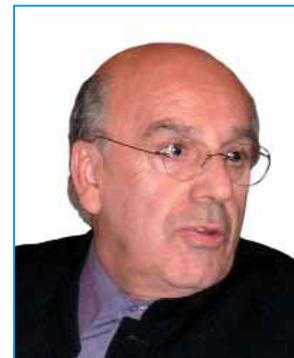


- ➔ Le métabolisme énergétique cardiaque : un paramètre négligé chez le coronarien ?
- ✓ De la clinique du coronarien à l'énergétique cardiaque



L. ROCHETTE
Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie
Cardiovasculaires Expérimentales
Facultés de Médecine et de Pharmacie, DIJON.

Le métabolisme énergétique cardiaque : un paramètre négligé chez le coronarien ?

L'ischémie est associée à une série de phénomènes cellulaires qui vont chronologiquement s'amplifier pour aboutir éventuellement à la nécrose et à la mort du cardiomyocyte. Le seul moyen d'arrêter cette progression délétère est par des approches thérapeutiques de "protéger" la cellule ou d'entreprendre une reperfusion myocardique le plus précocement possible.

Des "sécurités métaboliques" existent au niveau du myocarde qui lui permettent une adaptation rapide à des états différents de l'organisme ; en revanche, si ces sécurités sont dépassées, l'état de crise survient. La crise d'angor s'établit lorsque les besoins en substrats et en oxygène ne sont plus assurés par l'apport sanguin des coronaires. Cette pathologie coronaire, initialement définie comme une pathologie vasculaire, est maintenant considérée comme une crise d'énergie.

L'équilibre entre production d'énergie et demandes (au repos ou à l'effort) est, dans ces conditions, bien souvent à la limite de la rupture. A la lumière des connaissances de plus en plus précises du métabolisme énergétique du myocarde, le mécanisme d'action cellulaire de la trimétazidine devient de plus en plus compréhensible. Il s'agit là, finalement, de l'accentuation par la trimétazidine d'un phénomène d'adaptation endogène ; la cellule hypoxiée amorçant d'elle-même son orientation métabolique.

L'ischémie myocardique reste une cause de mortalité importante dans les pays occidentaux. Son étude doit toujours être envisagée de manière spatiale et temporelle. Elle peut être localisée à une région du myocarde quand elle correspond à la phase évolutive d'un infarctus du myocarde, ou être globale lors d'une sollicitation physiologique (effort, augmentation de l'activité sympathique) ou lors d'une intervention chirurgicale cardiaque avec circulation extracorporelle. L'ischémie est associée à une série de phénomènes cellulaires qui vont chronologiquement s'amplifier pour aboutir éventuellement à la nécrose et à la mort du cardiomyocyte. Le seul moyen d'arrêter cette progression délétère est d'entreprendre une reperfusion myocardique le plus précocement possible.

Plusieurs approches sont envisagées qui dépendent des conditions d'apparition de l'ischémie, de son ampleur, de l'état du patient et de l'environnement clinique. L'objectif est de limiter la progression des dégâts irréversibles. Le développement

et le succès des attitudes cliniques ayant pour but de protéger le myocarde en "survie" ont bénéficié de l'évolution de nos connaissances sur les voies qui caractérisent le métabolisme myocardique du myocarde sain et pathologique en particulier ischémique.

La reperfusion est indispensable à la restauration des fonctions myocardiques ; en revanche, par elle-même, elle peut être concomitante de dysfonctions cellulaires aux répercussions fonctionnelles néfastes (ex. : arythmies, sidération myocardique). Les lésions de reperfusion qui peuvent limiter le bénéfice de la restauration du débit sanguin coronaire correspondent à de nouvelles cibles pharmacologiques et cliniques de la protection myocardique.

Les voies de recherche sur l'étude de l'évolution du métabolisme myocardique ont apporté au cours de ces dernières années des renseignements précieux aux applications cliniques rapides et efficaces.

■ **PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE CORONAIRE : UNE CRISE D'ÉNERGIE**

1. – Les principales altérations métaboliques en situation d'ischémie (fig. 1)

Le métabolisme du myocarde aboutit à la production de substrats à liaisons riches en énergie, indispensables aux processus physiologiques à la base du fonctionnement cardiaque : transports actifs ioniques transmembranaires et contraction cardiaque. Ce fonctionnement harmonieux nécessite la présence d'oxygène et de substrats que la cellule myocardique extrait à partir du sang coronaire [1, 2].

● **Voie d'accès métaboliques** [3-6]

Dans les conditions normales où un flux coronaire adéquat assure un bon approvisionnement en substrats et en oxygène au cœur, les différents combustibles qui sont par ordre préférentiel d'utilisation : **les acides gras (60 %), les lactates (18 %), le glucose (16 %), les acides aminés (3 %) et les corps cétoniques (3 %) entrent en compétition pour l'oxygène.** Il a été clairement démontré que les acides gras estérifiés ou libres ainsi que les triglycérides constituent le substrat préférentiel du muscle cardiaque.

La glycolyse est la transformation métabolique du glucose et du glycogène en pyruvate. La majeure partie du pyruvate subit une décarboxylation oxydative et entre dans le cycle des citrates sous forme d'acétyl CoA, ce qui requiert l'activité de la pyruvate déshydrogénase localisée dans la membrane interne de la mitochondrie. Les voies métaboliques transforment donc glucose et lactate en acétyl CoA qui entre dans le cycle de Krebs. Par des réactions d'oxydo-réductions couplées à la réduction de l'oxygène en eau, l'ADP est converti en ATP par phosphorylation oxydative. **Mais le fonctionnement de la chaîne respiratoire, et par là-même la reconstitution de l'ATP, reste conditionné et limité par la présence obligatoire d'une quantité d'oxygène, elle-même à son tour conditionnée par l'état anatomique et fonctionnel de la vascularisation locale.**

Parmi toutes les enzymes qui participent aux réactions de la glycolyse, **la phosphofructokinase (PFK)** est l'enzyme clé parce qu'elle est très sensible à l'état énergétique des cellules. Les acides gras circulants qui ont pénétré dans la cellule cardiaque constituent la source majeure d'énergie. Sous forme d'acyl CoA, ils passent dans la matrice mitochondriale par l'intermédiaire du système carnitine pour y être segmentés à l'occasion de bêta-oxydations itératives en petites molécules

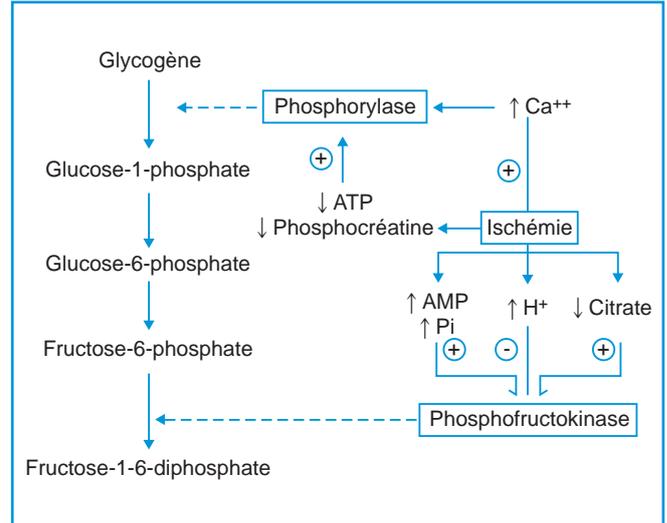


Fig. 1 : Régulation de l'activité de la phosphorylase et de la phosphofructokinase au cours de l'ischémie myocardique.

d'acétate qui, comme l'acétate d'origine glucidique, vient s'intégrer dans le cycle de Krebs. Le myocarde est aussi capable de consommer les corps cétoniques, ainsi que les acides aminés, mais l'importance énergétique de ces apports reste mineure.

Il apparaît donc que des "sécurités métaboliques" existent au niveau du myocarde qui lui permettent une adaptation rapide à des états différents de l'organisme.

2. – Le métabolisme énergétique cardiaque en situation d'ischémie

L'ischémie myocardique, qu'elle soit aiguë ou chronique, est définie comme une privation d'oxygène et de substrats par insuffisance de la perfusion myocardique, par opposition à l'hypoxie où la perfusion myocardique persiste malgré la privation en oxygène. L'oxygène faisant alors défaut, le métabolisme oxydatif et la production aérobie d'ATP chutent. On assiste alors aux blocages du cycle de Krebs. L'augmentation des besoins est alors couverte par une extraction plus poussée de glucose, avec pour contrepartie une vasodilatation, et par un prélèvement sur les réserves glycogéniques.

S'il existe un élément vasculaire sténosant, limitant la circulation sanguine coronaire, la captation des substrats et l'élimination des produits du métabolisme cellulaire deviennent problématiques. L'accumulation de lactate à laquelle s'ajoutent les métabolites finaux de la glycolyse réprime alors la glycolyse au travers de l'activité d'enzyme telle que la phosphofructokinase, l'inactivation de l'enzyme entraînant secondairement un important ralentissement du flux glycolytique.

Le métabolisme énergétique myocardique est un système qui se caractérise par des sécurités métaboliques

L'utilisation des différents substrats par le cœur aboutit à une production d'énergie au prix d'une consommation d'oxygène variable selon le substrat disponible et la voie métabolique mise en jeu. La transformation de l'énergie chimique contenue dans les liaisons du substrat en énergie utilisable par la cellule sous forme d'ATP et de phosphocréatine caractérise un des volets de la biochimie myocardique qui possède alors des "sécurités" métaboliques.

La comparaison des rendements énergétiques indique que la voie métabolique la plus rentable est l'oxydation du glucose, bien que les acides gras (AG) correspondent à une voie prioritaire largement utilisée par le cœur. La voie la moins rentable est la glycolyse anaérobie. Les protons issus de la glycolyse anaérobie sont expulsés grâce à des mouvements ioniques transmembranaires consommateurs d'ATP.

Pour optimiser la production énergétique du cœur, il faut, tant que le cœur continue à recevoir du glucose et de l'oxygène, même en quantité réduite, que ce glucose soit oxydé, à la condition impérative que l'activité de l'enzyme – pyruvate déshydrogénase (PDH) – soit toujours efficace.

L'acidification du milieu intracellulaire et la diminution de la synthèse d'ATP vont augmenter la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui entraîne une fuite de diverses enzymes cytoplasmiques comme la lactate déshydrogénase et la créatine kinase, et compromettent les transports actifs. **Les conséquences immédiates sont la perturbation des phénomènes électriques et la diminution de la contraction myocardique.**

De nombreuses études réalisées *in vivo* ont permis de préciser l'incidence du degré et de la durée de l'ischémie sur l'évolution des teneurs en ATP et de l'autre composé énergétique, la phosphocréatine : PCr au niveau du myocarde ischémique. Ainsi, la chute de la PCr est rapide et importante, alors que le déclin de l'ATP est lent et multiphasique. **La faible concentration cellulaire en ATP et en PCr reflète donc la sévérité de l'ischémie myocardique.**

● *Potassium, sodium et magnésium*

L'ischémie myocardique entraîne une augmentation de la concentration de potassium extracellulaire associée à une accumulation de lactate, de CO₂ et de H⁺. L'existence d'une relation entre arythmies et augmentation de la concentration de potassium extracellulaire a été rapportée. Cette concentration élevée de potassium extracellulaire provoque une dépolarisation des cellules ischémiques. Elle peut également induire une inhibition du courant sodique rapide et déterminer une activité ectopique. Comme nous l'avons précisé précédemment, l'ischémie est suivie d'une réduction des concentrations tissulaires en ATP et phosphocréatine associée à une acidification intracellulaire.

● *Le calcium*

Le gradient de concentration des ions calcium de part et d'autre de la membrane cellulaire est très élevé. Il existe également un

gradient de concentration entre le cytosol et les organites intracellulaires susceptibles de "stocker" du calcium. Le calcium est inégalement distribué à l'intérieur des cellules. Les mouvements du calcium à travers le sarcolemme impliquent des transferts d'ions à travers des canaux sensibles aux différences de potentiel transmembranaire et des transporteurs. De nombreuses situations pathologiques sont associées à des modifications des flux calciques et à une redistribution intracellulaire de l'ion.

Parfois, lorsque la circulation dans une artère préalablement occluse est rétablie, la situation myocardique ne s'améliore pas, elle peut même s'aggraver. Le dysfonctionnement contractile persistant à la reperfusion est appelé **sidération myocardique**, ou "**stunning**". Il traduit la durée depuis le rétablissement du flux sanguin coronaire jusqu'à la réversibilité des atteintes ischémiques.

A l'origine de cette sidération, deux explications sont avancées, faisant intervenir soit le calcium, soit les radicaux libres oxygénés (RLO), les deux événements métaboliques étant reliés aux niveaux des processus énergétiques (**fig. 2**). Les conditions de survenue de cette production radicalaire lors de la phase d'ischémie suivie ou non de reperfusion ont fait l'objet de très nombreux travaux [7-10]. L'ampleur du stress oxydatif radicalaire est lié au substrat utilisé par le myocarde [11].

3. – La crise d'angor, symptôme d'un déficit énergétique

De très nombreuses études se sont intéressées, ces dernières années, à l'ischémie chronique. Sur le plan spatial et temporel, on est conduit à considérer, dans ce cadre, plusieurs circonstances d'installation. Le myocarde peut tout d'abord être le siège d'épisodes itératifs d'ischémies aiguës, ces épisodes pouvant d'ailleurs, dans certaines circonstances, conduire à l'installation de micro-infarctus disséminés (en patch-work). Ne pas oublier également une

► De l'insuffisance coronaire à l'insuffisance cardiaque

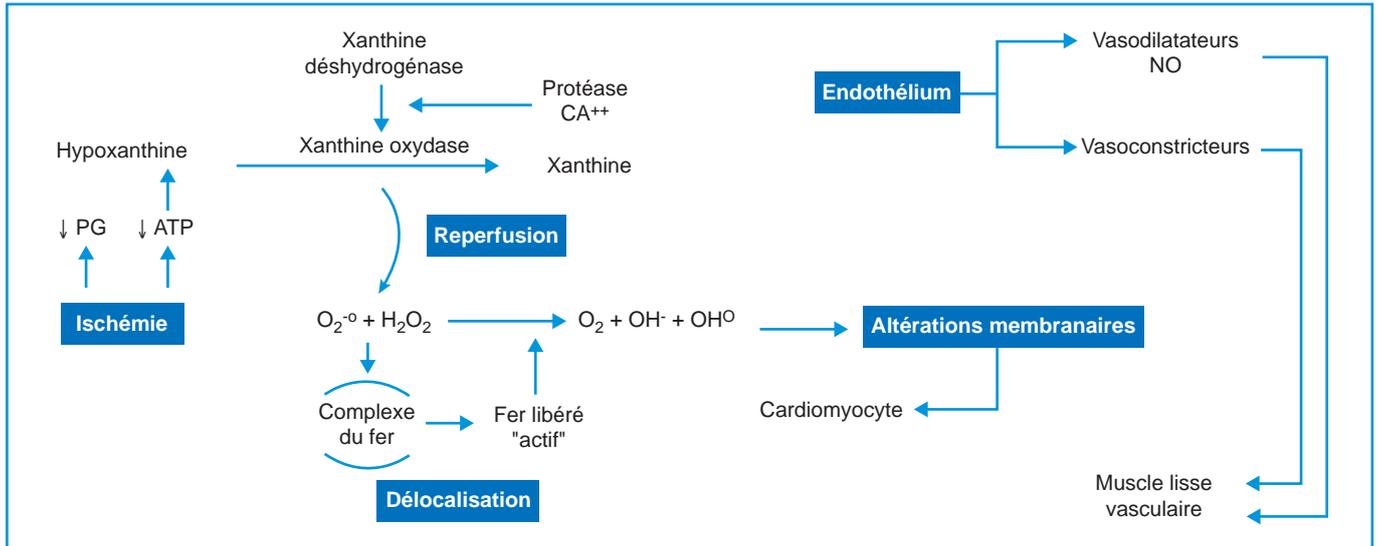


Fig. 2 : Incidences vasculaires de la production des radicaux libres au cours d'un phénomène de reperfusion. Dans certaines circonstances de reperfusion, les radicaux libres formés en excès vont :

- altérer la perméabilité vasculaire par action sur l'endothélium dont les cellules sont très vulnérables aux radicaux libres oxygénés,
- faciliter la formation de microthrombus.

Ces deux événements accélèrent le processus ischémique, ils réduisent les possibilités de revascularisation du tissu ischémié. La migration leucocytaire associée à la séquence ischémie-reperfusion et qui est productrice de radicaux libres peut renforcer le processus ischémique en créant des microthrombus par adhésion des leucocytes à l'endothélium.

situation qui est loin d'être exceptionnelle : celle du myocarde qualifié d'"hibernant", qui correspond à un mauvais fonctionnement survenant de manière prolongée mais partielle du ventricule gauche, suite à une ischémie plus ou moins intense mais réversible.

Les phénomènes que nous venons de rappeler sont exacerbés chez certains patients présentant une pathologie de sensibilisation comme le **diabète**. En effet, les nombreuses études consacrées à l'ischémie et à la protection du myocarde attribuent un mauvais pronostic aux patients diabétiques (connus ou non encore reconnus) et souffrant d'une ischémie myocardique silencieuse. La physiopathologie de l'ischémie silencieuse chez le diabétique peut être consécutive à différentes atteintes vasculaires associant des anomalies du réseau capillaire, une dysfonction endothéliale, un processus inflammatoire et thrombogénique.

Il apparaît donc une évolution de ces processus des souffrances cellulaires qui vont successivement toucher les différentes cellules de l'arbre vasculaire coronaire et le tissu myocardique contractile. Pour des niveaux faibles de sollicitation de "travail" de l'organe, les mécanismes de compensation seront mis en jeu. En revanche, si les mécanismes de régénération des substrats énergétiques sont lents, les incidences fonctionnelles surviendront avec une expression

clinique. Des ischémies modérées mais prolongées, pendant lesquelles une circulation coronaire résiduelle est encore possible, permettent une survie des cellules contractiles mais avec une efficacité faible. Une insuffisance de la fonction "métabolique" des cellules initialement localisée à un territoire va bientôt se manifester par une authentique **insuffisance cardiaque**. La prévalence de l'insuffisance cardiaque est d'ailleurs élevée chez le diabétique souffrant d'une ischémie myocardique.

L'ischémie myocardique est donc essentiellement **un phénomène métabolique énergétique-dépendant**. Le problème fondamental est à l'origine une baisse du débit sanguin (ischémie aiguë ou chronique) et par conséquent de l'apport en oxygène. Il en résulte un déficit en composés phosphatés riches en énergie et des perturbations qui affectent la glycolyse et le pH intracellulaire. Ces anomalies ont un impact négatif sur la contraction myocardique.

L'ischémie est accessible à des approches thérapeutiques fondamentales et validées : augmentation du débit sanguin par revascularisation ou reperfusion, diminution des besoins en oxygène par des approches pharmacologiques (réduction de la fréquence cardiaque par exemple), diminution de la précharge par les dérivés nitrés et augmentation de l'apport sanguin par les dérivés nitrés et les inhibiteurs calciques.

Cependant, aucune de ces procédures ne s'attaque réellement au problème fondamental qui se situe au niveau du métabolisme cellulaire.

Il nous faut donc, à l'heure actuelle et compte tenu de nos connaissances nouvelles, examiner les anomalies métaboliques et nous interroger sur les moyens à utiliser pour les prévenir ou les contrôler. **L'effet anti-ischémique d'un composé comme la trimétazidine est, à cet égard, particulièrement intéressant, puisqu'il repose sur une action métabolique qui a été validée sur le plan expérimental et clinique.**

4. – Impact à long terme du déficit myocardique en énergie (fig. 3)

Les altérations précoces et réversibles sont caractérisées par un ralentissement (voire un arrêt total) du métabolisme oxydatif qui entraîne une diminution marquée de la production mitochondriale d'ATP. Malgré l'activation de la glycolyse, la production d'ATP ne compense que partiellement le déficit énergétique et ne permet pas de couvrir les besoins du myocarde. La phase tardive des altérations liées à l'ischémie se caractérise par l'apparition de lésions irréversibles.

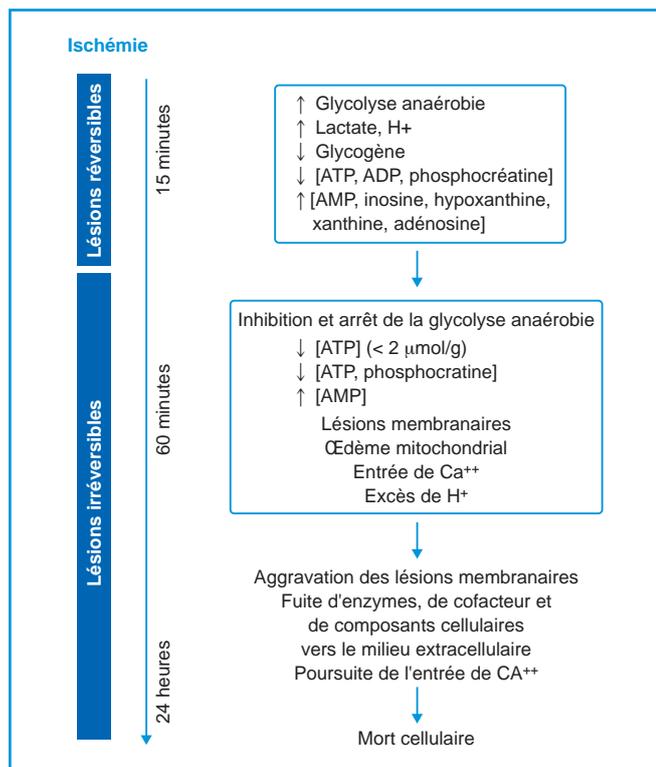


Fig. 3 : Evolution des caractéristiques biochimiques des cellules myocardiques soumises à une ischémie prolongée.

La principale complication de l'infarctus du myocarde est la perte irréversible de la masse myocardique contractile. **Les cellules cardiaques ne pouvant se régénérer, le tissu infarcté n'est plus en mesure de se contracter et la fonction globale du cœur peut être sévèrement et irréversiblement altérée.** Cette situation peut alors mener à la défaillance cardiaque. A l'heure actuelle, comme nous l'avons précisé préalablement, le moyen le plus couramment utilisé permettant de limiter les conséquences d'une situation de sténose ou d'occlusion coronaire et de restaurer durablement la fonction contractile cardiaque consiste à revasculariser le plus rapidement possible le territoire ischémié et dans des conditions métaboliques les plus efficaces. Pour être efficace, la reperfusion doit intervenir précocement, c'est-à-dire à un stade où les altérations cellulaires induites par l'ischémie sont encore réversibles. Cependant, indépendamment des caractères de réversibilité et d'irréversibilité de la lésion ischémique, la reperfusion n'est pas toujours salvatrice [12-14].

Dans certains cas, l'œdème cellulaire est tel que le diamètre des vaisseaux capillaires de la zone ischémique est considérablement réduit, ce qui peut être à l'origine du phénomène de non-reperfusion ("no reflow"). Même si la restauration du flux sanguin est mise en place de manière très précoce, la reperfusion du myocarde ischémique peut paradoxalement conduire au développement d'altérations structurales et fonctionnelles regroupées sous le terme de "syndrome de reperfusion" que nous avons déjà évoqué.

Et cela de manière d'autant plus intense que le métabolisme myocardique se trouve dans des conditions limites et que les "sécurités" métaboliques endogènes ont déjà été amplement sollicitées. **Le renforcement "exogène" de ces voies métaboliques énergétiques par des composés pharmacologiques présente alors un intérêt majeur car il conduira à sauver du myocarde qui, sans cette sauvegarde, évoluerait vers des atteintes irréversibles.**

■ CONCEPT METABOLIQUE : INTERET D'UN TRAITEMENT AGISSANT SUR LE METABOLISME ENERGETIQUE CARDIAQUE

1. – Traiter les conséquences immédiates de la crise d'énergie qu'est l'ischémie : les crises d'angor

La crise d'angor survient lorsque les besoins en substrats et en oxygène ne sont plus assurés par l'apport sanguin des coronaires. Cette pathologie coronaire, initialement définie comme une pathologie vasculaire, est maintenant considérée comme

► De l'insuffisance coronaire à l'insuffisance cardiaque

Orientations métaboliques induites par la trimétazidine en vue d'une protection myocardique

A la lumière des connaissances de plus en plus précises du métabolisme énergétique du myocarde, le mécanisme d'action cellulaire de la trimétazidine devient de plus en plus compréhensible : globalement, au moment où les apports cellulaires en oxygène sont réduits, la trimétazidine améliore la production mitochondriale d'ATP en favorisant la mise en jeu de la voie métabolique à meilleur rendement énergétique, celle de l'oxydation du glucose, au détriment de l'oxydation des acides gras. Cette production d'ATP améliorée permet d'assurer dans l'urgence les fonctions vitales de la cellule et retarde la survenue d'un seuil d'atteintes cellulaires irréversibles.

Dans une situation ischémique, la trimétazidine favorise ainsi le maintien de la production d'ATP à un niveau suffisant pour assurer les fonctions cellulaires vitales (homéostasie, contractilité), retardant ainsi la survenue d'un seuil où la survie de la cellule myocardique est compromise. Cet effet résulte d'une orientation métabolique favorisant la voie oxydative du glucose et diminuant parallèlement l'oxydation des acides gras dont le rendement énergétique par molécule d'oxygène utilisée est moindre.

Il s'agit là, finalement, de l'accentuation par la trimétazidine d'un phénomène d'adaptation endogène, la cellule hypoxiée amorçant d'elle-même son orientation métabolique. Sur le plan des fonctions membranaires, on peut admettre que la trimétazidine favorise l'utilisation du glucose comme substrat énergétique en induisant la translocation des transporteurs de glucose de leurs sites intracytoplasmiques vers la membrane cytosolique et en augmentant la glycolyse.

une crise d'énergie [15]. L'ischémie maximale et la plus sévère est située au centre de la zone myocardique la plus menacée. Il existe une gradation anatomique et fonctionnelle de la résistance cellulaire à l'ischémie, l'effet de certains composés pharmacologiques ont pour objectif de renforcer cette résistance à l'ischémie ; mais compte tenu des composantes spatiales et temporelles de l'installation et du développement de l'ischémie, tout se passe comme si cette situation de **crise énergétique** devait être prise en charge **dans l'urgence**. Il faut sauver du myocarde et aussi dans la suite lui permettre de retrouver rapidement ses propres sécurités endogènes métaboliques. L'objectif des traitements médicamenteux de l'infarctus est de gagner du temps jusqu'au rétablissement d'une circulation normale, en augmentant la résistance à l'ischémie pour qu'elle n'évolue pas vers la nécrose. L'aspirine, les fibrinolytiques et certaines molécules interférant avec le métabolisme myocardique ont prouvé leur efficacité dans la protection du myocarde au cours d'un infarctus [16, 17].

On comprend dès lors l'intérêt, en situation d'ischémie cardiaque, d'enrayer le phénomène de déficience énergétique et de favoriser la voie de l'oxydation du glucose, aux dépens de la bêta-oxydation des acides gras, et cela dans le but d'améliorer le rendement énergétique de la cellule cardiaque.

C'est précisément le mode d'action de la trimétazidine [18-20]. La trimétazidine favorise l'utilisation du glucose aux dépens des acides gras, moins rentables en ATP et plus coûteux en oxygène. Cela signifie que l'activité de la PDH est maintenue malgré l'ischémie. Cette nouvelle orientation métabolique est la clé de l'efficacité anti-angoreuse de la trimétazidine. L'intérêt de ce mode d'action métabolique dans le traitement de l'angor a été confirmé à de nombreuses reprises dans les études cliniques.

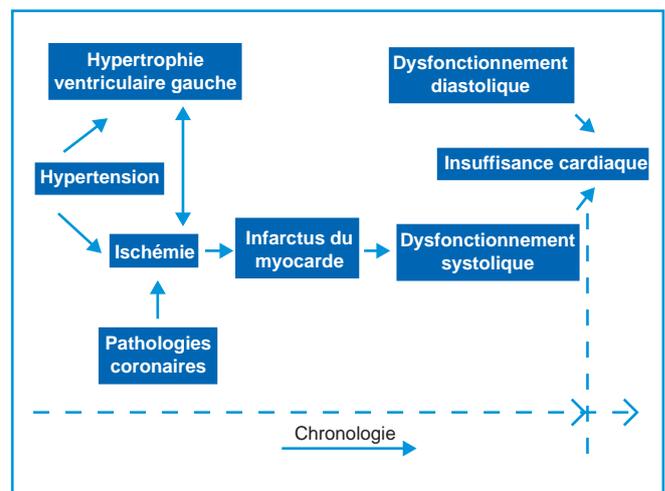


Fig. 4 : Etiologie de l'insuffisance cardiaque.

2. – Limiter les conséquences à long terme du déficit cardiaque en énergie : l'insuffisance cardiaque (fig. 4)

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie sévère et un problème majeur de Santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter en Europe et aux Etats-Unis. Cette augmentation résulte d'une part du vieillissement de la population et d'autre part de la meilleure prise en charge des maladies cardiovasculaires qui sont à l'origine : infarctus du myocarde et hypertension.

L'IC est définie comme étant l'incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels de l'ensemble des tissus de l'organisme dans des conditions physiologiques. A l'état chronique, la maladie est caractérisée par une dysfonction ventriculaire gauche, une réduction de la tolérance à l'effort, une altération de la qualité de vie et une réduction de l'espérance de vie.

Les deux principaux facteurs de risque susceptibles d'évoluer vers le développement d'une IC sont l'hypertension qui induit une stimulation excessive et prolongée du travail cardiaque et l'insuffisance coronarienne qui conduit à une perte musculaire cardiaque. L'insuffisance coronarienne associée à l'athérosclérose est à l'origine de l'ischémie et de l'infarctus du myocarde, cette chaîne étant reconnue comme la principale cause aboutissant à l'IC. La première étape significative du développement de l'IC est constituée par une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), d'origine hypertensive ou coronarienne.

Là encore apparaît de manière évidente le rôle majeur de l'adaptation du métabolisme énergétique myocardique à cet état nouveau. **L'équilibre entre production d'énergie et demandes (au repos ou à l'effort) est, dans ces conditions, bien souvent à la limite de la rupture [21-25].**

■ CONCLUSION

Différents événements cellulaires caractérisent l'ischémie aiguë ou chronique du myocarde, événements qui sont sous-tendus par la mise en jeu plus ou moins rapide des voies métaboliques. Des "sécurités métaboliques" existent au niveau du myocarde qui lui permettent une adaptation rapide à des états différents de l'organisme; en revanche, si ces sécurités sont dépassées, l'état de crise survient. La crise d'angor s'établit lorsque les besoins en substrats et en oxygène ne sont plus assurés par l'apport sanguin des coronaires. Cette pathologie coronaire, initialement définie comme une pathologie vasculaire, est maintenant considérée comme une **crise d'énergie**. L'équilibre entre production d'énergie et demandes (au repos ou à l'effort) est, dans ces conditions, bien souvent à la limite de **la rupture**. Le renforcement "exogène" de ces voies métaboliques énergétiques par des composés pharmacologiques présente alors un intérêt majeur car il conduira à **sauver du myocarde** qui, sans cette sauvegarde, évoluerait vers des atteintes **irréversibles**. Compte tenu des composantes spatiales et temporelles de l'installation et du développement de l'ischémie, tout se passe comme si cette situation de **crise énergétique** devait être prise en charge dans **l'urgence**. Il faut "prendre en charge rapidement cette situation" et aussi dans la suite lui permettre de retrouver rapidement ses propres sécurités endogènes métaboliques. **A la lumière des connaissances de plus en plus précises du métabolisme énergétique du myocarde, le mécanisme d'action cellulaire de la trimétazidine devient de plus en plus compréhensible. Il s'agit là, finalement, de l'accentuation par la trimétazidine d'un phénomène d'adaptation endogène, la cellule hypoxiée amorçant d'elle-même son orientation métabolique.** ■

Bibliographie

1. OPIE LH. Cardiac metabolism-emergence, decline, and resurgence. Part I. *Cardiovasc Res*, 1992; 26: 721-33.
2. OPIE LH. Cardiac metabolism-emergence, decline, and resurgence. Part II. *Cardiovasc Res*, 1992; 26: 817-30.
3. CAVE AC, INGWALL JS, FRIEDRICH J *et al*. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. *Circulation*, 2000; 101: 2090-6.
4. KING LM, OPIE LH. Glucose and glycogen utilisation in myocardial ischemia-changes in metabolism and consequences for the myocyte. *Mol Cell Biochem*, 1998; 180: 3-26.
5. LOPASCHUK GD, STANLEY WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 1997; 95: 313-5.
6. OPIE LH. Myocardial ischemia-metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990; Suppl. 4: 777-90.
7. CLERMONT G, VERGELY C, JAZAYERI S *et al*. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2002; 96: 80-7.
8. LECOUR S, ROCHETTE L, OPIE L. Free radicals trigger TNF alpha-induced cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 2005; 65: 239-43.
9. OUDOT A, MARTIN C, BUSSEUIL D, VERGELY C, DEMAISON L, ROCHETTE L. NADPH oxidases are in part responsible for increased cardiovascular superoxide production during aging. *Free Radic Biol Med*, 2006; 40: 2214-22.
10. VERGELY C, MAUPOIL V, CLERMONT G, BRIL A, ROCHETTE L. Identification and quantification of free radicals during myocardial ischemia and reperfusion using electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Arch Biochem Biophys*, 2003; 420: 209-16.
11. GAMBERT S, VERGELY C, FILOMENKO R *et al*. Adverse effects of free fatty acid associated with increased oxidative stress in postischemic isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem*, 2006; 283: 147-52.
12. HEARSE DJ, BOLLI R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res*, 1992; 26: 101-8.
13. HEARSE DJ, MAXWELL L, SALDANHA C, GAVIN JB. The myocardial vasculature during ischemia and reperfusion: a target for injury and protection. *J Mol Cell Cardiol*, 1993; 25: 759-800.
14. MOENS AL, CHAEYS MJ, TIMMERMANS JP, VRINTS CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*, 2005; 100: 179-90.
15. TAHA M, LOPASCHUK GD. Alterations in energy metabolism in cardiomyopathies. *Ann Med*, 2007; 39: 594-607.
16. OPIE LH, SACK MN. Metabolic plasticity and the promotion of cardiac protection in ischemia and ischemic preconditioning. *J Moll Cell Cardiol*, 2002; 34: 1077-89.
17. PARANG P, SINGH B, ARORA R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2005; 10: 217-23.
18. BANACH M, RYSZ J, GOCH A *et al*. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008; 6: 282-91.
19. BERTOMEU-GONZALEZ V, BOUZAS-MOSQUERA A, KASKI JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 19J-24J.
20. TUUNANEN H, ENGBLOM E, NAUM A *et al*. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1250-8.
21. MURRAY AJ, EDWARDS LM, CLARKE K. Mitochondria and heart failure. *Curr Opin Clin Nutri Metab Care*, 2007; 10: 704-11.
22. OPIE LH. The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovasc J S Afr*, 2002; 13: 171-8.
23. STANLEY WC, RECCHIA FA, LOPASCHUK GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*, 2005; 85: 1093-129.
24. STANLEY WC, SABBAB HN. Metabolic therapy for ischemic heart disease: the rationale for inhibition of fatty acid oxidation. *Heart Fail Rev*, 2005; 10: 275-9.
25. TEN HOVE M, CHAN S, LYGATE S *et al*. Mechanisms of creatine depletion in chronically failing rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2005; 38: 309-13.