosis [35]. Interestingly, analysis of CMR results showed no significant reduction of infarct size although there was a trend for reduction in the PC groups. This may be related to significant discrepancy between studies regarding CMR timing after MI. In addition CMR determination of the area at risk has recently been subjected to controversies because of other potential causes of myocardial edema [36].

Published clinical trials evaluating PC were not tailored nor conceived to detect clinical benefit on major adverse cardiac events such as heart failure or mortality. There is a need for large prospective randomized controlled studies with intention to treat analysis using hard clinical endpoints. Although our meta-analysis produced encouraging results regarding infarct size reduction, we must acknowledge that PC may not be easy to translate in clinical practice because of the burden of immediate balloon re-inflation after coronary desocclusion during PCI. Of notice preclinical studies have suggested that PC may not be efficient in patients with metabolic disorders such as hyperlipidemia and diabetes [37]. Other strategies such as remote conditioning and/or pharmacologic conditioning may be easier to translate into clinical practice.

Funding

None

Conflict of interest

None

Discussion

La reperfusion est la condition incontournable pour sauvegarder le myocarde et diminuer la nécrose myocardique suite à l'ischémie. Paradoxalement, c'est une arme à double tranchant. Les lésions dues à l'ischémie sont accentuées lors de la reperfusion salvatrice (concept de « double infarctus »). Ainsi, toutes les techniques de cardioprotection, visant à atténuer les lésions de reperfusion en modifiant le déroulement de cette dernière, sont apparues.

Les applications du postconditionnement chez l'homme sont de plus en plus probantes, la réduction de la taille de l'infarctus étant un déterminant majeur de la mortalité. Suite à notre méta-analyse, il apparaît que la taille de l'infarctus, évaluée par l'aire sous la courbe des CK, est significativement réduite après postconditionnement. Néanmoins, même si ce concept de « postconditionner » le myocarde au début de la reperfusion par angioplastie coronaire est évidemment séduisant, il souffre de plusieurs limites [2].

Limites du PC

Tout d'abord, la faisabilité du PC est complexe, il s'agit d'une procédure invasive qui allonge la durée de la procédure d'angioplastie ; de plus, il y a une limite d'action dans le temps : le PC doit être réalisé dans la minute qui suit la reperfusion sous peine d'une moindre efficacité. Le PC ne peut malheureusement pas s'appliquer aux patients traités par thrombolyse et/ou ne bénéficiant pas d'une revascularisation précoce par angioplastie (ce qui correspond à un pourcentage de patients significatif).

Par ailleurs, comme évoqué dans l'article, les divergences de protocole peuvent expliquer les résultats différents. Le direct stenting est recommandé actuellement mais n'était pas appliqué à l'ensemble des études. Depuis, la thromboaspiration est apparue et même si elle n'a pas montré de bénéfice en terme de morbidité (seulement un bénéfice à 30 jours), elle présente un concept intéressant de reperfusion. A l'avenir, un protocole associant thromboaspiration-direct stenting et PC serait intéressant à évaluer même si à première vue cette association paraît difficile à réaliser compte tenu de la limite de temps fixée par le PC.

De plus, la plupart des études expérimentales sur le PC ont été réalisées sur des animaux jeunes et sains. En revanche, dans la vie courante, la maladie coronaire est le résultat d'un désordre complexe causé par l'association de facteurs de risque cardiovasculaires. Les patients coronariens sont déjà sous traitement médical cherchant à atténuer l'évolution de la maladie coronaire. L'ensemble de ces circonstances (facteurs de risque et traitements) entraîne des modifications moléculaires fondamentales qui affectent la réponse au PC.

Par exemple, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'hypertension artérielle (chacun pris isolément) affectent la réponse au PC par des mécanismes encore inconnus [7].

De même, le traitement des coronariens affecte également la réponse au PC (citons les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversions et les statines). La concentration de bradykinines est augmentée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'équilibre entre NO et ROS est affecté par l'athérosclérose. Le vieillissement affecte également la réponse au PC. En effet, le vieillissement réduit l'expression des protéines kinases et de STAT3 [38]. Enfin, la réponse au PC est différente selon le sexe de l'individu. Le postconditionnement réduit la taille de l'IDM chez les hommes et les femmes mais la réduction est moindre chez ces dernières [39].

Ainsi, du fait de ces difficultés, d'autres concepts de PC ont émergé.

Le PC implique une manipulation dans la coronaire coupable ; il y a donc un risque de microembolisation coronaire qui augmenterait la nécrose myocardique, même si à ce jour aucun effet indésirable suite au PC n'ait été rapporté. Une idée séduisante de PC à distance est donc apparue : celle du remote postconditioning, procédure non invasive, a priori sans risque de microembolisation coronaire.

Remote postconditioning

Le principe du conditionnement à distance a été initialement développé par Przyklenk dès 1993 [40]. Cette équipe a montré que chez le chien la réalisation d'un préconditionnement ischémique au niveau de l'artère circonflexe protégeait d'une ischémie sévère consécutive au niveau de l'artère interventriculaire antérieure. De la même manière, il a été montré chez le lapin que la réalisation d'ischémies itératives au niveau de la patte, 30 minutes avant un infarctus expérimental, entraînait une diminution significative de la taille de l'infarctus chez les animaux traités.

Une équipe danoise a rapporté une étude clinique très intéressante dans laquelle une partie des patients initialement pris en charge pour un infarctus inaugural bénéficiait, de manière randomisée, d'une ischémie itérative du bras par gonflage et dégonflage d'un brassard à tension (4 cycles de 5 minutes d'inflation suivies de 5 minutes de déflation) dans l'ambulance [41]. Tous les patients ont bénéficié d'une angioplastie primaire lors de leur arrivée à l'hôpital. L'index de sauvetage myocardique était significativement plus important dans le groupe conditionné à distance que dans le groupe témoin. Cette étude simple montre qu'il est possible de protéger des lésions de reperfusion de manière non invasive et à moindre coût chez l'homme. Le mécanisme de cardioprotection à distance n'est pas clair (transmission neuronale ou humorale). Il passe probablement, au moins en partie, par la libération systémique de facteurs protecteurs (adénosine? endorphines?) protégeant à distance les autres organes, dont le cœur, contre les lésions de reperfusion.

Un essai randomisé multicentrique RIPOST MI évaluant l'effet du « remote postconditioning » à la phase aiguë de l'IDM est actuellement en cours. Il nous renseignera sur l'effet pronostique (taille de l'IDM à 3 mois) de cette technique.

Postconditionnement pharmacologique

Même si le postconditionnement ischémique apparaît prometteur pour limiter les lésions de reperfusion dans l'infarctus aigu, il n'en reste pas moins qu'il sera difficile à appliquer chez tous les patients pour les raisons décrites ci-dessus. Compte tenu des délais de prise en charge et de l'accessibilité des centres d'angioplastie, une majeure partie des infarctus est fibrinolyse avant l'arrivée des patients à l'hôpital et ne bénéficie donc pas d'une angioplastie primaire. Il est d'autre part parfois difficile de postconditionner le myocarde au cours de certaines angioplasties complexes (artère déjà ouverte, stenting direct impossible, nécessité de thrombo-aspiration...). Plusieurs molécules, utilisées juste avant ou au tout début de la reperfusion, sont capables de mimer l'effet protecteur du postconditionnement ischémique chez l'animal en luttant contre les lésions de reperfusion. On peut ainsi citer l'insuline, l'adénosine et l'EPO. De même, récemment, l'administration de ciclosporine a été testée en phase aiguë d'infarctus [42].

Dans une étude de « preuve de concept », Piot a également retrouvé les mêmes résultats en termes de diminution de la taille de l'infarctus, à l'aide d'un postconditionnement pharmacologique par la Ciclosporine A (injectée avant la reperfusion). L'injection intraveineuse d'une dose unique de ciclosporine (2,5 mg/kg) juste avant la réouverture de l'artère lors de l'angioplastie primaire diminue de 20 % la taille de l'infarctus mesurée en IRM au 5e jour.

L'effet de cette réduction de la taille de l'infarctus est encore visible 6 mois après l'IDM et s'accompagne entre autres d'une moindre dilatation ventriculaire gauche [43]. La ciclosporine A bloque la cyclophiline D et évite la mort cellulaire en maintenant fermé le mPTP. Il faut noter que ce sont les infarctus les plus importants qui bénéficient le plus des effets protecteurs de la ciclosporine.

Ces résultats prometteurs, applicables à terme à l'ensemble des patients bénéficiant d'une reperfusion coronaire, quelle qu'elle soit, devront, bien sûr, être confirmés à l'avenir par une large étude multicentrique (CIRCUS, en cours). CIRCUS est une étude randomisée multicentrique en double aveugle qui va évaluer si ce type de PC pharmacologique améliore le pronostic clinique des patients.

L'approche pharmacologique, plus simple, devrait permettre de postconditionner le myocarde ischémique aussi bien lors de la fibrinolyse que de l'angioplastie primaire.

En conclusion, les lésions d'ischémie-reperfusion sont à l'évidence réduites par le PC mécanique, pharmacologique ou à distance. En revanche, avant d'appliquer ces résultats aux patients de manière

systématique, il manque des essais prospectifs sur de grandes cohortes. Jusqu'à présent les informations concernant les facteurs de confusion (facteurs de risque cardiovasculaires ; les médicaments ; l'âge ; le sexe féminin) sur l'action du PC sont insuffisantes et doivent être expliquées afin de savoir si le PC s'appliquera à une large population ou à une population choisie avec des critères d'âge, de sexe et des facteurs risques définis.

Perspectives

C'est une nécessité à l'avenir de définir un protocole optimal de PC. Une plus fine compréhension des mécanismes sous-jacents (voies de signalisation) permettra d'adapter au mieux la cardioprotection et de choisir son application la plus efficace (mécanique / pharmacologique / remote).

Des essais cliniques de grande taille sont nécessaires afin d'évaluer l'effet de la réduction de la taille de l'infarctus sur la morbi-mortalité. L'avenir repose peut-être dans l'identification des voies de signalisation de l'inflammation et de l'immunité impliquées dans les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique et dans le remodelage post IDM.

En outre, le postconditionnement a d'autres champs d'application, que ce soit dans la problématique de conservation des greffons avant transplantation, dans l'accident vasculaire cérébral, dans l'état de choc ou dans l'arrêt cardiaque. Plusieurs applications de type postconditionnement se sont avérées efficaces pour prévenir la mort cellulaire et/ou limiter les dysfonctions d'organes. L'équipe d'Argaud a montré, dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le lapin, l'intérêt de l'administration (concomitante du début de la réanimation cardio-pulmonaire) d'un inhibiteur du mPTP pour limiter le syndrome post-arrêt cardiaque (caractérisé par une défaillance multiviscérale) et in fine améliorer la survie [44].

Références :

- [1] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
- [2] Laurent Argaud, Joseph Loufouat, Michel Ovize, Martin Cour. Postconditionnement : protéger le myocarde ischéémique à la reperfusion. *Consens Cardio* 2010;60.
- [3] Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579–588.
- [4] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet* 2013;381:166–75.
- [5] Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the “dark side” of reperfusion. *Circulation* 2009;120:2105–12.
- [6] Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther* 2007;116:173–91.
- [7] Shi W, Vinten-Johansen J. Endogenous cardioprotection by ischaemic postconditioning and remote conditioning. *Cardiovasc Res* 2012;94:206–16.
- [8] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
- [9] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Cardioprotection Nitric Oxide, Protein Kinases, and Mitochondria. *Circulation* 2008;118:1915–9.
- [10] Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:969–78.
- [11] Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2005;65:361–7.
- [12] Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L’Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–8.
- [13] Hansen PR, Thibault H, Abdulla J. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;144:22–5.
- [14] Wei Y, Ruan L, Zhou G, Zhao L, Qi B, Ouyang P, et al. Local ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Cardiology* 2012;123:225–33.
- [15] Zhou C, Yao Y, Zheng Z, Gong J, Wang W, Hu S, et al. Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:3070–7.
- [16] Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1533–42.
- [17] Gibson CM, Murphy SA, Morrow DA, Aroesty JM, Gibbons RJ, Gourlay SG, et al. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:336–40.
- [18] Zhao Z-Q, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res* 2006;70:200–11.
- [19] Freixa X, Bellera N, Ortiz-Pérez JT, Jiménez M, Paré C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33:103–12.
- [20] Ma X-J, Zhang X-H, Luo M, Li C-M, Shao J-H. [Effects of preconditioning and postconditioning on emergency percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:114–7.
- [21] Liu T, Mishra AK, Ding F. [Protective effect of ischemia postconditioning on reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011;39:35–9.
- [22] Yang X-C, Liu Y, Wang L-F, Cui L, Wang T, Ge Y-G, et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007;19:424–30.

- [23] Ma X, Zhang X, Li C, Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *J Intervent Cardiol* 2006;19:367–75.
- [24] Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–44.
- [25] Lønborg J, Holmvang L, Kelbæk H, Vejlsstrup N, Jørgensen E, Helqvist S, et al. ST-Segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance. *Am Heart J* 2010;160:1085–91.
- [26] Lønborg J, Kelbæk H, Vejlsstrup N, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:34–41.
- [27] Sörensson P, Saleh N, Bouvier F, Böhm F, Settergren M, Caidahl K, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 2010;96:1710–5.
- [28] Fan Q, Yang X-C, Liu Y, Wang L-F, Liu S-H, Ge Y-G, et al. Postconditioning attenuates myocardial injury by reducing nitro-oxidative stress in vivo in rats and in humans. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2011;120:251–61.
- [29] Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2175–81.
- [30] Mewton N, Thibault H, Roubille F, Lairez O, Rioufol G, Sportouch C, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients. *Basic Res Cardiol* 2013;108:383.
- [31] Xue F, Yang X, Zhang B, Zhao C, Song J, Jiang T, et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010;33:439–44.
- [32] Turer AT, Mahaffey KW, Gallup D, Weaver WD, Christenson RH, Every NR, et al. Enzyme estimates of infarct size correlate with functional and clinical outcomes in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:12.
- [33] Lopes RD, Lokhnygina Y, Hasselblad V, Newby KL, Yow E, Granger CB, et al. Methods of creatine kinase-MB analysis to predict mortality in patients with myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Trials* 2013;14:123.
- [34] Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013.
- [35] Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, Nikolsky E, Parise H, Cristea E, et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG substudy report. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:216–23.
- [36] Mewton N, Rapacchi S, Augeul L, Ferrera R, Loufouat J, Bousset L, et al. Determination of the myocardial area at risk with pre- versus post-reperfusion imaging techniques in the pig model. *Basic Res Cardiol* 2011;106:1247–57.
- [37] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007;59:418–58.
- [38] Jugdutt BI, Jelani A. Aging and defective healing, adverse remodeling, and blunted post-conditioning in the reperfused wounded heart. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1399–403.
- [39] Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87:406–23.
- [40] 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.
- [41] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727–34.
- [42] Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–81.

- [43] Mewton N, Croisille P, Gahide G, Rioufol G, Bonnefoy E, Sanchez I, et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1200–5.
- [44] Argaud L, Ovize M. [How to use the paradigm of ischemic preconditioning to protect the heart?]. *Médecine Sci MS* 2004;20:521–5.

Faculté de Médecine de TOURS

TOUBOUL Caroline

Thèse n°

49 pages – 3 tableaux – 14 figures

Résumé :

Contexte : La reperfusion précoce est le traitement de référence de l'infarctus du myocarde (IDM) car elle a montré son efficacité clinique en réduisant la morbi-mortalité. Cependant, la reperfusion qui suit une ischémie prolongée est elle-même à l'origine de lésions du myocarde dont les mécanismes sont aujourd'hui bien connus. Les modèles expérimentaux montrent que ces lésions de reperfusion peuvent être diminuées par différentes interventions dont le postconditionnement ischémique (PC). Chez l'homme, le PC consiste à appliquer de courtes séquences d'ischémie reperfusion myocardique en gonflant puis en dégonflant un ballonnet d'angioplastie dans l'artère coronaire responsable de l'IDM dans la minute qui suit sa reperfusion.

Plusieurs essais thérapeutiques, de petite taille, ont évalué l'efficacité du PC chez l'homme sur différents critères estimant la réduction de taille d'IDM, déterminant majeur du pronostic. Les résultats de ces études sont variables et ne permettent actuellement pas de conclure à un bénéfice significatif et cliniquement pertinent du PC chez l'homme. Afin d'explorer ce bénéfice potentiel, nous avons réalisé une méta-analyse des essais thérapeutiques ayant évalué le PC à la phase aiguë de l'IDM.

Objectif : L'objectif de l'étude est d'évaluer la réduction de taille d'IDM par le PC appliqué à la reperfusion d'un IDM par angioplastie chez l'homme. Le critère principal est l'aire sous la courbe des CPK (AUC CPK); la résolution du segment ST à l'ECG (STR) et la taille de l'IDM en IRM ont été explorées comme critères secondaires.

Sources données : Nous avons conduit une revue systématique des essais publiés dans les bases de données Pubmed et Cochrane.

Critères d'éligibilité : Les études éligibles devaient être des essais randomisés contrôlés évaluant la taille d'IDM, après PC ou en absence d'intervention supplémentaire après angioplastie seule. Le PC était réalisé immédiatement après la reperfusion d'un IDM par angioplastie primaire.

Participants/interventions : Il s'agissait de patients présentant un IDM avec sus décalage du segment ST pris en charge dans les 12 heures suivant le début de la douleur pour angioplastie percutanée. Plusieurs protocoles de PC (durée et nombre de cycles d'ischémie reperfusion) étaient utilisés.

Résultats : Nous avons revu 36 études et en avons sélectionnées 10, soit un total de 613 patients. Notre méta-analyse montre une réduction significative de l'AUC CK en faveur du PC (-2.84 , IC 95%[-5.43 to -0.25 UI/L], p=0.03), ainsi qu'une amélioration du STR. En revanche, il n'y a pas de réduction significative de la taille d'IDM à l'IRM.

Conclusion : Notre méta-analyse suggère une réduction de la taille d'IDM par le PC. Les données des études publiées ne permettent cependant pas de conclure quant au bénéfice sur la morbi-mortalité.

Mots clés :

- infarctus du myocarde
- cardioprotection
- postconditionnement
- méta-analyse

Jury :

Président : ***Pr Pierre Cosnay (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau)***

Membres : ***Pr Denis Angoulvant (USCI Hôpital Trousseau)***

Dr Theodora Bejan-Angoulvant (Service de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance, Hôpital Bretonneau),

Pr Dominique Babuty (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau),

Pr Pierre Cosnay (Service de Cardiologie, Hôpital Trousseau)

Date de la soutenance : 25 octobre 2013