

► De l'insuffisance coronaire à l'insuffisance cardiaque

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

➡ **De la clinique du coronarien à l'énergétique cardiaque**



De la clinique du coronarien à l'énergétique cardiaque

P. COSTE¹, E. GERBAUD¹, P. DOS SANTOS^{1,2}

¹Unité de Soins Intensifs Cardiologiques
et Plateau de Cardiologie Interventionnelle (PCI)
Hôpital Cardiologique — Université de Bordeaux 2, PESSAC.

²INSERM U 828

La maladie coronaire est la cause principale de l'insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche. L'ischémie est un processus qui aboutit à une crise énergétique pour le cardiomyocyte, similaire à celle que subit le myocarde de l'insuffisant cardiaque.

La prise en charge thérapeutique repose sur la revascularisation myocardique et la prévention secondaire de l'athéromatose. Cependant, la plupart des patients méritent un traitement complémentaire par des agents qui réduisent la demande métabolique, comme les agents bêtabloquants et des vasodilatateurs coronariens.

La trimétazidine, par son action intrinsèque sur le métabolisme myocardique, apparaît comme un outil particulièrement utile pour améliorer la qualité de vie et la fonction cardiaque chez des malades atteints de myocardiopathie ischémique.

L'athéromatose est la cause la plus fréquente de la maladie coronaire et de sa conséquence fonctionnelle, l'ischémie myocardique. Il existe un continuum entre l'ischémie à l'échelon cellulaire et le dysfonctionnement du myocarde qui conduit à long terme vers l'insuffisance cardiaque, avec ou sans altération de la contraction. Aussi, la prise en charge de la maladie coronaire stable est aujourd'hui bien codifiée grâce aux recommandations de la médecine fondée sur les preuves [1]. Elle repose d'abord sur des mesures d'éducation thérapeutique pour prévenir l'évolution et les complications de l'athérome coronaire, et sur toutes les approches thérapeutiques qui améliorent la qualité de vie en repoussant le seuil de survenue de l'angor.

L'ischémie de la cellule myocardique est le plus souvent liée à la réduction des apports énergétiques face à une augmentation des besoins métaboliques. La réduction du débit sanguin dépend de la microcirculation coronaire qui ne peut plus adapter la perfusion, soit à cause d'un frein hydraulique par sténose des vaisseaux épicardiques, soit à cause d'une baisse

des capacités de vasodilatation des petites artérioles. La fonction contractile du cardiomyocyte est soutenue par l'hydrolyse de l'ATP, qui provient du métabolisme des hydrates de carbone et des acides gras libres. C'est l'oxydation de ces acides gras libres qui est la source principale d'énergie pour le myocarde, mais il faut remarquer qu'elle nécessite plus de molécules d'oxygène que le glucose pour produire le même équivalent énergétique. En situation d'ischémie, les produits de la glycolyse anaérobie, lactates et protons, vont s'accumuler, ce qui cause de sérieux problèmes car l'énergie requise pour leur catabolisme est gaspillée au détriment de la contraction myocardique.

■ QUEL EST L'INTERET D'UN TRAITEMENT QUI AGIT SUR LE METABOLISME CARDIAQUE ?

Face à la crise de l'énergie, une réduction supplémentaire de la consommation myocardique, par des bêtabloquants par exemple, risque de pénaliser encore plus la puissance méca-

► De l'insuffisance coronaire à l'insuffisance cardiaque

nique délivrée par le myocarde. Il semble donc séduisant d'améliorer le rendement énergétique du cardiomyocyte :

- pour améliorer les symptômes de l'angine de poitrine en rendant plus tolérable l'ischémie myocardique,
- pour préserver la fonction cardiaque, surtout dans des situations où les apports sont extrêmement limités et la demande métabolique déjà réduite au strict minimum.

Un modèle clinique simple permet de mieux comprendre cette situation : celui de l'occlusion coronaire chronique non accessible à la revascularisation, avec un réseau de collatérales insuffisamment développé pour adapter le débit myocardique en cas d'accélération de la fréquence cardiaque ou d'élévation de la pression artérielle. De façon plus générale, les coronariens stables qui ont des indices de perfusion collatérale moins élevés présentent un risque plus important de subir un infarctus mortel, et ils conservent aussi un handicap fonctionnel plus prononcé [2].

L'approche directe sur le métabolisme du myocyte est ici incontournable pour la prise en charge de ces malades, surtout s'ils ont déjà une insuffisance cardiaque. La place de la trimétazidine paraît logique puisque l'on sait qu'elle modifie le substrat énergétique du myocarde dans des modèles expérimentaux [3]. Elle diminue l'intensité de l'acidose pendant l'ischémie et elle préserve par là-même la fonction mitochondriale, et elle augmente donc la résistance du myocyte à l'ischémie et au stress hypoxique [4].

■ LA TRIMETAZIDINE EST-ELLE UN TRAITEMENT EFFICACE DANS L'ANGOR ?

De la cellule à l'Homme, il y a un grand pas qu'il faut franchir avec quelques réserves. Dans l'angor stable, les registres européens montrent que plus de 50 % des patients traités par revascularisation myocardique conservent des indications à au moins une molécule anti-angineuse [5]. En monothérapie, les bêtabloquants demeurent les médicaments de premier choix, en raison de leur efficacité sur les symptômes et la mortalité [1]. Néanmoins, une ancienne étude comparative a démontré qu'il existait une non infériorité de la trimétazidine par rapport au propranolol [6]. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, avec test ergométrique à 3 mois, la trimétazidine a fait jeu égal avec le bêtabloquant en termes de symptômes et d'ischémie à l'ECG. Il faut souligner que ce bénéfice n'était pas corrélé à la réduction de la demande myocardique, exprimée par le produit fréquence cardiaque $\times$ pression artérielle, un résultat qui plaide en faveur d'une action directe sur le métabolisme cellulaire.

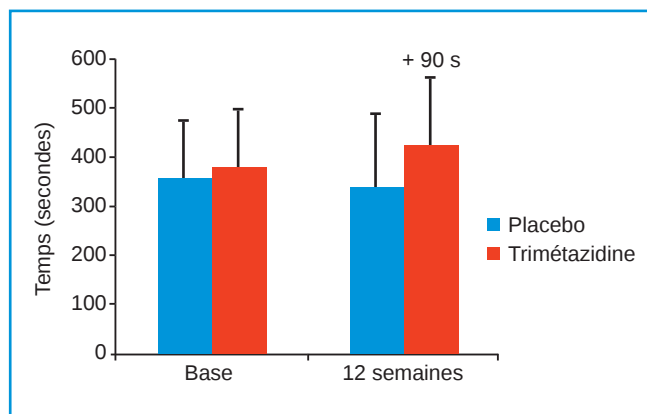


Fig. 1 : Délai d'apparition d'un sous-décalage > 1 mm du segment ST lors du test d'effort dans l'étude TRIMPOL II. La trimétazidine associée au bêtabloquant augmente ce temps lors de l'épreuve à 12 semaines ($p < 0,01$).

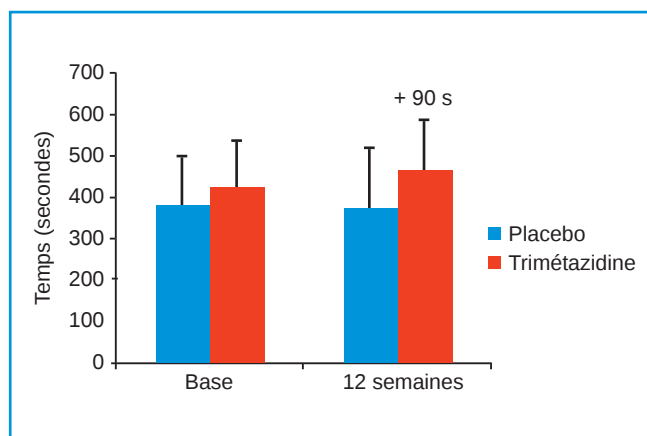


Fig. 2 : Délai d'apparition de l'angor lors du test d'effort dans l'étude TRIMPOL II. La trimétazidine améliore le seuil ischémique après 12 semaines lorsqu'elle est associée au bêtabloquant ($p < 0,01$).

L'étude clinique TRIMPOL II a renforcé la place de cette molécule en la proposant en association au métoprolol à la dose de 100 mg/j [7]. Le protocole a inclus plus de 400 patients, avec une répartition aléatoire en double aveugle contre placebo. La trimétazidine (60 mg/j) a permis d'améliorer significativement les signes cliniques, mais surtout les paramètres objectifs de l'épreuve d'effort mesurés à 4, puis à 12 semaines chez des sujets coronariens avec un angor stable (**fig. 1 et 2**). On remarquera qu'un sous-groupe de cette population avait déjà bénéficié d'une revascularisation cardiaque par angioplastie ou pontage aorto-coronarien. Pour ces malades, la trimétazidine a amélioré le seuil ischémique à l'effort en moyenne de plus d'une minute ($p < 0,01$) et elle a permis de diminuer le nombre d'épisodes angineux et de réduire la consommation de trinitrine orale.

Ces résultats, comme ceux d'autres études revus dans une analyse récente [8], amènent à recommander la trimétazidine aux coronariens comme un traitement de deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres anti-angineux, en particulier les inhibiteurs calciques. La tolérance clinique de la trimétazidine est globalement excellente, sans effet secondaire, ni accoutumance à long terme. Enfin, les sujets diabétiques pourraient en tirer un plus grand bénéfice puisque la trimétazidine facilite le métabolisme myocardique des glucides qui est déjà perturbé en état de normoxie [3]. Cependant, aucune étude clinique de grande envergure n'a validé cette hypothèse de travail chez l'Homme.

■ LE CORONARIEN ISCHEMIQUE : UN INSUFFISANT CARDIAQUE EN PUISSANCE

La myocardiopathie ischémique est aujourd'hui la cause la plus fréquente des dysfonctions systoliques du ventricule gauche. Certains patients, notamment les diabétiques, ont une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne qui induit des ischémies répétées entraînant à long terme une altération de la fonction cardiaque. Les dysfonctions systoliques sont habituellement les plus remarquées, mais il ne faut pas négliger les troubles du remplissage ventriculaire gauche, car la relaxation, processus actif, est très gourmande en énergie.

Le bénéfice thérapeutique de la trimétazidine chez l'Homme dans les dysfonctions ventriculaires a été suggéré dès 1990, dans une étude randomisée chez des patients avec insuffisance cardiaque avancée [9]. A 6 mois, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a augmenté en moyenne de 9 % dans le groupe avec traitement actif, contre une diminution de 15 % dans le groupe avec placebo. D'autres travaux appliqués à la myocardiopathie ischémique ont conclu aux mêmes résultats ; lors de l'échocardiographie sous dobutamine à faible dose ($< 20 \mu\text{g/kg/min}$), on améliore sous trimétazidine les paramètres de la contraction régionale sans modifier les critères de charge myocardique, notamment la fréquence cardiaque et la pression artérielle [10]. Cette approche pourrait préserver une réserve contractile en situation d'hibernation, alors que la perfusion et les apports énergétiques sont diminués de façon chronique.

Le concept a été validé récemment avec l'étude du métabolisme des acides gras libres et celui de la perfusion myocardique grâce à la technique des traceurs émetteurs de positons, couplée à l'échocardiographie [11]. Les 19 patients, d'âge moyen 59 ans, avaient une myocardiopathie dilatée sans lésion

► La physiopathologie de la maladie coronaire est basée sur une crise de l'énergie pour le myocyte cardiaque.

► L'effet métabolique de la trimétazidine qui favorise l'utilisation des glucides comme substrat pour produire l'énergie à l'échelon cellulaire a été confirmé chez l'Homme.

coronaire. Ils ont été traités pendant 3 mois soit par trimétazidine 35 mg 2 fois par jour, soit par placebo. La FEVG s'est améliorée uniquement dans le groupe trimétazidine, en moyenne de 15 % ($p = 0,03$). La perfusion cardiaque est restée inchangée quel que soit le groupe traité. Au plan métabolique, l'extraction myocardique des acides gras libres n'a pas varié dans les deux groupes, en revanche, la constante de temps de la β -oxydation des acides a diminué sous trimétazidine d'environ 10 % en valeur relative ($p = 0,034$). Les auteurs proposent une oxydation préférentielle pour le glucose, telle qu'elle avait été démontrée sur des cœurs isolés [3]. Cette étude converge avec les données expérimentales qui suggèrent une plus grande occupation des récepteurs adrénergiques β_1 . Chez le rat, la trimétazidine tend à diminuer l'internalisation des récepteurs adrénergiques, effet qui serait secondaire à la modification du renouvellement des phospholipides membranaires [12].

■ BENEFICES THERAPEUTIQUES DE LA TRIMETAZIDINE AU-DELA DES SYMPTOMES, CHEZ LE CORONARIEN AVEC DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

L'évaluation des traitements dans l'insuffisance cardiaque se fait sur des critères de jugement "durs" comme celui de la mortalité. Cependant, des critères de jugement intermédiaires, la FEVG, le stade subjectif NYHA (New York Heart Association) ou une estimation plus objective par mesure du pic de VO_2 , sont aussi capables de prédire la survie et la qualité de vie des patients, ainsi que l'incidence des nouvelles hospitalisations.

Plusieurs études ont employé la FEVG avec des résultats concordants [9, 11-14]. La trimétazidine 20 mg administrée 3 fois par jour, en comparaison avec le placebo, améliore au bout de 6 mois la FEVG et les symptômes de sujets âgés (moyenne d'âge 79 ± 3 mois) [13]. Un autre travail, contrôlé contre placebo, portant sur 55 patients avec insuffisance cardiaque en majorité au stade 3 de la NYHA, confirme les mêmes résultats, avec une diminution du volume télé-systolique du VG et une augmentation de la FEVG sous traitement (en moyenne +4 %, $p = 0,02$) [14]. On note néanmoins que les

► De l'insuffisance coronaire à l'insuffisance cardiaque

effectifs de ces séries sont relativement faibles, et surtout que la répartition des traitements n'a pas toujours respecté le principe du double aveugle.

Un travail plus récent, randomisé contre placebo et cette fois en aveugle a confronté de façon élégante les variations de la FEVG avec des paramètres métaboliques en utilisant la technique de spectroscopie du phosphore 31, par résonance magnétique nucléaire. Le rapport phosphocréatine/adénosine triphosphate (PCr/ATP) est habituellement abaissé dans le myocarde de l'insuffisant cardiaque. La trimétazidine a augmenté ce rapport en moyenne de 33 % en comparaison avec le groupe placebo, mais la réponse n'est pas homogène dans la population, et il n'y a pas corrélation entre la FEVG et le rapport PCr/ATP ($r = 0,13$; NS) [15].

■ ACTION DE LA TRIMETAZIDINE SUR LES BIOMARQUEURS CARDIAQUES

Dans certaines études, il n'y a pas d'amélioration significative des paramètres échographiques, notamment de la FEVG, mais on note en revanche une baisse significative des marqueurs du stress pariétal ventriculaire en diastole tel que le peptide natriurétique de type B (BNP). Il passe de 252 ± 44 à 135 ± 22 pg/mL après 6 mois de traitement par trimétazidine ($p < 0,001$) [16]. Une fois encore, cette évolution est associée à une amélioration des symptômes et des capacités physiques puisque le test de marche pendant 6 minutes augmente en moyenne de 355 à 417 mètres ($p < 0,01$).

Curieusement, un travail chez des malades en insuffisance cardiaque ischémique a noté une influence possible de la trimétazidine sur un marqueur aspécifique de l'inflammation : la C reactive protein (CRP) [17]. L'évolution favorable de la FEVG sur 18 mois est exposée en parallèle sur la **figure 3** ; et cette action anti-inflammatoire soulève donc l'hypothèse d'une influence plus large de la molécule sur d'autres voies métaboliques, comme dans le travail de Tuunanen qui avait trouvé une augmentation nette du HDL-cholestérol et de la sensibilité à l'insuline [11].

Bien sûr, toute généralisation de ces données reste critiquable, puisque les groupes traités avaient souvent des effectifs inférieurs à 100 patients. Cependant, la bonne tolérance de cette molécule la rend utilisable sans risque dans la plupart des cas. Enfin, les bénéfices sur la fraction d'éjection ventriculaire, la qualité de vie et la tolérance à l'effort concernent les myocardiopathies dilatées, quelle qu'en soit l'étiologie. La trimétazi-

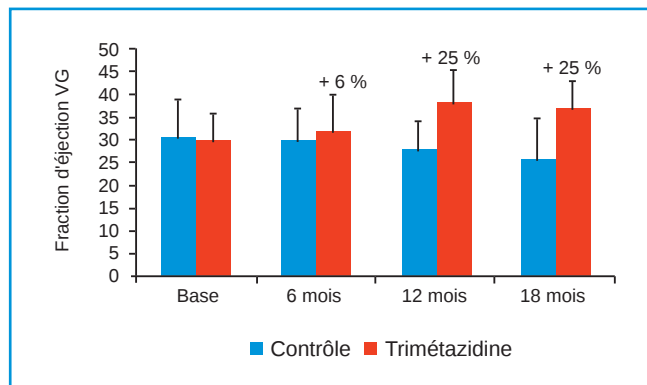


Fig. 3 : La fraction d'éjection du ventricule gauche augmente à 18 mois en comparaison avec un placebo chez des patients avec myocardiopathie ischémique. Parallèlement, les taux de CRP s'élèvent dans le groupe placebo alors qu'ils restent stables dans le groupe trimétazidine. D'après [17].

dine pourrait donc rompre partiellement le cercle vicieux du métabolisme myocardique dans l'insuffisance cardiaque, puisque les études de spectroscopie IRM ont validé la crise énergétique au niveau du cardiomyocyte [18].

■ CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La trimétazidine s'affiche comme une molécule anti-ischémique pure, sans effet hémodynamique, capable de limiter la crise énergétique du cardiomyocyte. Elle est légitime chez les patients qui souffrent de myocardiopathie dilatée, en rapport avec une amputation de la réserve de perfusion coronaire ou avec une demande métabolique disproportionnée par élévation de la contrainte pariétale. Son principal intérêt est d'améliorer les symptômes fonctionnels et la tolérance à l'ischémie, mais, en l'absence de preuve d'efficacité sur la morbi-mortalité du coronarien, elle demeure une molécule de deuxième intention. Dans l'insuffisance cardiaque, elle pourrait s'ajouter à la panoplie déjà importante des médicaments qui améliorent le pronostic, notamment la classe des bêtabloquants. Ces notions reposent sur les études récentes qui ont confirmé chez l'Homme les bases expérimentales de son mode d'action sur le métabolisme myocardique.

Dans un futur proche, l'association aux inhibiteurs de canaux If, en particulier l'ivabradine, pourrait s'imposer comme une alternative séduisante dans la prise en charge de l'angor stable. En effet, le couple bêtabloquant-ivabradine s'est révélé bénéfique sur les symptômes et la durée de l'effort [19]. L'avenir nous dira si la triple association bêtabloquant-ivabradine-trimétazidine présente un intérêt dans la prise en charge de la myocardiopathie ischémique avec ou sans insuffisance cardiaque.

Bibliographie

1. FOX K, ALONSO GARCIA MA, ARDISSINO D, BUSZMAN P, CAMICI PG, CREA F *et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1341-81.
2. BILLINGER M, KLOOS P, EBERLI F, WINDECKER S *et al.* Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1545-50.
3. KANTOR PF, LUCIEN A, KOZAK R, LOPASCHUK GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*, 2000; 86: 580-8.
4. ARGAUD L, GOMEZ L, GATEAU-ROESCH O, COUTURE-LEPETIT E, LOUFOUTAT J *et al.* Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2005; 39: 893-9.
5. DALY CA, CLEMENS F, LOPEZ-SENDON JL, TAVAZZI L, BOERSMA E, DANCHIN N *et al.* for the Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularisation strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1011-22.
6. DETRY JM, SELLIER P, PENNAFORTE S, COKKINOS D, DARGIE H, MATHES P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Pharmacol*, 1994; 37: 279-88.
7. SZWEDH, SADOWSKI Z, ELIKOWSKI W, KORONKIEWICZ A *et al.* Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J*, 2001; 22: 2267-74.
8. BERTOMEU-GONZALEZ V, BOUZAS-MOSQUERA A, KASKI JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006; 98 [suppl.]: 19J-24J.
9. BROTTIER L, BARAT JL, COMBE C, BOUSSENS B, BONNET J, BRICAUD H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1990; 11: 207-12.
10. BELARDINELLI R, PURCARO A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2001; 22: 2064-70.
11. TUUNANEN H, ENGBLOM E, NAUM A, NAGREN K, SCHEININ M, HESSE B *et al.* Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1250-8.
12. TABBI-ANNENI I, HELIES-TOUSSAINT C, MORIN D, BESCOND-JACQUET A, LUCIEN A, GRYNBERG A. Prevention of heart failure in rats by trimetazidine treatment: a consequence of accelerated phospholipid turnover? *J Pharmacol Experiment Therapeutics*, 2003; 304: 1003-9.
13. VITALE C, WAJNGATENA M, SPOSATO A, GEBARAA O. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1814-21.
14. FRAGASSO G, PALLOSHI A, PUCCETTI P, SILIPIGNI C *et al.* A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 992-8.
15. FRAGASSO G, PERSEGHIN G, DE COBELLI F, ESPOSITO A, PALLOSHI A *et al.* Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2007; 27: 942-8.
16. DI NAPOLI P, DI GIOVANNI P, ASSUNTA GAETA M, D'APOLITO G *et al.* Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2007; 154: 602e1-602e5.
17. DI NAPOLI P, TACCARDI AA, BARSOTTI A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005; 91: 161-5.
18. ASHRAFIAN H, FRENNEAUX MP, OPIE LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*, 2007; 116: 434-48.
19. TARDIF JC, PONIKOWSKI P, KAHAN T for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 540-8.