



**HAL**  
open science

## Effets cardiaques de la trimetazidine : revue de la littérature

Hélène Beaumont

► **To cite this version:**

Hélène Beaumont. Effets cardiaques de la trimetazidine : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631573

**HAL Id: dumas-00631573**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631573>**

Submitted on 12 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2009

*Effets cardiaques de la trimetazidine*

*Revue de la littérature*

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Hélène BEAUMONT

Née le 26 janvier 1977 à Mayenne

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le 10 avril 2009 à 18h30

Devant le jury composé de :

Président du Jury : Mr le Professeur Jean-Philippe BAGUET

Et les membres : Mr le Professeur Patrick LEVY

Mr le Professeur associé Patrick IMBERT

Mr le Docteur Quadiri TIMOUR, directeur de thèse

Mme le Docteur Anne JACQUET-BESCOND

**Université Joseph Fourier**  
**Faculté de Médecine de Grenoble**  
 Domaine de la Merci 38700 La Tronche

Doyen de la faculté : Mr le Professeur B. SELE  
 Vice-doyen : Mr le Professeur J-P. ROMANET

**LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

ALBALDEJO	Pierre		
ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BAGUET	Jean-Philippe	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE	CHU
BALOSSO	Jacques	RADIODIAGNOSTIC	CHU
BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
BAUDAIN	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
BEANI	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE	CHU
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BESSARD	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BLIN	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BOLLA	Michel	RADIODIAGNOSTIC	CHU
BONAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
BRICHON	Pierre-Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	CHU
BRIX	Muriel		
CAHN	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACULTE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE	FACULTE
CINQUIN	Philippe	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
COHEN	Olivier	DISPO	
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
DE GAUDEMARIS	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
DEMONGEOT	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J.François	(surnombre)	CHU
ESTEVE	François	CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE UNITE IRM	CHU
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR GENERALE, CHIR. DIGESTIVE	CHU
FAVROT	Marie	CANCEROLOGIE	CHU
FERRETTI	Christine Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU

FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE	CHU
FONTAINE	Eric	NUTRITION PARENTERALE	CHU
FRANCO	Alain	GERIATRIE E. CHATIN	CHU
FRANCOIS	Patrice	EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET PREVENTION	CHU
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE	CHU
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE	CHU
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE	CHU
GIRARDET	Pierre	(surnombre)	CHU
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)	CHU
HALIMI	Serge	NUTRITION	CHU
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE	CHU
JOUK	Pierre- Simon	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	POLE PSYCHIATRIE ET NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	NEUROLOGIE	CHU
LANTUEJOUL	Sylvie	Pathologie Cellulaire	CHU
LE BAS	Jean- François	UNITE IRM	CHU
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE	CHU
LECCIA	Marie- Thérèse	DERMATOLOGIE	CHU
LEROUX	Dominique	GENETIQUE	CHU
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	CHU
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE	CHU
LEVERVE	Xavier	THERAPEUTIQUE	CHU
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE	CHU
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN	CHU
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE CHU	CHU
MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE 4E ETAGE	JEAN ROGET FACULTE
MALLION	J. Michel	(surnombre)	CHU
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE	CHU
MAURIN	Max	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU	CHU
MERLOZ	Philippe	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE CHU	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie DPT DES AGENTS INFECTIEUX	CHU
MOREL	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU	CHU
MORO-SIBILOT	Denis	ONCOLOGIE THORACIQUE	CHU
MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	CHU
PASQUIER	Basile	(surnombre)	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE	CHU

<b>PAYEN DE LA GARANDERIE PELLOUX</b>	Jean-François Hervé	ANESTHESIOLOGIE	CHU
<b>PEPIN</b>	Jean-Louis	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO-RESP.	CHU
<b>PERNOD</b>	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
<b>PISON</b>	Christophe	PNEUMOLOGIE	CHU
<b>PLANTAZ</b>	Dominique	PEDIATRIE CHU	CHU
<b>POLACK</b>	Benoît	HEMATOLOGIE	CHU
<b>POLLAK</b>	Pierre	NEUROLOGIE	CHU
<b>PONS</b>	Jean-Claude	GYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
<b>RAMBEAUD</b>	J Jacques	UROLOGIE	CHU
<b>REYT</b>	Emile	O.R.L.	CHU
<b>ROMANET</b>	J. Paul	OPHTALMOLOGIE	CHU
<b>ROUSSEAUX</b>	Sophie	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
<b>SARAGAGLIA</b>	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
<b>SCHAAL</b>	Jean-Patrick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED. REPROD.	CHU
<b>SCHMERBER</b>	Sébastien	O.R.L.	CHU
<b>SEIGNEURIN</b>	Daniel	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE	CHU
<b>SEIGNEURIN</b>	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
<b>SELE</b>	Bernard	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE	CHU
<b>SESSA</b>	Carmine	CHU	CHU
<b>SOTTO</b>	Jean-Jacques	(surnombre)	CHU
<b>STAHL</b>	Jean-Paul	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
<b>TIMSIT</b>	Jean-François	REANIMATION MEDICALE	CHU
<b>TONETTI</b>	Jérôme	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
<b>TOUSSAINT</b>	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
<b>VANZETTO</b>	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
<b>VUILLEZ</b>	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
<b>ZAOUI</b>	Philippe	NEPHROLOGIE CHU	CHU
<b>ZARSKI</b>	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

**A Mr le Professeur Baguet**

C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse.

**A Mr le Professeur Levy**

Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

**A Mr le Professeur Imbert**

Je vous remercie de faire partie de ce jury. Votre présence en tant que médecin généraliste était pour moi essentielle.

**A Mr le Docteur Timour**

Je n'ai pas assez de mots pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Je vous remercie tout de même pour votre extrême gentillesse, votre disponibilité, votre implication et pour tout le temps passé.

**A Mme le Dr JACQUET-BESCOND**

Je vous remercie de participer à ce jury. J'espère que ce travail ne vous aura pas déçu.

### **A Odile et Gilles, mes chers parents**

Vous dire que je vous aime et vous respecte serait d'une grande banalité ;  
mais j'espère que vous le savez déjà.

### **A Yama**

La vie est bien différente depuis toi ! Un mot pourrait la résumer : le  
Bonheur.

### **A Pauline et Pierre**

Votre soutien et votre présence sont indispensables. Mais attention, je  
suis toujours votre « grande » sœur.

### **A Laurent, Morgane, Océane, Lou et Antoine**

Une bien belle famille. A nous de suivre le modèle !

### **A la famille Monib**

Merci pour votre aide et votre soutien

### **A Cécile, Sand et Seb, Lolo et Thom, Pec, Aude, Juju, Karine, Haude et Leila**

Vous avez été des points de repères importants dans mon évolution. Pour  
toutes ces années ensemble ou éloignés, je vous porte à jamais dans mon  
cœur.

# *Plan*

<b>Introduction</b> .....	Page 10
<b>Première partie</b> .....	Page 15
<b>I – Généralités</b> .....	Page 16
<b>1 – Définitions</b> .....	Page 16
<b>2 – Epidémiologie</b> .....	Page 21
<b>3 – Facteurs de risque</b> .....	Page 24
<b>II – Conséquences de l’ischémie et de la reperfusion</b> .....	Page 26
<b>1 – Conséquences sur le métabolisme oxydatif</b> .....	Page 28
<b>2 – Conséquences sur le métabolisme énergétique</b> .....	Page 33
<b>3 – Conséquences sur les transferts ioniques</b> .....	Page 37
a- Le dysfonctionnement des ATPases membranaires.....	Page 37
b- L’ischémie-reperfusion.....	Page 43
c- L’acidose cellulaire.....	Page 44
<b>4 – Conséquences sur l’activité apoptotique</b> .....	Page 45
<b>5 – Conséquences sur la production des radicaux libres oxygénés</b> .....	Page 48
a- Les différentes voies de production radicalaire.....	Page 49
b- Les systèmes de défense physiologiques.....	Page 53
<b>6 – Conséquences sur l’activité électrique</b> .....	Page 56
a- Diminution du potentiel de repos.....	Page 56
b- Les troubles électriques.....	Page 58
c- Genèse de l’onde Q.....	Page 61
d- Intervalle QT.....	Page 65



7 – Conséquences sur l’activité hémodynamique.....	Page 65
8 – Arythmies par ischémie et/ou reperfusion.....	Page 68
9 – Aspects morphologiques des lésions de reperfusion.....	Page 71
<b>Deuxième partie.....</b>	<b>Page 74</b>
<b>I – Dans l’angine de poitrine et/ou l’IDM.....</b>	<b>Page 81</b>
1 – Effets sur l’animal.....	Page 81
a- Description.....	Page 81
b- Mécanismes.....	Page 82
2 – Effets chez l’homme.....	Page 87
<b>II – Effets antifibrillants de la TMZ.....</b>	<b>Page 90</b>
1 – Effets antiradicalaires.....	Page 90
2 – Effets métaboliques.....	Page 92
3 – Effets ioniques.....	Page 95
<b>Conclusion.....</b>	<b>Page 98</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>Page 100</b>

## *Abréviations*

ADN : Acide désoxyribonucléique

BBD, BBG : Bloc de branche droit, Bloc de branche gauche

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone

CPK-MB : Créatine phosphokinase – myocardial band

Cyt C : Cytochrome C

E. : Potentiel

FEV : Fraction d'éjection ventriculaire

H : Hydrogène

HAS : Haute autorité de santé

IDM : Infarctus du myocarde

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IVA : Interventriculaire antérieure

LDH : Lactate déshydrogénase

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OMS : Organisation mondiale de la santé

TIM : Tension intramyocardique

TV : Tachycardie ventriculaire

UCBL : Université Claude Bernard Lyon

→

V : Vitesse

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

## *Introduction*

Les maladies cardiovasculaires font partie des pathologies les plus répandues dans les pays développés. Elles touchent l'ensemble de la population mais de façon hétérogène en fonction du sexe et de l'âge (elles sont plus fréquentes chez les personnes âgées). Or, dans les pays développés la population vieillit.

En France, la part des personnes âgées de 65 ans ou plus a atteint, au 1er janvier 2008, 16,3 % de la population (contre 15 % en 1994). Cette hausse se poursuivra dans les années à venir avec l'arrivée des générations issues du baby-boom d'après-guerre. (Insee – rapport espérance de vie, 2008).

L'une des composantes du vieillissement de la population française est liée à l'augmentation de l'espérance de vie. Celle-ci atteint 77,5 ans pour les hommes et 84,4 ans pour les femmes (Insee – janvier 2008).

De ce fait, les maladies cardiovasculaires sont la cause d'un nombre croissant de consultations et d'hospitalisations

Elles deviennent un problème de santé publique de plus en plus préoccupant dans nos sociétés par le coût qu'elles représentent tant en matière économique qu'en termes de morbi-mortalité.

Il paraît donc légitime de polariser les efforts dans le développement de thérapeutiques innovantes et appropriées afin de réduire la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire.

Or, les cardiopathies ischémiques (CPI) qui, du fait de leur létalité, sont au premier plan des maladies cardiovasculaires, sont responsables, en France, de 27% des décès ; ce qui représente environ 45 000 morts par an (Rapports HAS sur l'IDM, 2007). Cela justifie l'importance accordée à leur prise en charge appropriée. Cette dernière est basée sur des traitements médicaux et/ou sur des techniques invasives de revascularisation (angioplastie percutanée, pontages aorto-coronariens....).

Dans les sociétés industrialisées le recours à l'angioplastie est devenu une méthode de choix dans le traitement des coronaropathies, même dans le cas d'angor stable (1). Mais cela ne doit pas faire oublier que la prise en charge des CPI chroniques nécessite d'abord un traitement médical optimal (2) avec deux objectifs principaux qui sont :

1 – la diminution et la prévention des ischémies myocardiques transitoires et donc des épisodes algiques symptomatiques.

2 – l'amélioration du pronostic par prévention d'un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus) et de la mort subite.

Il existe actuellement, sur le marché, un nombre important, peut-être même pléthorique, de médicaments utilisés dans le traitement des cardiopathies ischémiques. Il s'agit de médicaments antiangoreux classiques ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, produits nitrés, antiagrégants plaquettaire...), ou plus récents, comme l'ivabradine, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, celle des inhibiteurs des courants *if* (3). Cependant, nous nous sommes intéressés à un produit qui ne fait pas vraiment partie des antiangoreux

classiques, mais est de connaissance beaucoup plus ancienne que ces nouvelles classes thérapeutiques. Ce produit est la trimetazidine (TMZ) (4), utilisée, nous le verrons plus loin, dans plus de 13% des CPI. De plus, ce produit semble être capable de réduire la mortalité des patients souffrant de cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique (5).

L'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement des CPI, est en effet très riche. Beaucoup de médicaments appartenant à des classes pharmacologiques différentes sont utilisés à des degrés variables que l'on peut chiffrer (par leur pourcentage d'utilisation), dans le traitement des CPI.

Dans une étude récente effectuée sur 2593 patients, Banasiak et al., 2008 (6), ont effectivement étudié le pourcentage d'utilisation de différentes familles de médicaments employés dans le traitement de l'angine de poitrine stable et leurs résultats sont les suivants :

- $\beta$ -bloquants : 81.1% ;
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : 78.8% ;
- Acide acétylsalicylique : 75.3% ;
- Statines : 71.9% ;
- Nitrés d'action longue : 53.0% ;
- Diurétiques : 43.5% ;
- Médicaments non classés comme cardiotropes : 36.2% ;
- Nitrés d'action courte : 33.1% ;
- Calcium bloquants : 23.8% ;
- Molsidomine : 18.2% ;

- **Trimetazidine : 13.4% ;**
- Autres antiagrégants plaquettaires : 6.6% ;
- Fibrates : 4.7% ;
- Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine : 1.7% ;

Cette étude indique donc que la trimetazidine occupe une place relativement importante dans le traitement de l'angine de poitrine stable.

Or, comme nous l'avons déjà signalé, la TMZ est une molécule de connaissance ancienne. Dérivé pipérazinique (*1-[(2,3,4-trimethoxyphenyl)methyl]piperazine* : C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), elle est commercialisée en France depuis 1965. Molécule aux multiples facettes, elle s'utilise depuis cette date dans de nombreuses indications :

- extracardiaques : traitement de pathologies ORL (7 ; 8) ;
- cardiovasculaires : dans le traitement de fond des CPI (4 ; 6). De plus, utilisée en phase aiguë de l'IDM, la TMZ diminue le risque de réapparition de la douleur d'environ 64% (9).

Plus récemment, Vaillant et al., 2008, ont indiqué la capacité de la TMZ à lutter contre la fibrillation ventriculaire (FV) d'origine ischémique (10). Cela s'explique probablement par un effet antiischémique et métabolique (voir plus loin).

Cependant, les effets cardioprotecteurs de la TMZ, ainsi que ses mécanismes intimes d'action, sont mal connus. Cela explique qu'il y ait, parfois, une certaine «réticence» des cardiologues à son utilisation dans le traitement des CPI. C'est précisément ce domaine que nous allons essayer d'explorer en nous basant exclusivement sur les travaux récents de la littérature.

Il s'agit donc d'un travail bibliographique qui a pour but de faire le point sur ce que pourraient être les indications cardiologiques modernes de la TMZ.

La rédaction de ce travail comprend deux parties : 1) un rappel sur l'angine de poitrine (physiopathologie, risques et facteurs de risque) ; 2) le point actuel sur la TMZ et ses indications en cardiologie : revue de la littérature. Une conclusion et une bibliographie clôtureront ce travail.

*Première partie :*

*Généralités : physiopathologie, risques et  
facteurs de risques*

*Conséquences de l'ischémie myocardique et de  
l'ischémie-reperfusion*

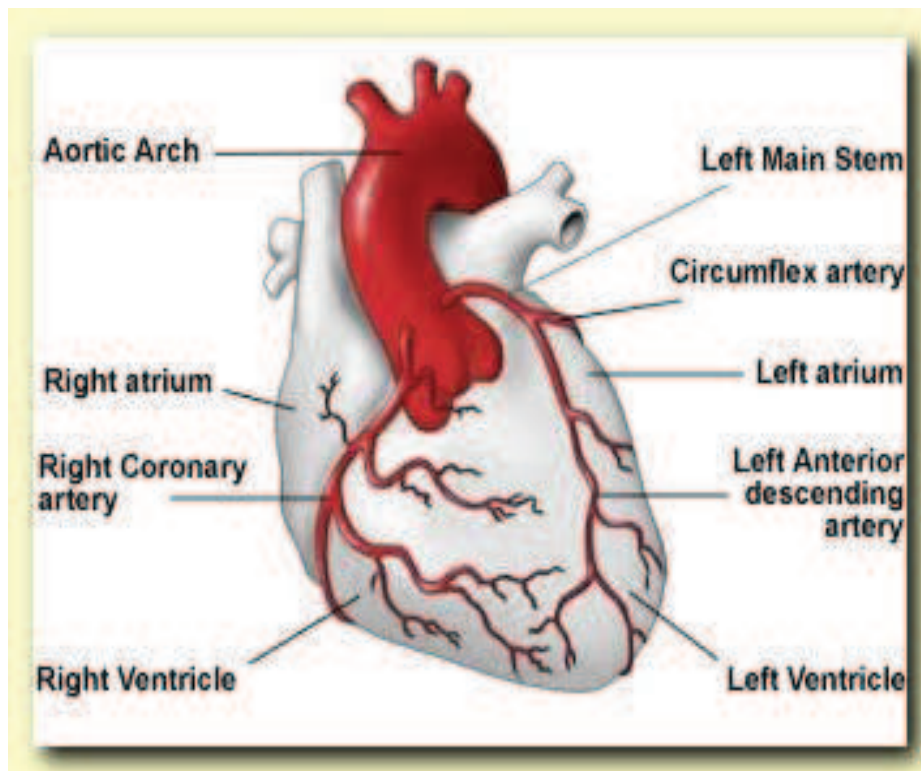


# *I – Généralités*

## *1 – Définitions*

L'ischémie myocardique se définit comme la conséquence d'une inadéquation entre des apports nutritionnels et surtout des apports en dioxygène (O<sub>2</sub>) (insuffisants) et les besoins des cellules myocardiques (éventuellement accrus). Cette inadéquation peut être la conséquence soit d'une augmentation des besoins énergétiques myocardiques auxquels le flux coronarien ne peut faire face (c'est le cas de la crise angineuse d'effort) ; soit, plus fréquemment, d'une diminution voire d'une interruption de la circulation coronarienne ne pouvant plus alors s'adapter aux besoins des cellules.

Le myocarde est irrigué par différentes artères irriguant chacune un territoire précis (**Figure 1, Tableau 1**). Ainsi les données électrocardiographiques peuvent orienter vers le territoire atteint et donc les artères lésées.



*Figure 1 : Artères coronaires saines et cœur sain  
<http://www.yourheart.org.uk>*

Dérivation	Territoire	Artère
D2, D3, AVF	Inférieur	Droite ou Circonflexe
D1, AVL	Latéral	Diagonale
V1-4	Antéro-septal	IVA ou Diagonale
D1, D2, AVL, V1-V6	Antérieur étendu	IVA proximale
V3, V4, (D2)	Apical	IVA distale
V3r, V4r	Extension VD	Droite ou Circonflexe

*Tableau 1 : Différentes artères coronaires et les territoires qu'elles irriguent habituellement.*

*NB<sub>1</sub> : la coronaire droite irrigue le nœud sino-auriculaire, le nœud auriculo-ventriculaire, le tronc du faisceau de His et la division postérieure de la branche gauche de ce faisceau.*

*NB<sub>2</sub> : Les examens biologiques confirmant le diagnostic clinique et électrocardiographique (ECG) d'une nécrose myocardique :*

*Troponine I : spécifique du myocarde, élévation très précoce.*

*CPKMB : élévation dès la 3<sup>o</sup> ou 4<sup>o</sup> heure avec normalisation vers la 36<sup>o</sup> heure.*

*Transaminases : élévation vers la 36<sup>o</sup>heure et normalisation en 4 à 6 jours.*

*LDH : élévation plus tardive mais plus durable qui permet parfois un diagnostic rétrospectif.*

Deux formes de CPI sont classiquement à distinguer (**Figure 2**) :

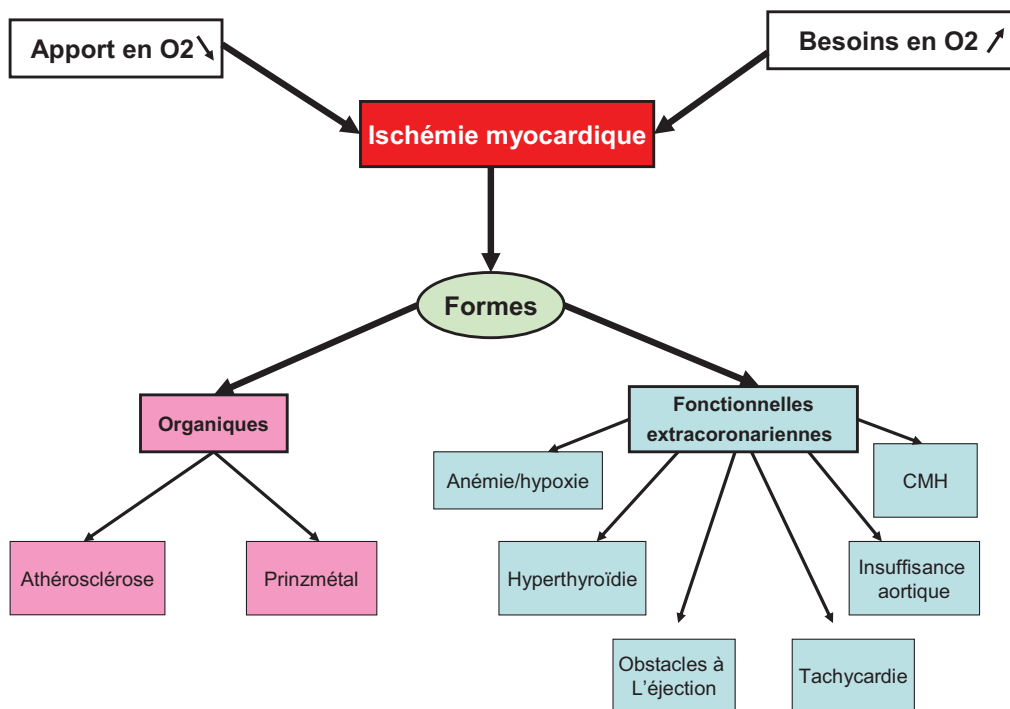
- organiques, représentées par deux facteurs en cause : l'athérosclérose et le spasme coronaire. Le premier est la cause habituelle des coronaropathies organiques. Le second est, quant à lui, responsable d'une forme particulière d'angor appelée angor de Prinzmetal. Il peut survenir dans des coronaropathies en relation avec une athérosclérose ou sur des artères subnormales voire indemnes de toute altération anatomique.

*NB : Des lésions endothéliales infracliniques qui altèrent la vasomotricité artérielle peuvent être à l'origine du spasme artériel.*

- fonctionnelles, elles sont liées à une ischémie myocardique d'origine extra-coronarienne par une affection augmentant les besoins du cœur en O<sub>2</sub>

ou diminuant les apports comme un rétrécissement ou une insuffisance aortique, des cardiomyopathies hypertrophiques, une tachycardie sévère, une anémie, une hyperthyroïdie etc...

*NB : Plusieurs formes cliniques des CPI existent. Il s'agit des syndromes coronariens aigus (SCA) allant de l'angor stable à l'infarctus du myocarde (IDM) en passant par une entité intermédiaire vaste : l'angor instable.*



*Figure 2 : ischémie myocardique : différentes formes*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***2 – Epidémiologie***

Les CPI sont très répandues dans la population mondiale générale. En effet, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2008) les cardiopathies représentent la première cause de décès des hommes et des femmes adultes dans les pays industrialisés. Mais elles commencent à prendre une place de plus en plus importante dans les pays en voie de développement (OMS 2008).

Les CPI sont inégalement réparties dans la population française : il existe plus de cas dans le nord que dans le sud du pays (cette différence est probablement en relation avec l'utilisation plus répandue dans le sud de la France du régime dit « méditerranéen » (11)).

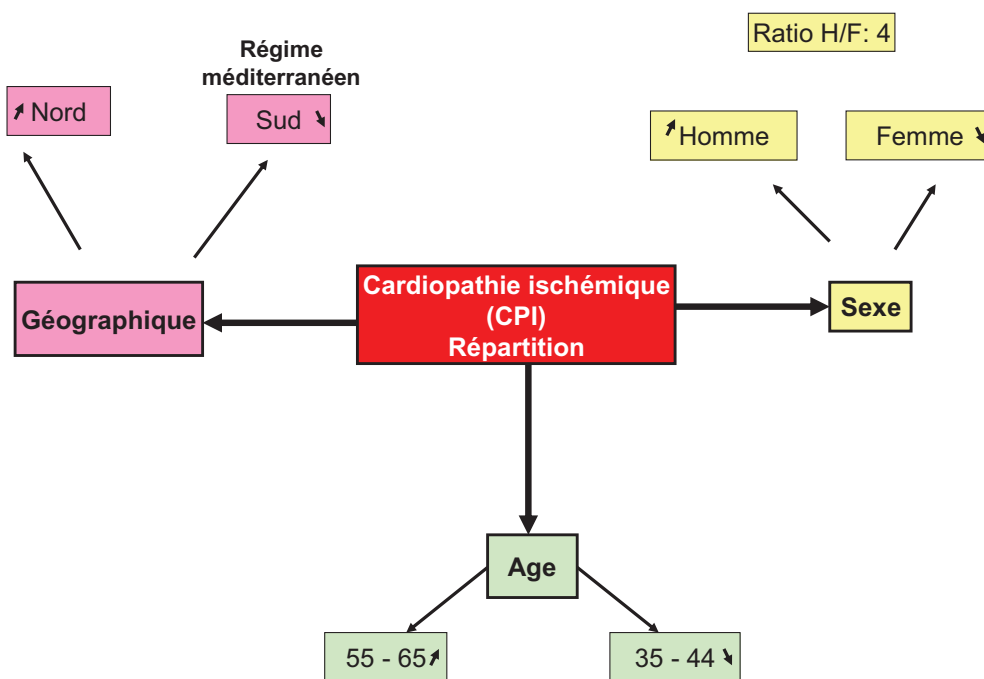
***Mortalité en France*** : les statistiques montrent les mêmes types d'informations que dans le reste des pays développés, et ceci, même si la France se trouve dans le 1/3 inférieur du classement européen pour les CPI (Etudes MONICA et MONA LISA). Ainsi selon les rapports de l'HAS en 2007 les maladies cardiovasculaires sont responsables en France de 160 à 170 000 décès annuels dont 27% (soit 45 000 décès) sont liés aux CPI. En outre la morbidité liée aux maladies cardiovasculaires est en constante progression et est, comme nous l'avons déjà mentionné, corrélée au vieillissement de la population.

***Répartition (Figure 3)*** : ces CPI auxquelles nous nous intéressons plus précisément sont réparties, comme nous l'avons déjà mentionné, de façon inégale dans la population (12 ; 13). Ainsi, en France, on observe une décroissance du nord au sud du pays (13), en relation probable avec le régime méditerranéen (11).

Par ailleurs, depuis les années 80 on observe une décroissance des évènements cardiovasculaires, mais cette décroissance semble marquer le pas depuis la fin des années 90 (12).

De plus, on retrouve des variations en fonction du sexe et de l'âge (13) :

- le taux annuel moyen d'incidents cardiovasculaires est multiplié par 4,9 dans la tranche d'âge 55-64 ans par rapport aux 35-44 ans.
- le ratio homme/femme est de 5 en termes d'incidence en moyenne en France ; mais le ratio en termes de mortalité est seulement de 4. Cette différence montre que les évènements cardiovasculaires chez les femmes sont grevés de plus de complications léthales que chez les hommes ; ce qui peut s'expliquer soit du fait d'une gravité plus importante de cette pathologie chez les femmes soit du fait de difficultés et de retards diagnostiques chez elles (le médecin est moins enclin à évoquer un diagnostic d'infarctus chez une femme que chez un homme).



*Figure 3 : Répartition des CPI en fonction de l'âge, du sexe et des zones géographiques (Timour, Practice UCBL, 2009)*

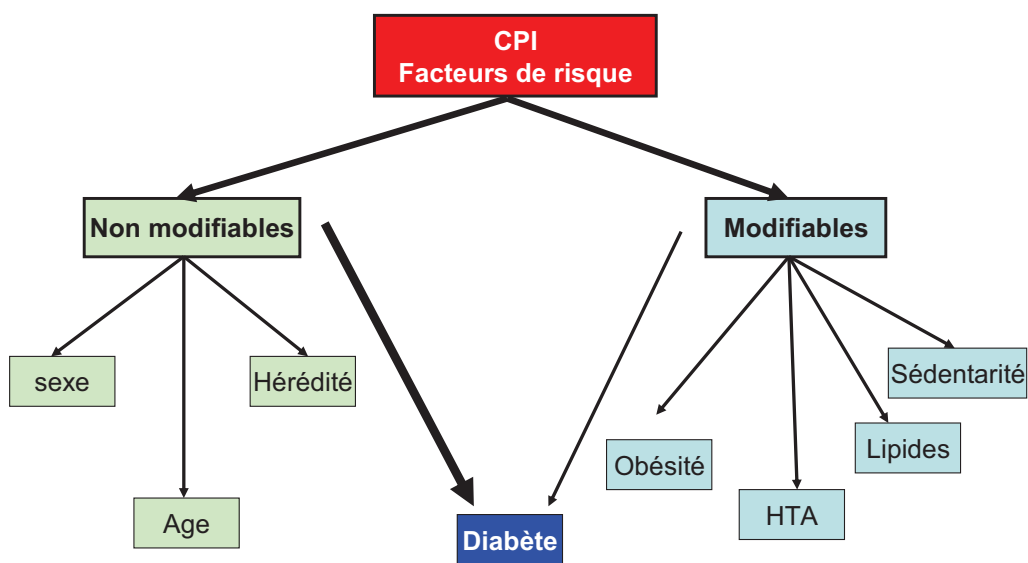


### ***3 - Facteurs de risque (Figure 4) :***

Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires sont connus de longue date et leur prise en charge fait partie intégrante et primordiale de la prise en charge du patient coronarien. Ces facteurs de risques peuvent être classés en :

- facteurs non modifiables (pour lesquels aucune prévention n'est actuellement possible) : augmentation de l'âge, sexe masculin, hérédité cardio-vasculaire...
- facteurs modifiables (pour lesquels une prévention est actuellement possible) : tabac, hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémies, obésité, sédentarité...

La recherche de ces facteurs permet de différencier des patients à haut, moyen et faible risque de présenter une CPI et de les traiter en conséquence.



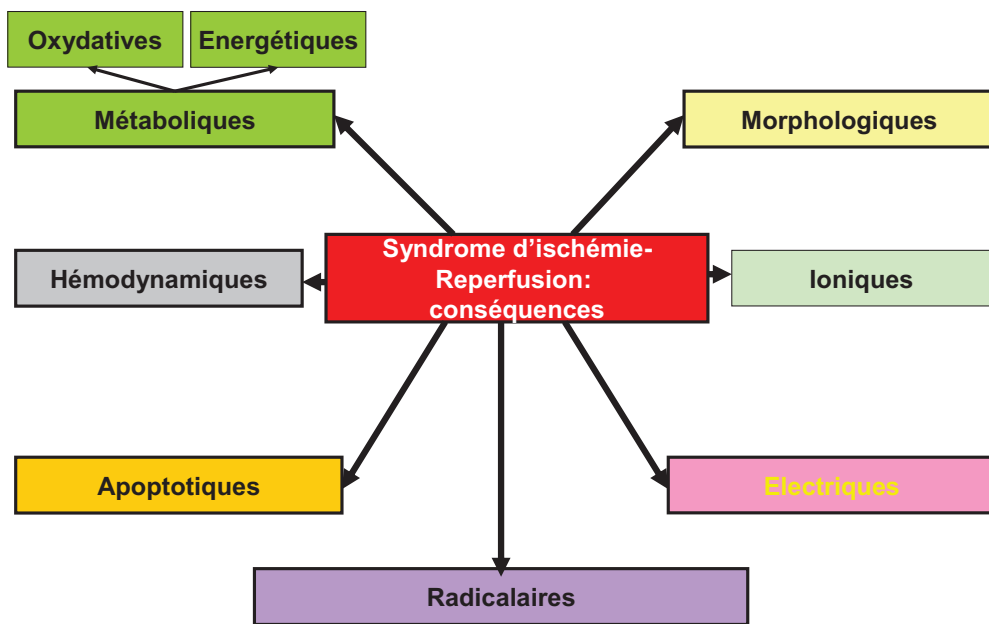
*Figure 4 : Ischémie myocardique : facteurs de risque*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***II - Conséquences de l'ischémie et de la reperfusion (Figure 5)***

L'ischémie, si elle est prolongée, va induire des lésions de nécrose tissulaire irréversible. Le seul moyen d'éviter l'apparition des lésions induites par l'ischémie est la reperfusion rapide (14 ; 15). Cependant, la reperfusion peut, elle-même, engendrer des lésions cellulaires pouvant conduire certains myocytes à l'apoptose : la mort cellulaire normalement programmée. L'ensemble de ces lésions est décrit sous le terme de syndrome d'ischémie-reperfusion (14 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19 ; 20). Le *syndrome de reperfusion* (« *oxygen paradox* » ou « *reperfusion injury* ») désigne un effet paradoxal et indésirable qui se produit lors de la restauration de la perfusion, au cours de laquelle la réoxygénation induit une agression tissulaire

En fait, l'ischémie ainsi que la reperfusion ont des conséquences métaboliques (énergétique, oxydative, ionique etc...) importantes sur les cardiomyocytes. Ce sont ces conséquences que nous allons essayer de passer en revue.



*Figure 5 : Conséquences de l'ischémie – reperfusion*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***1 – Conséquences sur le métabolisme oxydatif (Figure 6)***

Comme nous l'avons précisé plus haut, la survenue d'une CPI dépend d'une inadéquation entre la consommation myocardique en O<sub>2</sub> (MVO<sub>2</sub>) et la capacité d'adaptation du flux coronarien à apporter cet O<sub>2</sub>.

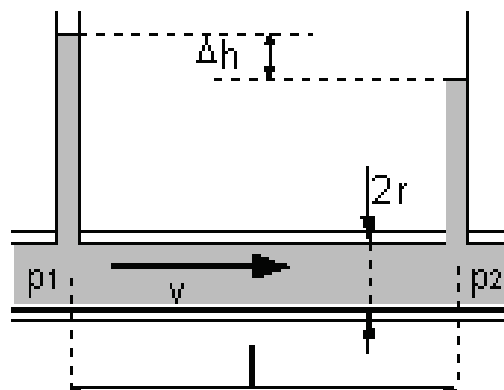
Dans la très grande majorité des cas de CPI, la pathologie apparaît du fait d'un déficit d'apport en oxygène vers les myocytes. Cet apport déficitaire est lié à une ou plusieurs sténoses sur le réseau coronarien. Ces sténoses sont responsables d'une diminution du flux par simple phénomène mécanique (selon la loi de Poiseuille le débit d'un fluide non compressible dans un tuyau est inversement proportionnel à la longueur du tuyau et proportionnel à la puissance quatre du rayon) mais aussi par des modifications physiopathologiques des cellules artériolaires. L'hypoxie en diminuant leur capacité à produire du monoxyde d'azote (NO) (dont le rôle est d'induire une vasodilatation) empêche la vasodilatation adaptative. Le réseau coronarien ne peut alors plus s'adapter en cas de majoration des besoins en particulier à l'effort.

Beaucoup plus rarement, ce sont les besoins en oxygène qui deviennent importants de façon aberrante (anémie, hyperthyroïdie, obstacle à l'éjection du ventricule gauche...).

*NB : Loi de Poiseuille*

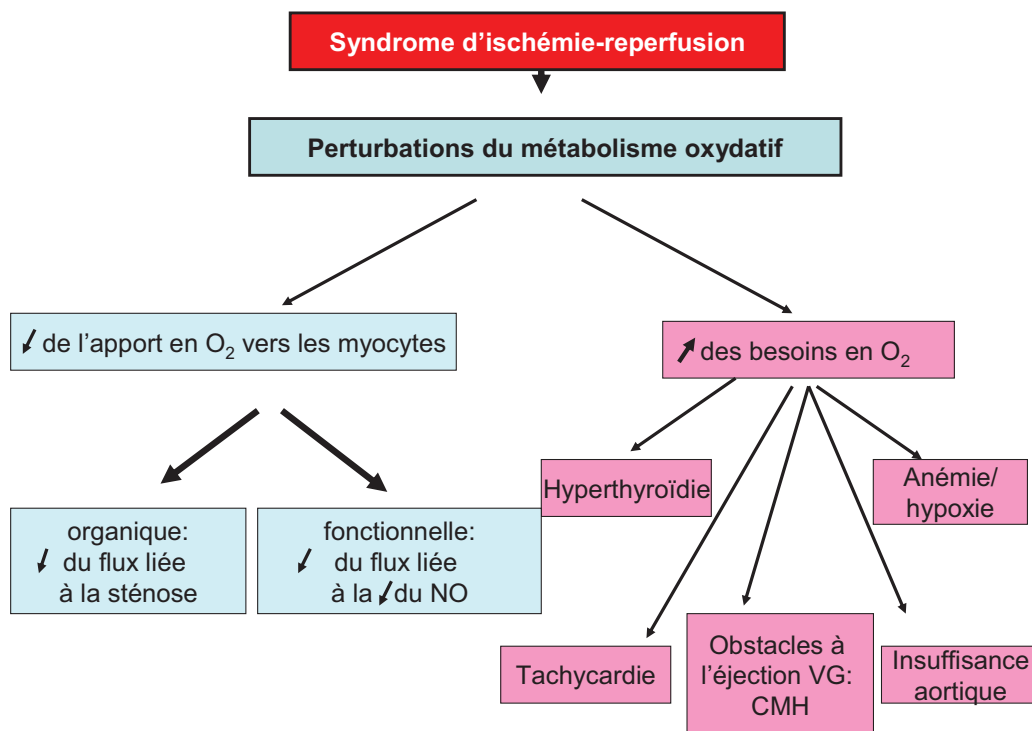
*Pour un écoulement laminaire, dans une conduite cylindrique horizontale, le débit-volume d'un fluide est donné par :*

$$q_v = (\pi r^4 / 8 \eta l) \cdot (p_1 - p_2)$$



avec :

- $q_v$  : débit-volume ( $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ ),
- $r$  : rayon intérieur (m),
- $\eta$  : viscosité dynamique du fluide (Pa·s),
- $l$  : longueur entre les points (1) et (2) (m),
- $p_1$  et  $p_2$  : pression du fluide aux points (1) et (2) (Pa).



*Figure 6 : Conséquences de l'ischémie myocardique sur le métabolisme oxydatif*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

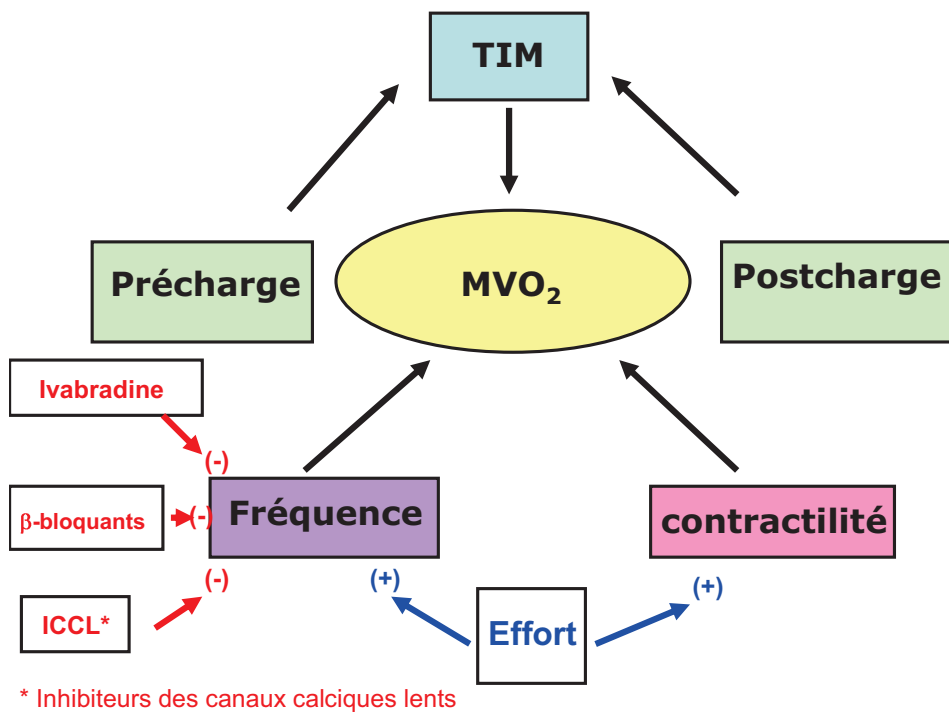
La MVO<sub>2</sub> est physiologiquement sous l'influence de 3 facteurs (*Figure 7*) :

- la fréquence cardiaque (FC),
- la contractilité,
- la tension pariétale myocardique dépendant elle-même de la pré-charge et de la post-charge.

C'est la raison pour laquelle la pathologie survient le plus souvent à l'effort, lorsque la fréquence cardiaque et/ou les résistances vasculaires (post-charge) sont majorées et que le flux coronarien ne peut y faire face.

*De ce fait, la majorité des traitements anti-angineux vise à réduire la MVO<sub>2</sub> (β-bloquants, inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque prépondérant, ivabradine...).*





*Figure 7 : Facteurs modifiant la consommation myocardique en oxygène (MVO<sub>2</sub>) (Timour, Practice UCBL, 2009)*

## *2 – Conséquences sur le métabolisme énergétique*

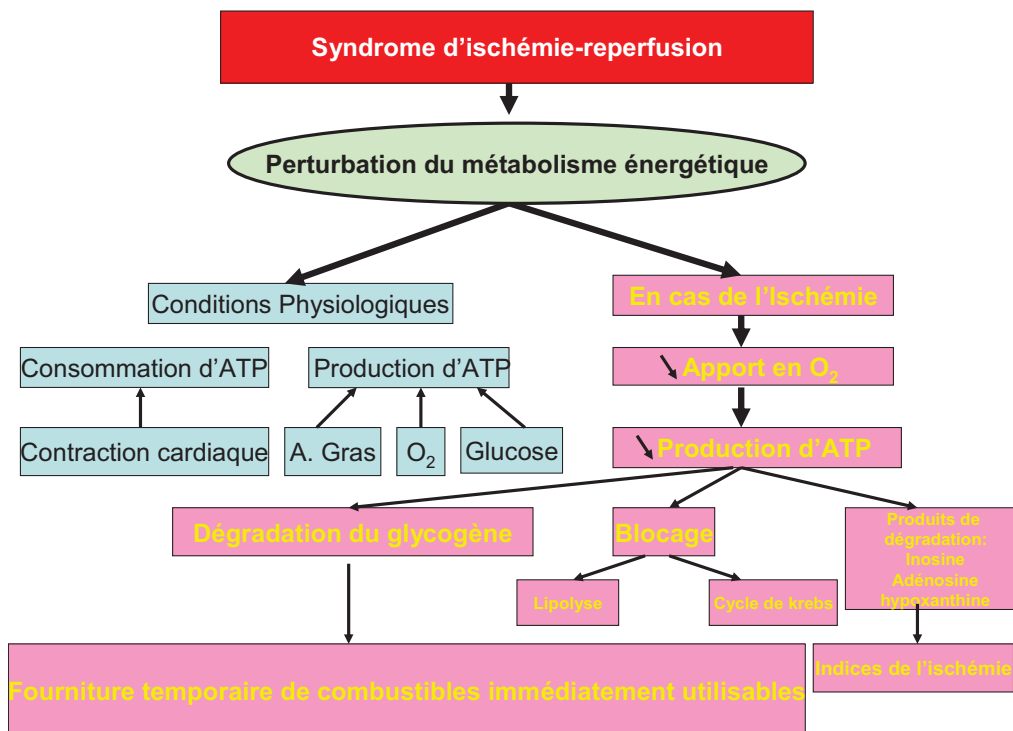
*(Figure 8) :*

La contraction cardiaque se fait grâce à la consommation d'une forte quantité d'Adénosine Triphosphate (ATP). En effet à l'intérieur des cardiomyocytes la formation des ponts entre l'actine et la myosine est nécessaire pour diminuer la taille des cellules. Cette formation de ponts utilise une grande quantité d'énergie apportée sous forme d'ATP. Cette molécule est produite au niveau mitochondrial par mécanisme oxydatif à partir d'acides gras et de glucose avec une consommation importante d'oxygène.

Lors de l'ischémie myocardique, la baisse de l'apport en oxygène, est responsable de la chute du métabolisme oxydatif et donc de la production aérobie d'ATP. Ce phénomène comporte un blocage du cycle de Krebs et des processus de lipolyse. L'augmentation des besoins est alors temporairement couverte :

1) par une extraction plus poussée du glucose, avec pour contrepartie une vasodilatation, et ;

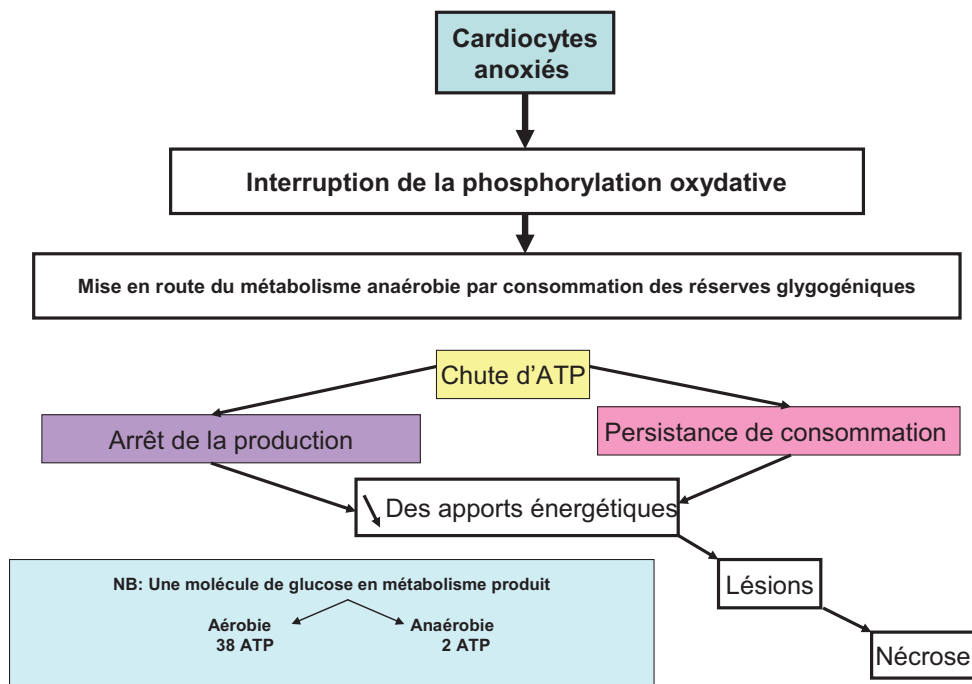
2) par un prélèvement sur les réserves glycogéniques. La dégradation du glycogène fournit un combustible immédiatement utilisable satisfaisant ainsi temporairement les besoins.



*Figure 8 : Conséquences de l'ischémie sur le métabolisme énergétique.*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

Les cellules myocardiques anoxiées vont donc interrompre la phosphorylation oxydative et mettre en route un métabolisme anaérobie par consommation des réserves glycogéniques. Le taux d'ATP chute alors du fait de la persistance de sa consommation et de la diminution voire de l'arrêt de sa production. Dans les conditions d'aérobiose le métabolisme complet d'une molécule de glucose produit 6 molécules de CO<sub>2</sub> et d'eau et 38 molécules d'ATP, en anaérobiose le métabolisme d'une molécule de glucose produit deux molécules d'acide lactique et seulement deux molécules d'ATP (21 ; 22). Il s'en suit, du fait de la diminution des apports énergétiques nécessaires au fonctionnement cellulaire, une cascade de lésions provoquant la nécrose cellulaire (**Figure 9**).



*Figure 9 : Relations entre métabolisme anaérobie et nécrose cellulaire*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

### ***3 – Conséquences sur les transferts ioniques :***

Les transferts ioniques sont très perturbés lors de l'ischémie myocardique. Ces perturbations s'expliquent par :

#### ***a- le dysfonctionnement des ATPases membranaires (Figure 10) :***

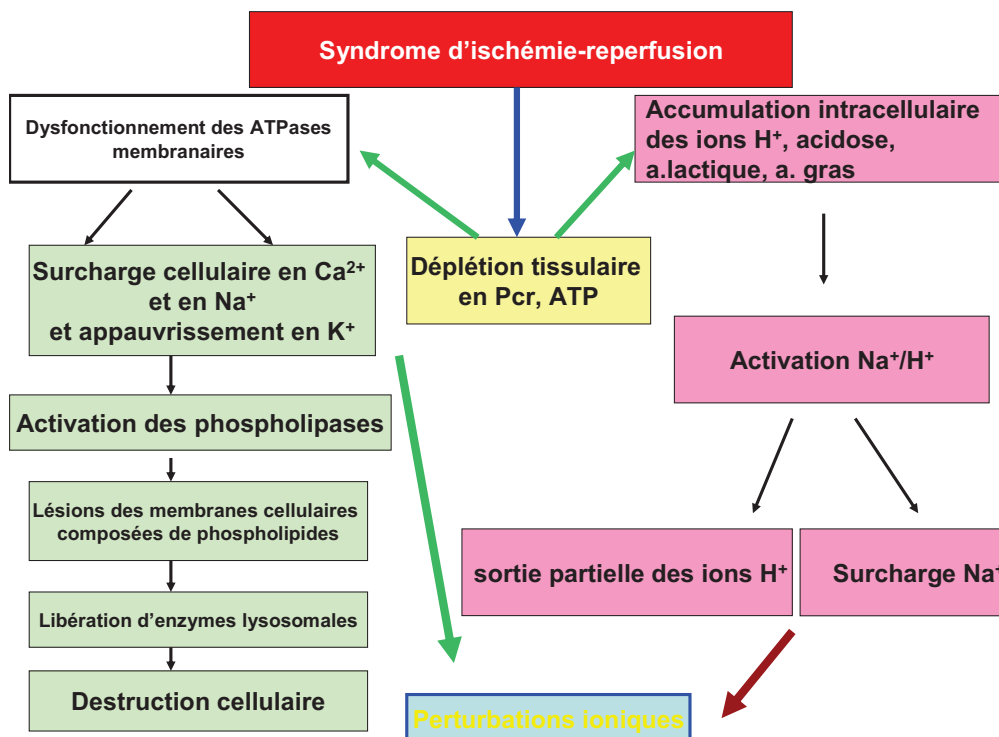
Le dysfonctionnement des ATPases membranaires provoquent des flux ioniques anormaux. Le Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et le Sodium ( $\text{Na}^+$ ) ne peuvent que partiellement quitter la cellule (enrichissement cellulaire calcique et sodique) alors que le Potassium ( $\text{K}^+$ ) voit ses concentrations intracellulaires diminuer (appauvrissement cellulaire en  $\text{K}^+$ ). La surcharge calcique provoque une activation des phospholipases qui produisent des lésions des membranes cellulaires composées de phospholipides. Ces lésions entraînent la libération d'enzymes lysosomales et la destruction des cellules. En effet, les molécules d'ATP qui seraient localisées dans un "compartiment" membranaire spécifique, auraient un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des fonctions membranaires. 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 en phosphocréatine (PCr) au niveau du myocarde ischémique (23 ; 24 ; 25). Ainsi la chute de la PCr est rapide et importante, alors que celle de l'ATP est lente et multiphasique. Une faible concentration cellulaire en ATP et en PCr reflète donc la sévérité d'une ischémie myocardique.

Par ailleurs, les produits de dégradation de l'ATP, l'adénosine, l'inosine et l'hypoxanthine qui peuvent traverser la membrane cellulaire, sont également des indices d'ischémie (26 ; 27 ; 28).

***Conséquences du dysfonctionnement des ATPases (Figure 10) :***

Le dysfonctionnement des ATPases provoque :

- une déplétion tissulaire en composés riches en énergie (ATP et PCr) liée aux lésions sarcolemnales et mitochondriales (29 ; 30 ; 31 ; 32) ;
- des modifications des concentrations ioniques, sodiques, calciques et potassiques, de part et d'autre de la membrane cellulaire ;
- une accumulation intracellulaire d'ions  $H^+$  (33) responsable d'une déplétion de l'activité des phosphorylases (déterminée par les techniques histoenzymologiques (34)).



*Figure 10 : Perturbations ioniques lors de l'ischémie myocardique*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*



*NB : les altérations décrites ci-dessus sont réversibles sauf si l'ischémie est maintenue. Dans ce cas, les lésions cellulaires progressent et peuvent aboutir à la mort cellulaire. Le temps nécessaire pour atteindre le seuil d'irréversibilité dépend de divers facteurs comme la sévérité de l'ischémie, l'état du myocarde, les réserves cellulaires en énergie, l'activité contractile, la température du tissu, l'âge du patient, la qualité du sang perfusé au moment de l'ischémie.*

L'apparition d'amas denses amorphes intra-mitochondriaux semble constituer un bon témoin de l'irréversibilité des lésions (35 ; 36). L'évolution se fait alors vers la nécrose avec coagulation des protéines cytoplasmiques (37).

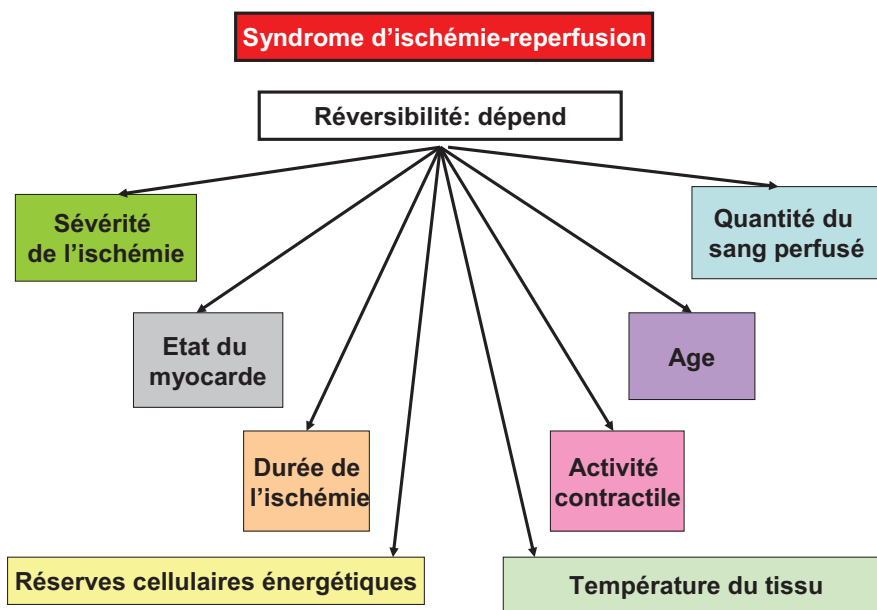
Dans une étude récente, Zhang et al., 2008, ont montré les caractéristiques des lésions myocardiques chez le rat après l'injection de faibles doses d'isoprénaline et la corrélation entre la sévérité de ces lésions et la libération de troponine cardiaque (cTnT) d'une part et la modification de l'expression d'iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase : médiateur de l'inflammation) dans les cardiomyocytes d'autre part (38).

Ils ont observés deux types de lésions (**Figure 11**) :

- des lésions réversibles : elles ont été observées dans un délai de 3 à 6 heures après l'administration de doses de 8, 16, 32, ou 64 µg/kg d'isoprénaline. Ces lésions étaient associées à une légère augmentation de la cTnT sérique (< 0.3 ng/mL) ainsi qu'à une légère baisse de cTnT myocytaire ;

- des lésions irréversibles : elles ont été observées 3, 6, 12, 24 ou 48 heures après l'administration de 25, 250, ou 500 µg/kg d'isoprénaline. Ces lésions étaient associées à l'augmentation significative de la cTnT sérique (3-14 ng/mL) et à une importante réduction de la cTnT myocytaire (immunoréactivité).

Avant 48 heures, des doses de 125-500 µg/kg d'isoprénaline ont provoqué au niveau cardiaque des fibroses interstitielles et la concentration de cTnT sérique était diminuée au voisinage des niveaux de contrôles (0.06-0.18 ng/mL). L'augmentation de l'iNOS était corrélée avec la sévérité des lésions. Ces résultats suggèrent que de faibles doses d'isoprénaline exercent un effet complexe sur le myocarde et sur la production de NO et que l'augmentation de l'expression d'iNOS pourrait être un important facteur dans la pathogénèse des lésions des cardiomyocytes.



*Figure 11 : Facteurs de réversibilité des lésions produites lors de l'ischémie-reperfusion (Timour, Practice UCBL, 2009)*

### ***b- l'ischémie-reperfusion :***

L'ischémie ainsi que la reperfusion provoquent des perturbations des transferts ioniques transmembranaires responsables de la survenue d'arythmies consécutives à ces altérations électrophysiologiques. Les perturbations ioniques intéressent les ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{K}^+$ . En effet, durant l'ischémie, il y a une inhibition de l'activité des pompes ATPasiques  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  dépendantes (qui ont pour rôle physiologique de faire entrer du  $\text{Na}^+$  dans la cellule en échange de  $\text{K}^+$  qui en sort pendant les phases 3 et 4 du potentiel d'action myocardique) ce qui a pour conséquence l'appauvrissement des cellules en  $\text{K}^+$  et leur enrichissement en  $\text{Na}^+$  et en  $\text{Ca}^{2+}$  (39 ; 40 ; 41).

L'accroissement des concentrations extracellulaires en  $\text{K}^+$  a pour conséquence l'apparition d'arythmies (par troubles de dépolarisation) liées, probablement, à l'inhibition, du fait de l'hypokalycytie, des courants sodiques rapides (42). Il y a effectivement une relation entre la décharge spontanée des fibres de Purkinje et la conductance  $\text{K}^+$  (43) dont la baisse, du fait de la baisse des concentrations potassiques intracellulaires, retarderait la dépolarisation cellulaire ; aboutissant ainsi à des arythmies de réentrées.

Par ailleurs, lors de la reperfusion, il y a une entrée massive des ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule (44). La surcharge calcique ainsi obtenue est suivie d'une activation de nombreuses enzymes telles que les protéases, lipases et phospholipases (45 ; 46) et d'une diminution des taux de l'ATP consécutive à l'activation de nombreuses

ATPases. De plus, lors de l'ischémie suivie de reperfusion, les mitochondries sont capables d'accumuler de grandes quantités de calcium.

### ***c- l'acidose cellulaire :***

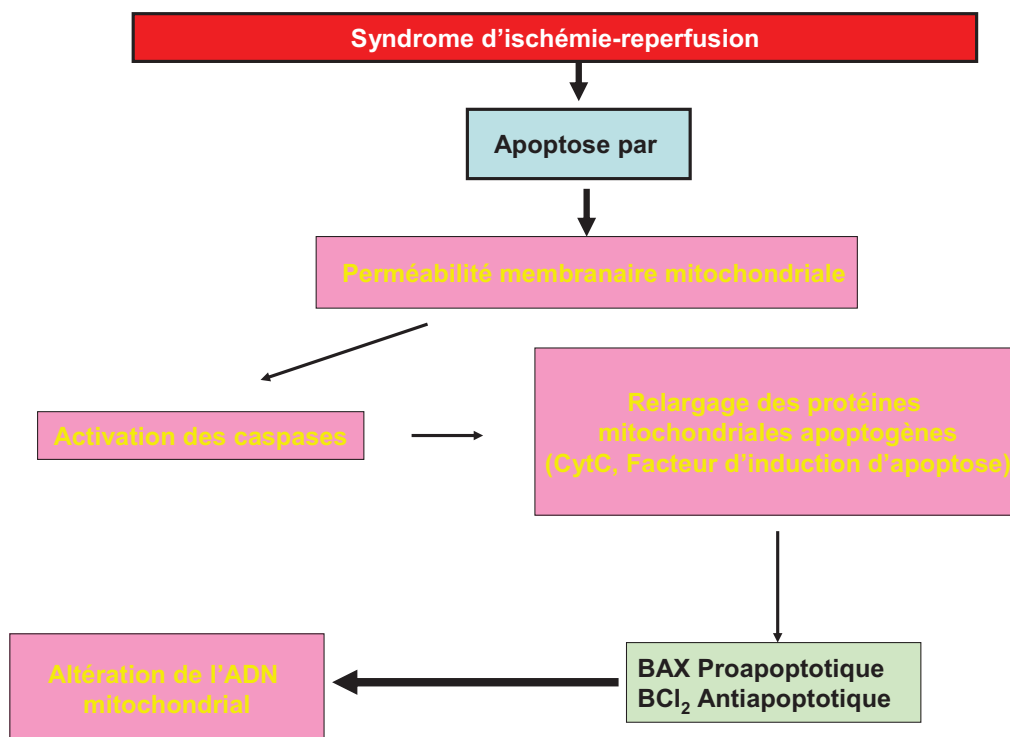
Au cours de l'ischémie il y a une baisse du pH intracellulaire (acidification en rapport avec l'oxydation partielle des métabolites énergétiques aboutissant à la formation de molécules acides : par exemple en anaérobiose la dégradation partielle d'une molécule de glucose aboutit à la formation de deux molécules d'acide lactique), ce qui provoque l'activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (47) responsable à son tour de l'augmentation transitoire des concentrations intracellulaires en sodium. Cela réduit le potentiel membranaire de base des myocytes qui se rapproche alors du potentiel seuil de déclenchement du potentiel d'action. Cela favorise donc l'excitabilité cellulaire et potentiellement la survenue d'arythmies.

Enfin, l'augmentation des concentrations cytosoliques des ions  $\text{H}^+$  pourrait déplacer des ions  $\text{Ca}^{2+}$  de leurs sites de liaisons. Cela a pour conséquence une augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  libre cytosolique source également d'une réduction du potentiel membranaire de base. De telles interactions seraient importantes à considérer dans des situations telles que l'ischémie qui est associée à une diminution de pH intracellulaire.

#### ***4 – Conséquences sur l'activité apoptotique (Figure 12) :***

L'apoptose est liée à la concordance de plusieurs facteurs pendant la phase de reperfusion qui suit une ischémie. Physiologiquement l'apoptose est le fruit d'un programme génétique de mort cellulaire programmée dont la mise en route aboutit à une fragmentation de l'ADN nucléaire (48). Cette fragmentation de l'ADN est la conséquence de deux phénomènes :

- ***un défaut de réparation de l'ADN*** du fait de l'inactivation d'une protéine en l'occurrence la poly[ADP-ribose]-polymérase. Cette protéine est le réparateur des cassures spontanées du brin d'ADN (19). Son inactivation serait la conséquence d'une expression membranaire de récepteurs spécifiques.
- ***une fragmentation de l'ADN*** qui se produit sur des cellules déjà altérées par l'ischémie au cours de laquelle il y a un excès de  $Ca^{2+}$  intracellulaire avec des lésions membranaires, une acidose intracellulaire et une inflammation. Cette fragmentation est déclenchée par une libération des phospholipides au niveau des lésions des membranes cellulaires (16). Par ailleurs, la présence de cytokines et chemokines de l'inflammation dans le tissu ischémié attire des polynucléaires neutrophiles (PNN) qui contribuent au déclenchement du signal d'apoptose des myocytes ou qui l'amplifient (14).



*Figure 12 : facteurs responsable de l'apoptose lors de l'ischémie myocardique*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

Lors de la reperfusion, la reprise d'un flux coronarien apporte l'oxygène nécessaire aux cellules potentiellement encore viables. Mais cet oxygène va interagir avec des chaînes respiratoires mitochondriales altérées. Cela aboutit à la formation d'agents oxydants (17). Ainsi, après l'ischémie la surcharge calcique provoque un gonflement des mitochondries et altère l'intégrité de leurs membranes (49). La perméabilité mitochondriale anormale et les anomalies du cycle oxydatif provoquent une activation de caspases responsables du relargage cytosolique de protéines mitochondriales apoptogènes (cytochrome C, facteur d'induction de l'apoptose) (20). Ces protéines vont stimuler les endonucléases et favoriser la destruction de l'ADN nucléaire (14).

L'un des déclencheurs de l'apoptose est la molécule BAX (BCL2-Associated X protein). Son couplage avec une autre molécule appelée B-Cell Leukemia/Lymphoma-2 genes (Bcl2 : protéine antiapoptotique), inactive cette dernière et provoque l'apoptose et, ainsi, la mort cellulaire. Certaines études ont montré que dans les tissus myocardiques ischémiés, les taux mesurés de Bcl2 sont anormalement élevés, ce qui sous-entend une tentative des cellules d'empêcher l'apoptose (19 ; 48).



## ***5 –Conséquences sur la production des radicaux libres oxygénés (Figure 13) :***

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules dont une orbite contient un électron non apparié. Ils peuvent extraire un électron des molécules voisines pour combler la vacance de leur orbite. Ce sont des espèces chimiques très réactives, à durée de vie courte car elles cherchent à "réapparier" leur électron. Lorsque l'un de ces électrons libres est apparié par l'oxygène, ce dernier va acquérir une charge négative pour générer l'anion superoxyde.

Les radicaux libres oxygénés jouent un rôle délétère lors de l'ischémie et de la reperfusion. En effet, ils sont responsables de la peroxydation lipidique et donc des altérations fonctionnelles et morphologiques observées au cours de l'ischémie et de la reperfusion. La toxicité des radicaux libres semble liée, en fait, en grande partie à la présence d'un radical hydroxyle très instable et très réactif. Son pouvoir oxydant très puissant lui permet de réagir, sur son site de production, avec pratiquement tous les substrats organiques : aminoacides, sucres, lipides, acides organiques, acides nucléiques...par arrachement d'un atome d'hydrogène (50).

La production des radicaux libres débute durant la phase d'hypoxie-ischémie du fait de la surcharge calcique consécutive aux altérations des canaux d'ATP qui conduisent à la formation d'hypoxanthine. La surcharge calcique ainsi produite active des protéases qui, à leur tour, transforment la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase. Cette dernière, lors de la réoxygénation, permet la transformation de l'hypoxanthine en xanthine ainsi que la production des radicaux libres (51).

Durant l'ischémie, une production de radicaux libres peut exister bien que l'apport en oxygène soit réduit (52 ; 53). En effet, un tissu ischémique est rarement totalement anoxique et une pression partielle en oxygène très faible, de 4 à 10 mmHg, est suffisante pour permettre une production de radicaux libres et induire des dommages cellulaires. D'ailleurs, pour des pressions basses en oxygène, la production de radicaux libres augmente fortement pour de faibles variations.

*NB : Cette production de radicaux libres atteint un plateau pour une valeur de pression en oxygène au-delà de laquelle toute augmentation n'induit plus de dommages cellulaires.*

#### ***a- les différentes voies de production radicalaire :***

La production des radicaux libres se fait par :

- ***la xanthine oxydase (Figure 12)*** : elle constitue une source importante de radicaux libres. Durant l'ischémie, la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase peut être réalisée par une protéase activée par l'accumulation de calcium cytosolique ou par oxydation des groupements thiols (54). De plus, le catabolisme de l'ATP induit une accumulation d'hypoxanthine. A la reperfusion la xanthine oxydase transforme l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique avec production d'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène (55).

*NB : le peroxyde d'hydrogène n'est pas une véritable forme radicalaire puisqu'il ne présente plus d'électron libre mais il participe à la toxicité de l'oxygène. En effet, en présence de formes réduites de certains métaux (notamment le fer mais aussi le cuivre), il est décomposé lors de la réaction de Fenton en un ion hydroxyle  $\text{OH}^-$  et un radical hydroxyle  $\text{OH}^\cdot$  très réactif (56).*

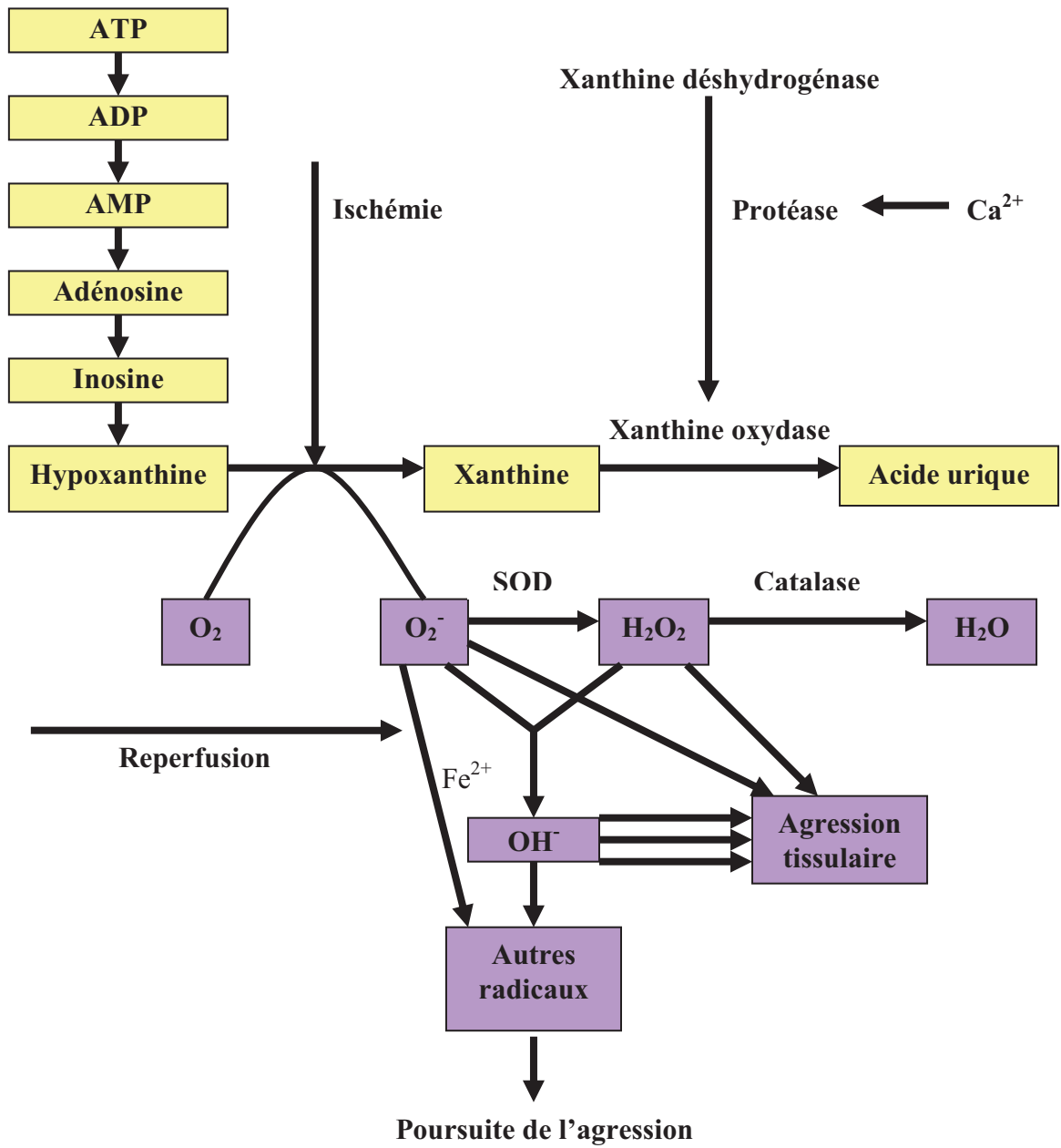


Figure 13 : voies enzymatiques de production radicalaire

(d'après Bulkley (51))

- *l'activation des neutrophiles par le biais de la NADPH oxydase* qui catalyse la réduction d'oxygène et produit de grandes quantités d'anions superoxydes.

- *les processus inflammatoires* : les leucocytes qui envahissent la zone ischémisée constituent une source extracellulaire de radicaux libres (57). De plus, l'ischémie et l'inflammation agissent en synergie.

- *la diminution des systèmes de défense*. Au cours de la séquence ischémie-reperfusion, l'accumulation de radicaux libres serait d'autant plus importante que les systèmes de défense seraient diminués (58). Certains radicaux libres oxygénés, l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, inactivent les enzymes chargés de la dégradation des radicaux libres, glutathion peroxydase (GPX) et catalase superoxyde dismutase (SOD). L'inactivation de SOD mitochondriale par une enzyme activée par l'accumulation de calcium favoriserait la perte des fonctions mitochondriales et l'apparition d'altérations morphologiques (59).

Enfin, l'épuisement des systèmes de défense non enzymatiques, particulièrement des taux de vitamines E et C pourrait également participer à l'accumulation de radicaux libres.

## ***b- les systèmes de défense physiologiques (Figure 14)***

Cependant contre la formation radicalaire, l'organisme se défend par un mécanisme enzymatique et un mécanisme non enzymatique :

***b<sub>1</sub> - systèmes de défense enzymatiques*** : diverses enzymes sont impliquées :

+ ***superoxydes dismutases (SOD)*** (60 ; 61) qui éliminent les anions superoxydes en accélérant la vitesse de dismutation du superoxyde en peroxyde d'hydrogène ;

+ ***catalases et peroxydases*** (62 ; 63) qui catalysent la réduction du peroxyde d'hydrogène en deux molécules d'eau par un substrat réduit. Les catalases sont localisées dans les peroxysomes.

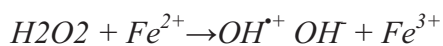
+ ***glutathion peroxydase (GPX)*** (64). : localisée dans le cytosol, cette enzyme joue un rôle importante dans la protection des cellules contre la peroxydation lipidique.

***b<sub>2</sub> - systèmes de défense non enzymatiques*** : il s'agit des :

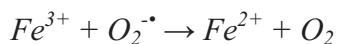
+ ***"piégeurs de radicaux libres"*** (65 ; 66). La vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (alphatocophérol) interfèrent avec différents radicaux libres par leur capacité à céder un électron et un atome d'hydrogène.

+ *chélateurs de métaux* : (67) certaines substances physiologiques (transferrine, lactoferrine, céruloplasmine,...) inhibent la formation de radicaux hydroxyles par formation avec les métaux de transition de complexes inactivateurs des réactions de Fenton (56) et de Haber-Weiss (68). Ce mécanisme constituerait la majeure partie des systèmes de défense des liquides extracellulaires.

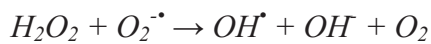
*NB : le peroxyde d'hydrogène est également peu réactif mais il a la capacité de traverser les membranes cellulaires et, en présence de métaux de transition tel que le  $Fe^{2+}$ , de se transformer en un puissant oxydant, le radical hydroxyle, selon la réaction de Fenton) :*

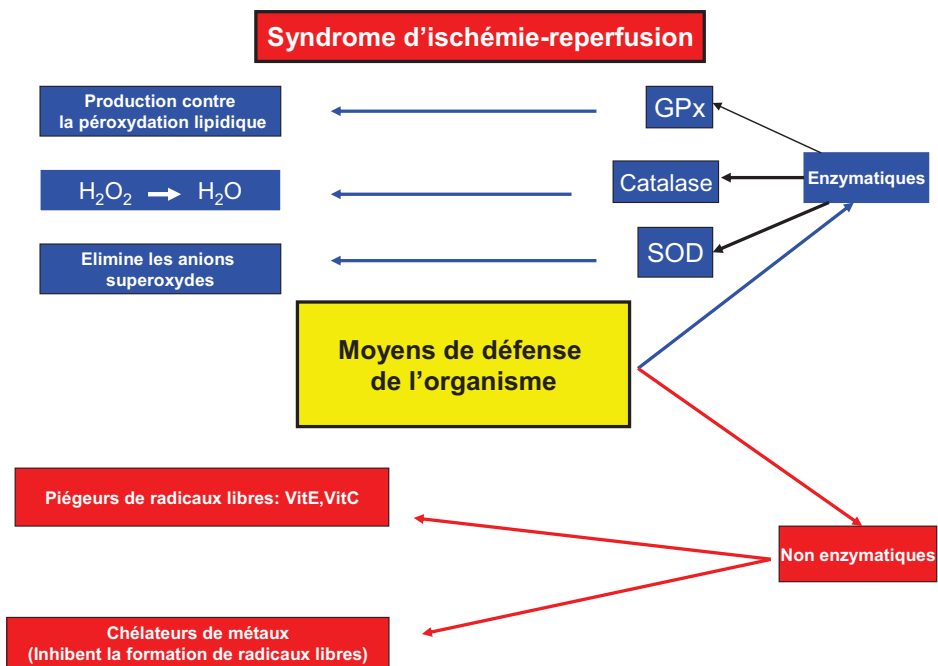


*Le radical superoxyde peut réduire le  $Fe^{3+}$  et régénérer le  $Fe^{2+}$ , selon la réaction :*



*Le bilan de ces deux dernières réactions (réaction d'Haber-Weiss) est donc :*





*Figure 14 : Moyens de défense contre la production radicalaire*

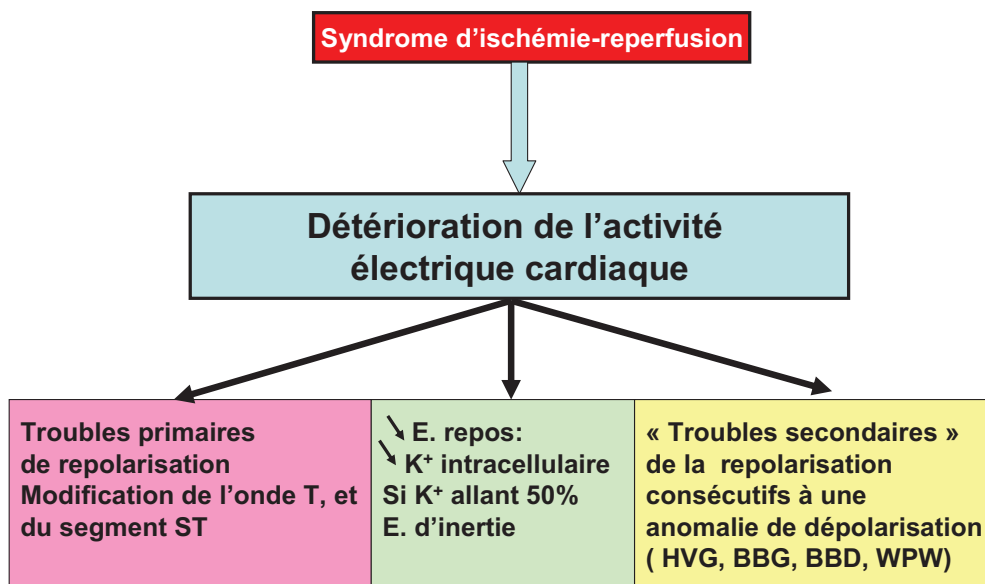
*(Timour, Practice UCBL, 2009)*



## **6 – Conséquences sur l'activité électrique (Figures 15, 16, 17, 18) :**

### ***a- Diminution du potentiel de repos* (69 ; 70 ; 71)**

Au cours de l'ischémie myocardique, il y a une diminution du potentiel de repos liée à la fuite cellulaire du  $K^+$  et donc à la diminution du potassium intracellulaire (72). La diminution du potentiel de repos s'aggrave progressivement avec l'intensité de l'ischémie. Si la perte de potassium intracellulaire augmente, la cellule devient de moins en moins excitable, jusqu'à ne plus être dépolarisable : c'est le potentiel d'inertie (73). Il est atteint en général pour une diminution de 50% de  $K^+$  intracellulaire. Ce phénomène est à la base des modifications de la repolarisation ventriculaire pendant l'ischémie. Par ailleurs, la vitesse de dépolarisation et l'amplitude du potentiel d'action sont diminuées (73).



*Figure 15 : Détérioration de l'activité électrique du cœur lors de l'ischémie myocardique (Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***b- Les troubles électriques.***

Au cours des CPI, différents troubles électriques sont observés. Il s'agit des :

+ ***troubles « primaires » de la repolarisation*** : ces troubles portent sur le segment ST et sur l'onde T (74 ; 75) et s'observent en cas d'ischémie myocardique (sténose) ou infarctus du myocarde : IDM (thrombose). Les troubles primaires de la repolarisation sont indépendantes du déroulement de la dépolarisation (76) et

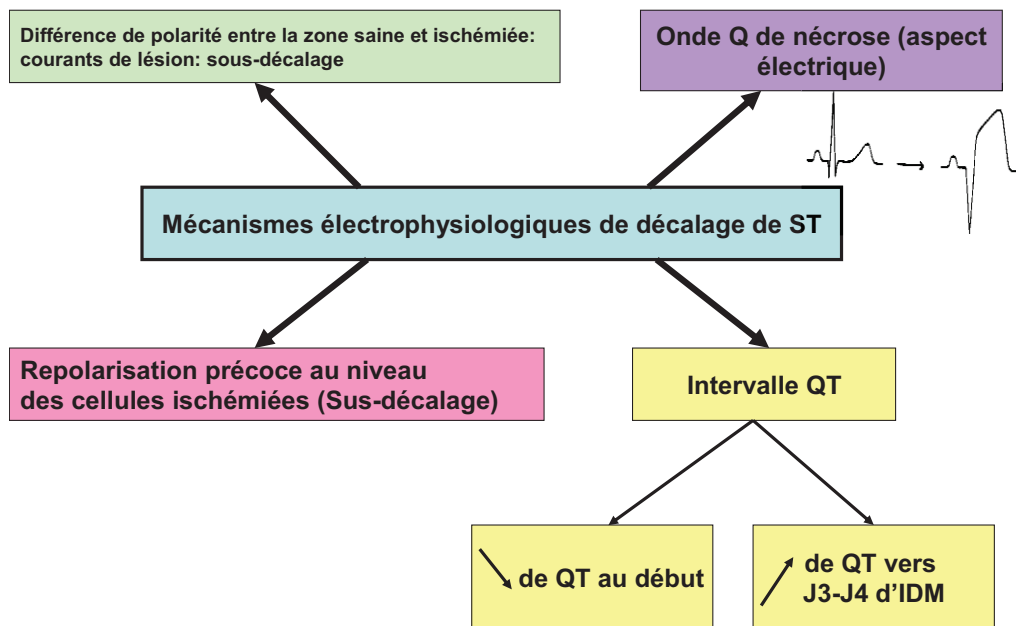
+ ***troubles « secondaires » de la repolarisation*** : ils sont consécutifs à une anomalie de la dépolarisation (hypertrophie ventriculaire : HVG, blocs de branches, syndrome de préexcitation ventriculaire tel que le syndrome de Wolf Parkinson White : WPW (77)).

Les altérations du segment ST (lésion) ou de l'onde T (ischémie) sont classées en sous-épocardiques et sous-endocardiques. Initialement signalé par Pardee (78), le sus-décalage du segment ST dû à une occlusion coronaire aiguë est très bien observé en expérimentation animale.

Les mécanismes électrophysiologiques du sus-décalage de ST sont encore incomplètement connus. Toutefois plusieurs hypothèses sont aujourd'hui disponibles (***Figure 16***) :

+ ***différence de polarité*** : en diastole il se développe une différence de polarité entre les cellules ischémiées et les cellules saines. Ceci provoque un sus-décalage plus ou moins important dit courant de lésion diastolique, du segment ST (79).

+ ***repolarisation précoce*** : Dès 1960, Reynolds (80) a mis nettement en évidence la survenue d'une repolarisation précoce au niveau des cellules ischémiques anoxiques. Ce phénomène pourrait également être à l'origine du sus- décalage du segment ST.



*Figure 16 : mécanismes électrophysiologiques du décalage du segment ST*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

### ***c- Genèse de l'onde Q (Figures 17)***

C'est la présence de l'onde Q qui signe le diagnostic, désigne le territoire nécrosé et laisse prévoir l'artère en cause (**Tableau 1**) :

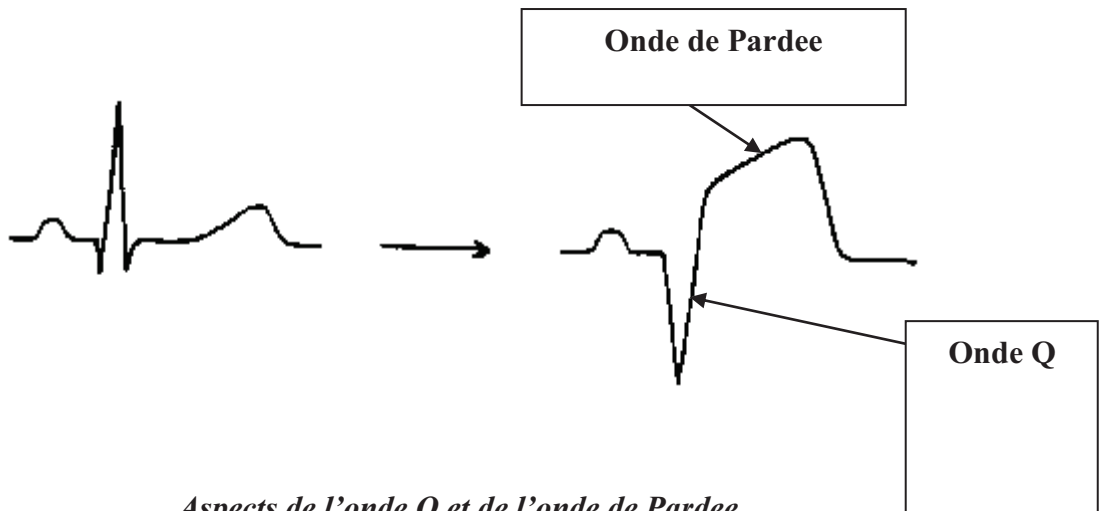
- La coronaire gauche = interventriculaire antérieure (IVA) + circonflexe (Cfx).

(l'artère diagonale est une branche de l'IVA)

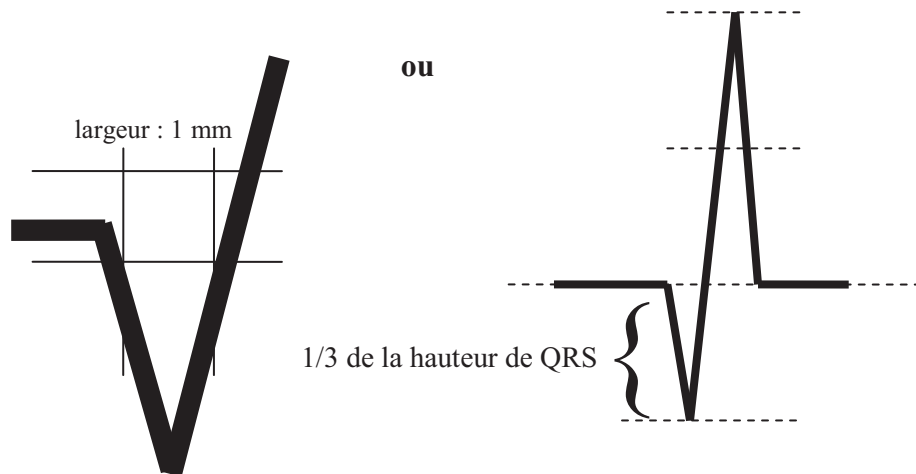
- La coronaire droite

Une cellule sévèrement ischémisée perdant son excitabilité devient électriquement inerte et soustrait au complexe QRS ses forces électriques. Si ce silence électrique est transmural, une électrode placée au niveau de l'épicarde en regard de la zone lésée enregistrera un vecteur totalement négatif (dépolariation du septum et du ventricule droit). Il y a donc réorientation de tout le vecteur de dépolariation myocardique qui fuit la zone ischémique aboutissant, suivant l'importance de cette dernière, à la naissance d'une onde Q ou à la diminution d'amplitude des ondes R. L'onde Q est appelée «nécrose électrique» mais n'a pas obligatoirement de corrélation anatomique. Une onde Q peut régresser (81). Elle ne correspond pas nécessairement à une atteinte ischémique transmurale (82).

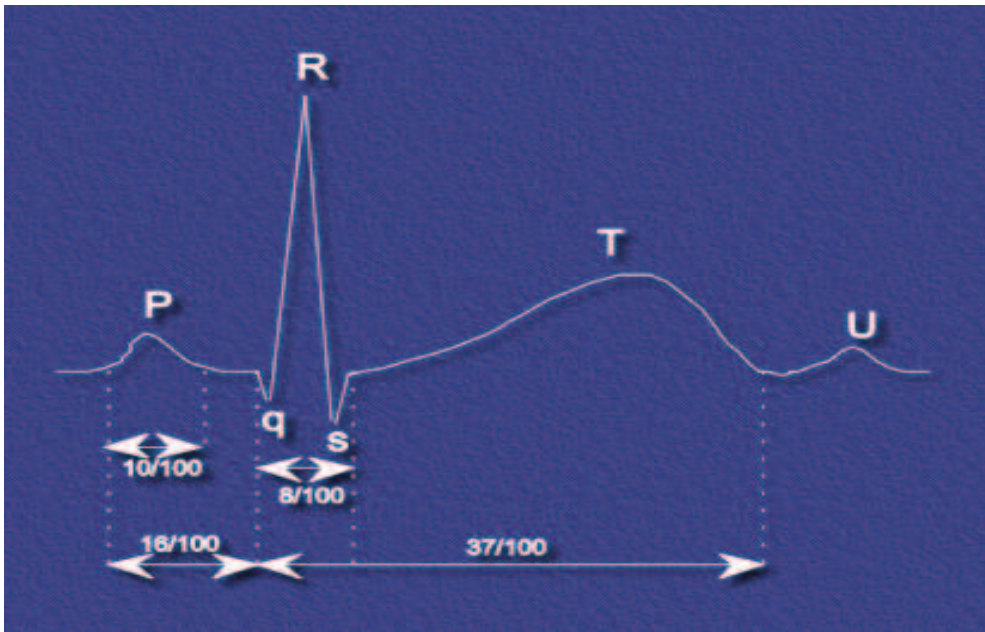
*NB : les anomalies de QRS apparaissent avec un décalage de quelques heures, parfois plus de 24 heures surtout dans les localisations inférieures. Il s'agit initialement d'une diminution d'amplitude de l'onde R ou d'une micro onde q ; au terme de l'évolution, on observe l'image de trou électrique de type QS ou QR. Ainsi, aux alentours de la 24<sup>ème</sup> heure, l'image dans le territoire ECG atteint est typiquement la suivante :*



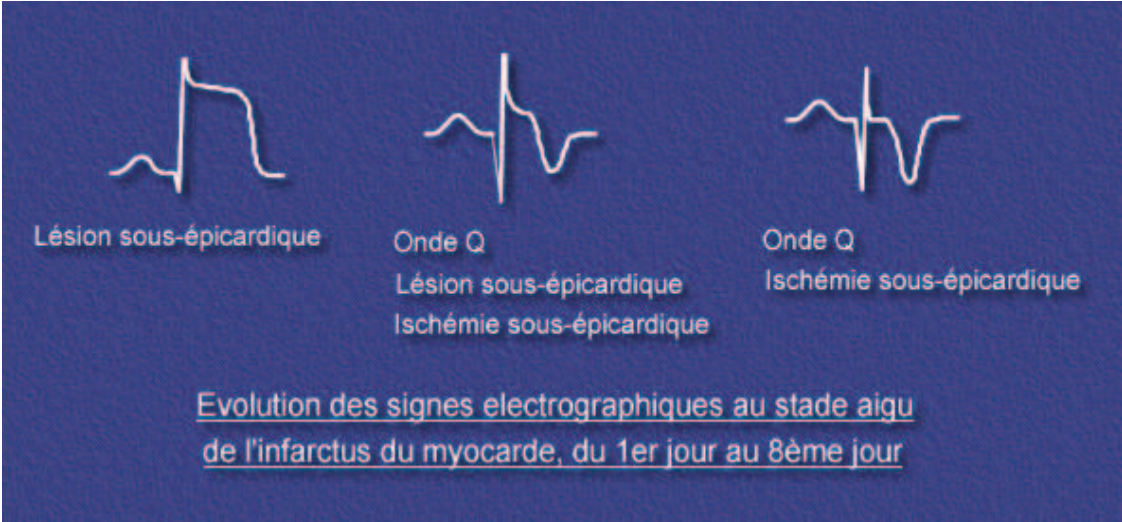
*Aspects de l'onde Q et de l'onde de Pardee*



*Caractéristiques des ondes Q pathologiques*

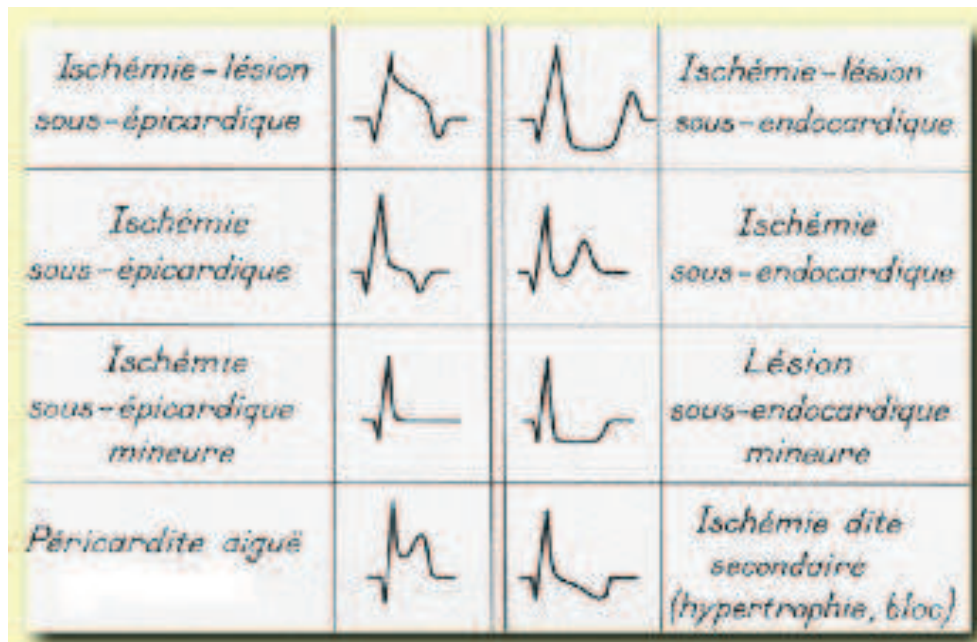


*ECG normal*



*Figures 17 : L'onde Q (d'après P. DASSIER, HEGP 2006)*





*Figure 18 : Repolarisations ventriculaires anormales*

### ***d- Intervalle QT***

La durée de QT qui représente la durée de l'ensemble systole et diastole électrique varie fréquemment au cours de l'ischémie myocardique aiguë. A la phase la plus précoce de cette dernière on observe surtout un raccourcissement de cet intervalle. Ce dernier est raccourci au maximum à l'acmé d'une attaque ischémique. Par contre, ce paramètre s'allonge au cours des premiers jours d'un infarctus myocardique notamment vers le troisième ou quatrième jour (73).

## ***7 – Conséquences sur l'activité hémodynamique***

***(Figure 19) :***

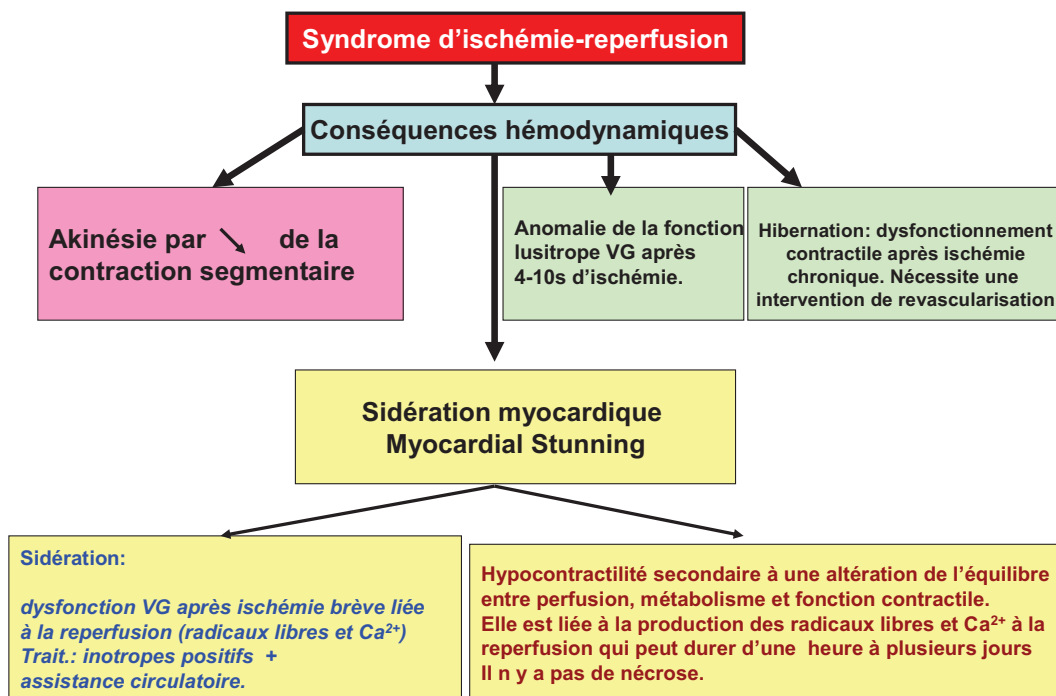
Différentes anomalies sont constatées. Il s'agit :

- ***d'akinésies ischémiques*** : à la suite d'une occlusion coronaire, la contraction diminue de façon brutale en aval de l'occlusion. Cette anomalie majeure de la cinétique segmentaire du myocarde ventriculaire (gauche et/ou droit) peut aller jusqu'à l'akinésie (83) :
- ***d'anomalies de la fonction lusitrope du ventricule gauche*** : l'ischémie myocardique diminue très précocement (après 4 à 5 battements) la relaxation ventriculaire gauche (84). Les anomalies de lusitropisme atteignent leur

maximum vers la 10ème seconde avant même que les troubles de la contraction ne se soient installés.

- ***des conséquences hémodynamiques de la reperfusion*** : dans les minutes qui suivent la reperfusion myocardique de nombreux auteurs ont signalé la survenue d'une dégradation des propriétés mécaniques du muscle cardiaque tant pour la contraction que pour la relaxation (85 ; 86). Cette détérioration de la fonction cardiaque peut toucher à la fois les zones ischémiées et les zones précédemment saines (87). Chez l'homme (88), une dégradation des indices de fonction ventriculaire gauche, globale et régionale a été observée immédiatement après la reperfusion par rapport aux données pré thérapeutiques, même si ultérieurement ces mêmes indices se sont à nouveau améliorés.

Après reperfusion myocardique en phase aiguë d'infarctus du myocarde, la récupération des performances hémodynamiques du myocarde touché est toujours retardée. Le phénomène de sidération myocardique est donc la règle et la récupération myocardique n'atteint son maximum qu'après quelques jours à plusieurs semaines (89).



*Figure 19 : Conséquences hémodynamiques de l'ischémie-reperfusion*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***8 - Arythmies par ischémie et/ou reperfusion (Figure 20) :***

La baisse de l'excitabilité cellulaire observée dans des zones ischémiques peut générer des arythmies de réentrées observées sur l'ECG par l'élargissement des complexes QRS. De plus, le tissu nodal étant lui-même ischémié, il perd ses propriétés fondamentales (automatisme, conduction...), ce qui explique l'apparition des blocs de conduction auriculo-ventriculaires et intraventriculaires (90). D'ailleurs, au niveau des cellules du système His-Purkinje, l'ischémie peut provoquer une hyperexcitabilité.

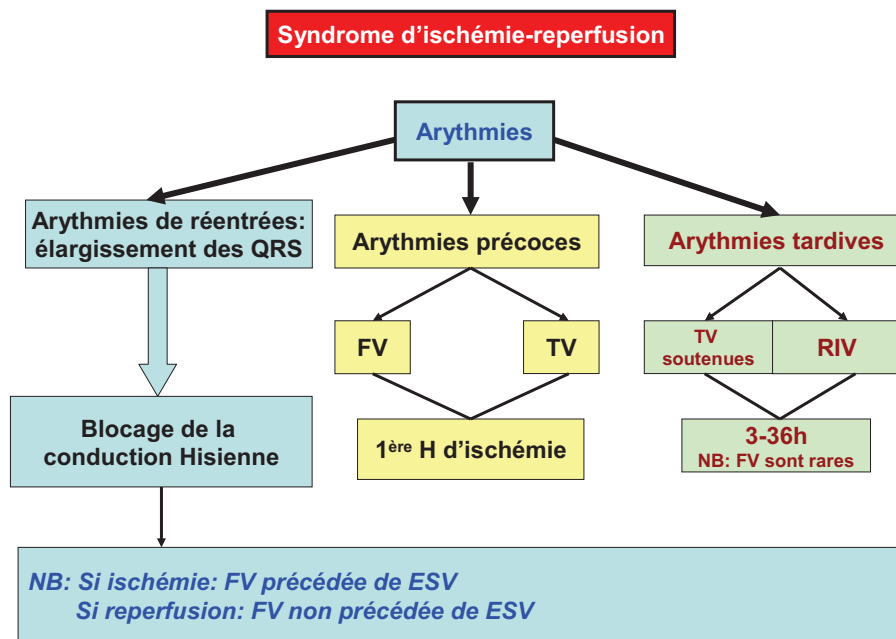
***A la phase aigue de l'IDM on observe :***

- ***des arythmies précoces*** (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire...) apparaissent dans les toutes premières heures de l'ischémie myocardique. Leur gravité est étroitement corrélée à la tachycardie sinusale ;

- ***des arythmies plus tardives*** : des tachycardies ventriculaires soutenues et des rythmes idioventriculaires apparaissent plus tardivement (entre la 6e heure et la 36e heure). Durant cette phase, les fibrillations ventriculaires sont rares.

*NB1 : à la phase tardive s'observent à nouveau plus fréquemment des fibrillations ventriculaires dues à des macro-réentrées. Ces troubles du rythme tardifs sont eux aussi fréquence cardiaque-dépendants.*

*NB2 : les arythmies de reperfusion, notamment les fibrillations ventriculaires, sont d'autant plus graves que la reperfusion est plus précoce (apparition de macro-réentrées) (91). Ces fibrillations ventriculaires de reperfusion ne sont pas précédées par une extrasystolie alors que les fibrillations ventriculaires ischémiques le sont.*



*Figure 20 : Arythmies induites par l'ischémie-reperfusion*

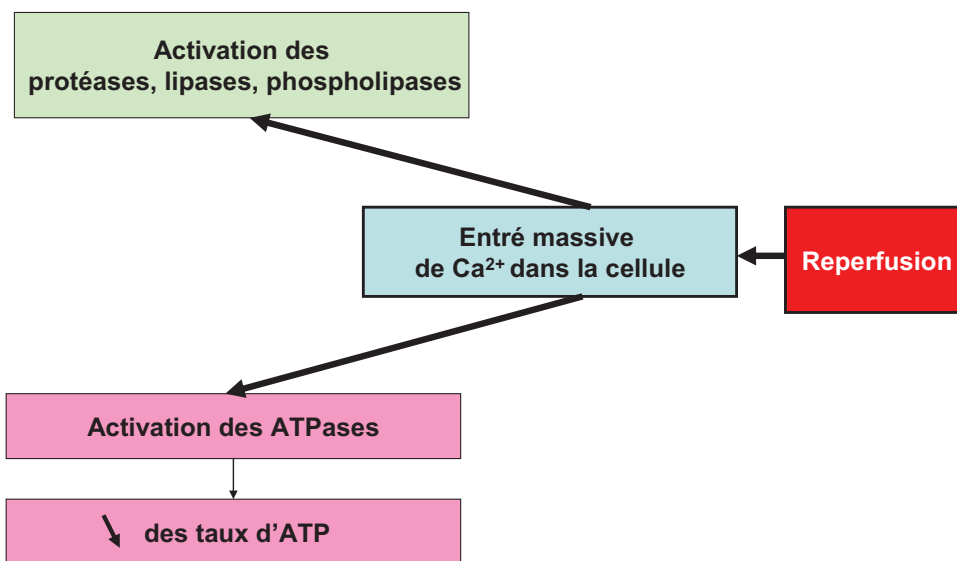
*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## ***9 - Aspects morphologiques des lésions de reperfusion***

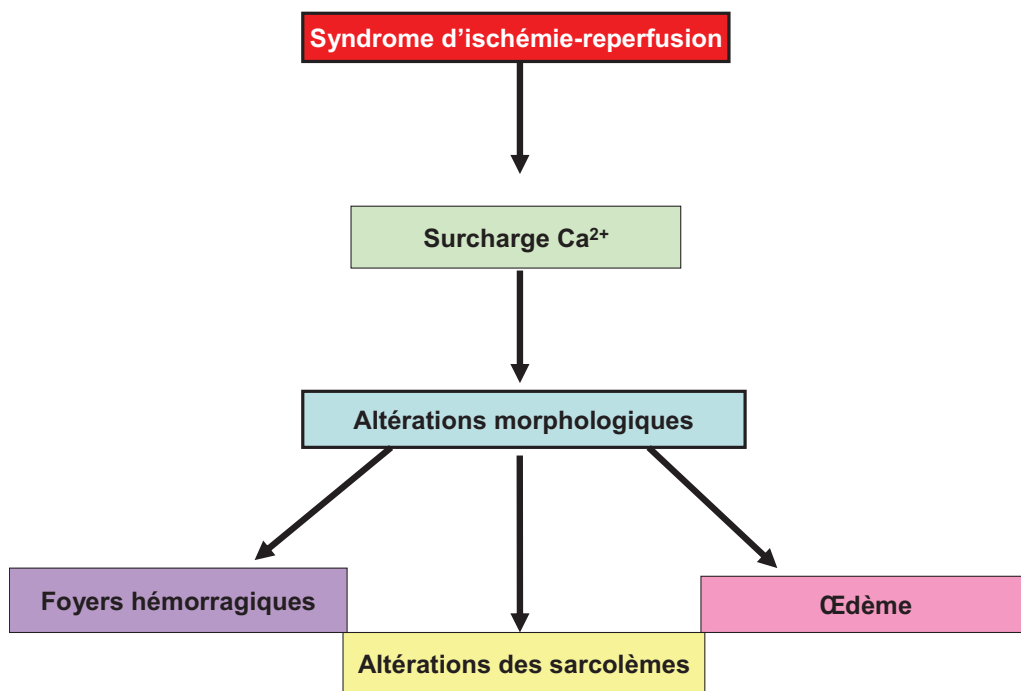
***(Figures 21 et 22) :***

Les altérations myofibrillaires, l'œdème, l'accumulation de calcium intracellulaire, les altérations sarcolemnales et les foyers hémorragiques sont observés dès les premières minutes de la reperfusion (31 ; 92).





*Figure 21 : Surcharge calcique intracellulaire et activation de diverses enzymes lors de l'ischémie myocardique (Timour, Practice UCBL, 2009)*



*Figure 22 : Altérations morphologiques consécutives à l'ischémie myocardique*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

## *Deuxième partie*

### *Effets cardiaques de la TMZ (revue de la littérature) :*

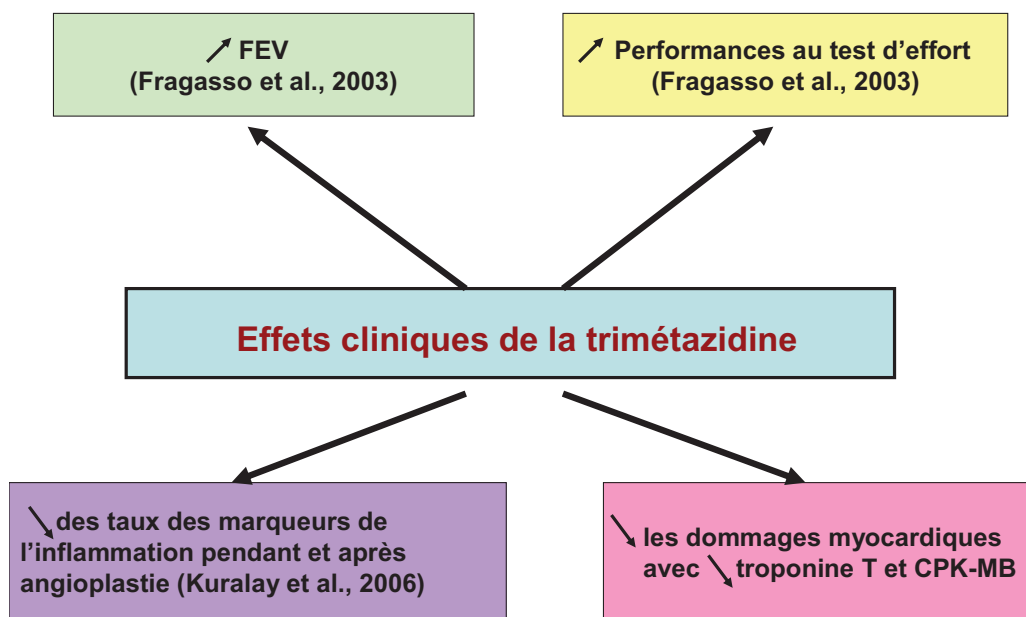
- *dans le traitement de l'angine de poitrine ;*
- *dans la prévention de la fibrillation  
ventriculaire d'origine ischémique.*

## *Effets antiischémiques de la TMZ*

Dans de nombreuses études, la TMZ a montré un rôle protecteur sur le tissu myocardique en cas d'ischémie en agissant à la fois sur les lésions de nécrose et sur les lésions induites par le syndrome d'ischémie reperfusion. (93 ; 94 ; 95).

Des études expérimentales et cliniques ont montré l'efficacité de la TMZ (**Figure 23**) qui :

- 1) diminue la taille de la zone ischémisée (10) et nécrosée (96) ;
- 2) augmente, à court et à long terme, la fraction d'éjection en post-ischémie (97) ;
- 3) améliore les performances au test d'effort (98).



*Figure 23 : Effets cliniques de la trimetazidine lors de l'ischémie myocardique.*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

Ainsi en cas d'ischémie prolongée, la cascade des lésions induites par l'anoxie **(Figure 24)** sera ralentie par la TMZ qui :

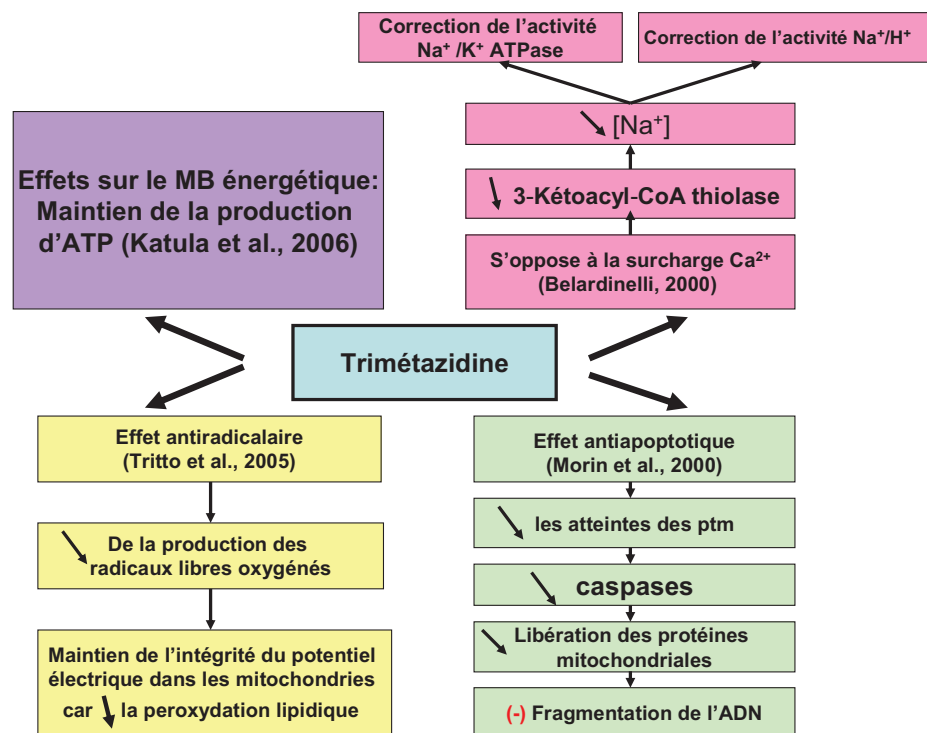
1) favorise, par rapport aux témoins, la production d'ATP (17 ; 99). Elle permet effectivement dans une certaine mesure un maintien de la production d'ATP et s'oppose, en même temps, aux mouvements ioniques induits par l'hypoxémie (99 ; 100) ; participant ainsi au maintien de l'homéostasie cellulaire ;

2) lutte contre la surcharge calcique et les anomalies ioniques (18 ; 94 ; 100 ; 101 ; 102) ;

3) limite l'acidose métabolique consécutive à l'ischémie myocardique (18 ; 95 ; 103 ; 104 ; 105 ; 106) ;

4) permet, après l'ischémie-reperfusion, une diminution de la production des radicaux libres (17 ; 106) et

5) exerce un effet antiapoptotique (107).



*Figure 24 : Différents effets de la trimetazidine lors de l'ischémie myocardique.*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

Ce rôle protecteur pourrait s'expliquer par son action sur la fonction mitochondriale qui permet de maintenir l'homéostasie cellulaire (108 ; 109) et diminue le risque de lésions cellulaires irréversibles à la levée de l'anoxie (110). En effet, il a été démontré que la TMZ présentait des sites de liaison mitochondriaux (49). Cette action au niveau mitochondrial tend à minorer l'atteinte des pores de transition transmembranaires (ptm) impliqués dans la survenue de l'apoptose (111). Elle diminue ainsi la production de caspases et la libération des protéines mitochondriales activant la fragmentation de l'ADN (96 ; 107).

L'ensemble de ces effets indique, dans la prise en charge du patient coronarien, la place de la TMZ dans un schéma thérapeutique au long cours en association avec les autres traitements (112 ; 113 ; 114). Cette place est justifiée par un mécanisme d'action original d'autant plus que la TMZ ne modifie pas l'hémodynamique cardiaque (115) et ne majore pas les effets hémodynamiques des autres traitements.

De plus de nouvelles indications sont envisageables avec la TMZ qui :

- diminue le taux des marqueurs de l'inflammation en per et post-angioplastie, ce qui ouvre des perspectives intéressantes quant à son éventuelle utilisation dans la prévention des lésions inflammatoires induites par les coronarographies. (116)

- pourrait avoir un rôle dans la chirurgie cardiaque en luttant contre la survenue des lésions induites lors de la reperfusion. Elle a montré d'ailleurs une



réduction des dommages myocardiques dans les suites d'une cardioplégie en diminuant les taux de troponine T et de CPK-MB. (117).

Nous allons détailler les effets de la TMZ dans les CPI, respectivement, chez l'animal et chez l'homme.

## ***I – Dans l’angine de poitrine et/ou IDM***

### ***1 – Effets chez l’animal :***

#### ***a- Description :***

##### ***a<sub>1</sub> - Effets antiischémiques in vitro/ex vivo :***

Les effets protecteurs de la TMZ sur des modèles d'ischémie réalisés sur cœurs isolés de rats ont été rapportés par de nombreux auteurs (118 ; 119 ; 120). D'une façon générale, sur des préparations soumises à l'ischémie, la TMZ : 1) améliore l'état bioénergétique ; 2) diminue l'acidose intracellulaire ; 3) améliore la récupération fonctionnelle du myocarde à la reperfusion.

##### ***a<sub>2</sub>- Effets antiischémiques in vivo***

L'administration de la TMZ :

- ***à des rats*** soumis à une ischémie induite par la ligature de la coronaire gauche, d'une durée de 30 min, suivie d'une reperfusion de 48h indique que cette molécule limite le volume de la zone infarctée de 40 et 47 % à la dose de 2.5 et 5 mg/kg respectivement (121) ;

- ***à des lapins***, à la dose unique de 3 mg/kg, 3 heures avant un épisode d'occlusion coronaire d'une durée de 45 minutes, permet de réduire significativement la taille de la zone infarctée observée après 24 heures de reperfusion (122) ;

- à *des chiens* porteurs d'un infarctus du myocarde induit par ligature coronaire, en perfusion I.V. durant 48 heures suivie d'un relais par voie orale 2 fois par jour à raison de 2 mg/kg, réduit la mortalité de 55 % à 12 % chez les animaux traités (123) ;

- à *des porcs*, après l'occlusion de l'artère interventriculaire antérieure à la dose unique de 15 mg/kg, réduit le pourcentage de l'aire soumise à l'ischémie de 38% +/- 3% à 28% +/- 4% (10).

Par ailleurs, Williams et al., 1993 ont montré que la TMZ (2,5 mg/kg en IV), administrée avant une brève période d'occlusion coronaire (30 minutes) permettait de bloquer l'afflux de neutrophiles dans la zone ischémisée reperfusée (124).

### ***b- Mécanismes :***

De nombreuses études semblent clairement indiquer que le mécanisme d'action de la TMZ permettant d'expliquer ses propriétés antiischémiques ne relève pas d'un effet hémodynamique (125) ni d'une action sur des récepteurs spécifiques (126). Certaines études permettent cependant de suggérer que la TMZ exerce ses effets antiischémiques par l'intermédiaire de propriétés cytoprotectrices.

### *b<sub>1</sub> - Effets hémodynamiques :*

Aucune modification du débit coronaire n'a été observée avec la TMZ utilisée à des concentrations de  $10^{-4}$  molaires (127). Timour et al., 1991 confirment dans les conditions in vivo chez le chien anesthésié et traité par des doses de TMZ en progression géométrique comprises entre 0,5 et 2 mg/kg, son absence d'effet hémodynamique (125). Ces auteurs précisent que la TMZ n'affecte ni la pression artérielle moyenne, ni le rythme cardiaque, ni la résistance vasculaire périphérique. Ces résultats montrent que pour les doses utilisées, la TMZ exerce un effet bénéfique marqué sur le cœur ischémié, sans influencer directement les paramètres hémodynamiques. De ce fait, son association avec les autres médicaments utilisés dans le traitement des CPI ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés) ne majore pas les effets hémodynamiques de ces derniers.

L'absence d'effet hémodynamique de la TMZ a d'ailleurs été soulignée par Takenaka et al., dès 1976. Ces auteurs ont effectivement indiqué qu'administrée à la dose de 2 mg/kg, la TMZ n'a aucun effet sur les paramètres hémodynamiques systémiques ou coronariens chez le chien anesthésié (128).

L'ensemble de ces résultats montre que la TMZ aux doses utilisées en thérapeutique n'a pas d'effets hémodynamiques notables.

## ***b<sub>2</sub> - Interactions ioniques et réceptorielles***

La trimetazidine n'a pas d'effet direct sur les structures membranaires cardiaques et vasculaires responsables de l'excitabilité et du maintien des gradients d'ions de part et d'autre de la membrane cellulaire. En effet, Renaud (1988) montre, que la TMZ ne possède d'activité, stimulante ou inhibitrice, ni sur les canaux ioniques Na<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup>, ni sur l'échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>, ni sur l'activité des pompes ATPasiques Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-dépendantes (126).

Par ailleurs, selon Hugtenburg et al., 1989, la TMZ ne modifie pas, chez le rat, la réponse vasoconstrictive induite par un agoniste  $\alpha$ 1 (la cirazoline) ou un agoniste  $\alpha$ 2 (B-HT920 : 2-amino-6-allyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo-(4,5-d) azepine). Ils concluent que la TMZ ne possède aucun effet agoniste ou antagoniste  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2. En revanche, la vasoconstriction provoquée par le B-HT920 est neutralisée par un antagoniste calcique en l'occurrence la nifédipine et non par la TMZ qui ne posséderait donc pas d'effet anticalcique (129).

## ***b<sub>3</sub> - Propriétés cytoprotectrices de la trimetazidine***

### ***- TMZ et métabolisme énergétique (Figure 24) :***

L'évolution des teneurs en ATP, PCr, Adénosine diphosphate (ADP), Adénosine monophosphate (AMP), pyruvate, lactate et glycogène a été comparée lors de l'ischémie myocardique dans les conditions témoins et sous TMZ. Les résultats

indiquent que l'ischémie entraîne une chute importante des teneurs en ATP (34 %) et en PCr. L'apport de la TMZ permet de limiter la chute de l'ATP à 16 % au niveau des cœurs de rats prétraités par cette molécule. Il n'y aurait, pour certains auteurs, pas d'effet sur les taux de PCr (130). Un effet similaire est rapporté par d'autres auteurs (131 ; 132) qui indique que la TMZ induit une meilleure restauration de la teneur en ATP en fin de reperfusion (38 % supérieure à celle des témoins), mais qui trouvent, quant à eux, une récupération complète des réserves en PCr. Un ralentissement de l'acidification intracellulaire a par ailleurs été aussi observé.

**- TMZ et transports d'ions (Figure 24) :**

Nous avons déjà indiqué, dans les conditions physiologiques, l'absence d'effet de la TMZ sur les structures et fonctions des transporteurs d'ions dans la cellule cardiaque. Mais, en cas d'acidose cellulaire, la TMZ induit une baisse (126) :

- de l'influx de  $\text{Na}^+$  par le biais de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ;
- de l'influx de  $\text{Ca}^{2+}$  par le biais de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

Par ailleurs, cet auteur rapporte que la diminution de l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  est liée à la baisse de l'influx sodique entraînant à son tour une baisse des concentrations intracellulaires en  $\text{Na}^+$ . Il est à noter que l'influx sodique est sous la dépendance directe du niveau d'acidification intracellulaire. Ces effets sont d'autant plus appréciables que l'action des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  induit une surcharge calcique lors de la reperfusion provoquant ainsi des perturbations de la récupération mécanique (133).

Lombet et al., 1989 confirment ce résultat sur un modèle de cellules cardiaques en culture en montrant que la trimetazidine ( $3.10^{-4}$  M) induit un effet protecteur significatif vis-à-vis de la nécrose induite par une acidose intracellulaire (134) en limitant la fuite de  $\alpha$ -hydroxybutyrate-déshydrogénase ( $\alpha$ -HBDH) de 68 % comparativement aux contrôles non traités.

Ces effets expliquent que la TMZ, protège les cardiomyocytes des effets délétères de l'acidose intracellulaire, permettant ainsi le maintien des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane, ce qui a pour conséquence la restauration des propriétés d'excitabilité membranaire.

*L'ensemble de ces résultats confirme que la trimetazidine est une substance cardioprotectrice active sur les désordres métaboliques induits par l'ischémie, qu'elle limite la production des radicaux libres formés durant le processus d'ischémie reperfusion sans avoir par elle-même un rôle direct de type piègeur de radicaux libres ainsi que cela a été montré pour la vitamine E. La moindre production de radicaux libres oxygénés montre que la trimetazidine limite les évènements associés au choc oxydatif qui a essentiellement lieu durant la phase de reperfusion.*

*La modification des métabolismes oxydatifs au cours de l'ischémie pourrait être à l'origine d'un effet protecteur des membranes cellulaires bénéfique à la reperfusion, tout en plaçant le cœur dans des conditions d'utilisation énergétique favorables.*

## ***2 – Effets chez l’homme :***

Les propriétés de la TMZ ont été mises en évidence en clinique humaine (135).

Elles se traduisent chez les patients en ischémie myocardique par :

- 1) une amélioration de la perfusion myocardique (136 ; 137) ;
- 2) une amélioration de la fraction d’éjection ventriculaire gauche (138) ;
- 3) une réduction du volume ventriculaire résiduel télésystolique (136). De

plus, utilisée durant la thrombolyse des patients en phase aiguë d’infarctus du myocarde, la TMZ s’est avérée capable de réduire les lésions de reperfusion (110).

Selon Chaloupka, 2006, la TMZ joue un rôle bénéfique dans l’angine de poitrine paroxystique durant l’exercice (139). Le même auteur indique que la TMZ réduit l’incidence de l’ischémie myocardique chez les patients monitorés par Holter. Il indique que l’administration de la TMZ durant 12 semaines améliore la qualité de vie des patients. Des effets similaires ont été rapportés par Kutala et al., 2006 (17) qui indiquent que le traitement par TMZ protège le cœur contre les lésions de l’ischémie-reperfusion. Ces auteurs indiquent que ce bénéfice serait dû à l’action antiischémique et antiradicalaire combinée de cette molécule.

Dans une étude récente, Di Napoli et al., 2007 (5) ont étudié les effets de la TMZ sur la mortalité et l’insuffisance cardiaque chez les patients hospitalisés et souffrant de CPI. Ils montrent une baisse significative de la mortalité chez ces patients.



Selon Sisakian et al., 2007, le bénéfice de l'emploi de la TMZ dans le traitement des CPI s'explique par son effet métabolique lié à l'inhibition sélective de la 3-kétoacyl-Coenzyme A-thiolase mitochondriale (140). De ce fait, la TMZ pourrait améliorer la fonction systolique du ventricule gauche et la tolérance à l'exercice physique des patients souffrants de CPI. Un effet protecteur a également été observé lors des CPI avec la TMZ par Chagas et al., 2008 (4) qui indiquent une augmentation de la production d'ATP par unité d'oxygène consommée.

Par ailleurs, Ciapponi et al., 2005 (113), rapportent dans la base de données Cochrane que la TMZ est plus efficace que le placebo dans le traitement des CPI puisqu'elle diminue le nombre de crises hebdomadaires ainsi que la consommation de trinitrine. Elle améliore, de plus, l'importance du sous-décalage du segment ST de façon significative. L'ensemble de ces effets serait dû à l'amélioration du métabolisme intracardiomyocytaire. Des effets similaires ont été rapportés par Grabczewska et al., 2008 qui indiquent également que la TMZ améliore la tolérance à l'exercice et retarde le sous-décalage du segment ST, n'apparaissant que pour des exercices plus intenses (141).

La plupart des études de la littérature insistent sur l'amélioration des performances métaboliques du myocarde chez les patients atteints de CPI et traités par la TMZ. Jackson, 2001 soulignent les résultats du rapport de l'ESC (European Society of Cardiology) indiqué dans le « guidelines » 1997 et indique l'efficacité des molécules à effet métabolique dans la réduction de la douleur chez les patients souffrants de CPI (142). L'ESC précise que l'emploi combiné de la TMZ et des antiangineux à effet hémodynamique diminue effectivement la douleur récurrente

chez au moins 64% des patients (142). Il insiste également sur le fait que l'ensemble des études rapportées dans la littérature sont des études de « petites taille » qui indiquent toutes, une amélioration des conséquences cliniques des CPI chez les patients traités par la TMZ et suggère que des études plus vastes soient entreprises pour confirmer le bénéfice clinique de cette molécule.

La particularité de la TMZ réside dans le fait que cette substance n'a aucune propriété  $\beta$ -bloquante ni vasodilatatrice (143 ; 144). En effet, son administration ne provoque pas de modification significative de la fréquence ou de l'hémodynamique cardiaque ; ce qui est particulièrement intéressant chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, souffrant, de plus, d'ischémie myocardique (145).

Les mécanismes responsables de l'effet antiischémique de la TMZ ne sont pas clairement élucidés (99), bien que la plupart des auteurs évoquent un mécanisme métabolique (108 ; 146). Mais, un mécanisme ionique ne peut être totalement exclu (94 ; 147). En effet, selon ces auteurs, l'optimisation du métabolisme cardiaque par la TMZ aboutit à limiter l'accumulation du calcium, réduit l'acidose et diminue la production des radicaux libres améliorant ainsi la microcirculation coronaire durant la reperfusion. Des effets similaires ont été constatés par Barsotti et Di Napoli, 2004 (94).

## ***II– Effets antifibrillants de la TMZ***

Un autre effet de la TMZ rapporté dans la littérature est la capacité de cette substance à augmenter le seuil électrique de fibrillation ventriculaire (VFT) durant l'ischémie myocardique. En effet, selon Vaillant et al., 2008 (10), la TMZ protège contre la fibrillation ventriculaire d'origine ischémique obtenue par la ligature totale et temporaire de l'artère interventriculaire antérieure chez le porc. Ces auteurs mettent, effectivement, en évidence l'effet antifibrillant de la TMZ qui : 1) augmente de façon significative le seuil électrique de fibrillation ventriculaire ; 2) abaisse la masse ischémiée du muscle cardiaque ; 3) retentit favorablement sur les taux de malondialdéhyde (MDA), ce qui traduit une baisse de l'index de la peroxydation lipidique (effet antiradicalaire). Cette protection s'explique par divers mécanismes en rapport avec des effets antiradicalaires, métaboliques et ioniques :

### ***1 – Effets antiradicalaires (Figure 24) :***

L'ischémie tissulaire produit des radicaux libres en particulier l'ion hydroxyle ( $\text{OH}^-$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $\text{HOOH}^\cdot$ ). Ces radicaux libres ont la propriété d'interagir avec les phospholipides des membranes cellulaires selon la réaction :  $\text{RCOOH} + \text{OH}^- \rightarrow \text{RCOO}^- + \text{H}_2\text{O}$ . La réaction en chaîne qui s'en suit aboutit, pour un ion hydroxyle unique initialement généré, à la peroxydation d'une centaine de phospholipides membranaires et, en conséquence, à la dégradation de l'intégrité de la membrane cellulaire (103). L'arrivée massive des radicaux libres

dans le myocarde durant la reperfusion ainsi que l'augmentation de leur production explique la survenue des lésions de reperfusion. En effet, les arythmies de reperfusion, fréquemment rencontrées après la reperméabilisation des coronaires, pourraient être la conséquence de la production de radicaux libres responsables, à leur tour, d'une altération membranaire et en conséquence de surcharges ioniques, notamment calcique, intracellulaires (94).

L'effet antifibrillant de la TMZ que Vaillant et al., 2008 (10) ont mis en évidence dans leur modèle d'ischémie myocardique pourrait être lié, du moins en partie, à la réduction des taux de MDA, donc à son effet antiradicalaire. Cet effet a déjà été mis en évidence par Barsotti and di Napoli, 2004 (94). Enfin, la diminution de production des radicaux libres oxygénés observée avec la TMZ peut, selon Monteiro et al., 2004 (109), expliquer un des effets favorables de ce produit représenté par le maintien de l'intégrité du potentiel électrique dans les mitochondries. Cependant, selon Fantini et al., 1994 (100), l'effet cytoprotecteur de la TMZ sur les myocytes ventriculaires pourrait être lié à des effets métaboliques.

Un effet antiradicalaire a également été observé par Maridonneau-Parini, 1986 (103). Cet auteur qui a étudié les effets de la trimetazidine sur les altérations d'érythrocytes provenant de volontaires sains préalablement traités durant 7 jours aux doses de 40 à 60 mg/j par voie orale a effectivement observé une baisse de près de 50% des taux de malondialdéhyde chez ces sujets.

D'autres auteurs, Iliou et al., 1989 comparent les effets antiradicalaires de la vitamine E à ceux de la TMZ sur la nécrose cellulaire induite par les radicaux libres. Dans ce travail les auteurs ont utilisé une enzyme, en l'occurrence  $\alpha$ -HBDH dont la libération sert d'indicateur de la nécrose induite par l'attaque radicalaire. L'activité de la trimetazidine est comparée à celle de la vitamine E. Dans ces conditions, la vitamine E ( $3 \cdot 10^{-4}$  M) présente un effet protecteur de 86 % vis-à-vis de l'action des radicaux libres sur la nécrose cellulaire, alors que l'effet protecteur de la trimetazidine ( $5 \cdot 10^{-4}$  M) n'est que de 17 % (148).

Maupoil et al., 1990 confirment ces résultats en étudiant les effets de la trimetazidine sur la génération des radicaux libres par des cœurs de rat, par la technique de résonance paramagnétique électronique (RPE). Ils indiquent qu'en présence de trimetazidine, la concentration en radicaux libres formés est diminuée de 24 % par rapport aux animaux de contrôles non traités (149). Par contre, le niveau des lipides peroxydés, exprimé en malondialdéhyde, reste inchangé. Cependant, Charlon et al., 1990 ont montré une baisse des taux de malondialdéhyde de 25 % par rapport aux animaux non traités (150).

## ***2 – Effets métaboliques (Figure 25) :***

Selon d'autres auteurs (151 ; 152 ; 153), il semblerait que la propriété antiischémique de la trimetazidine soit basée sur son effet modulateur métabolique qui se traduit par l'inhibition de l'oxydation des acides gras.

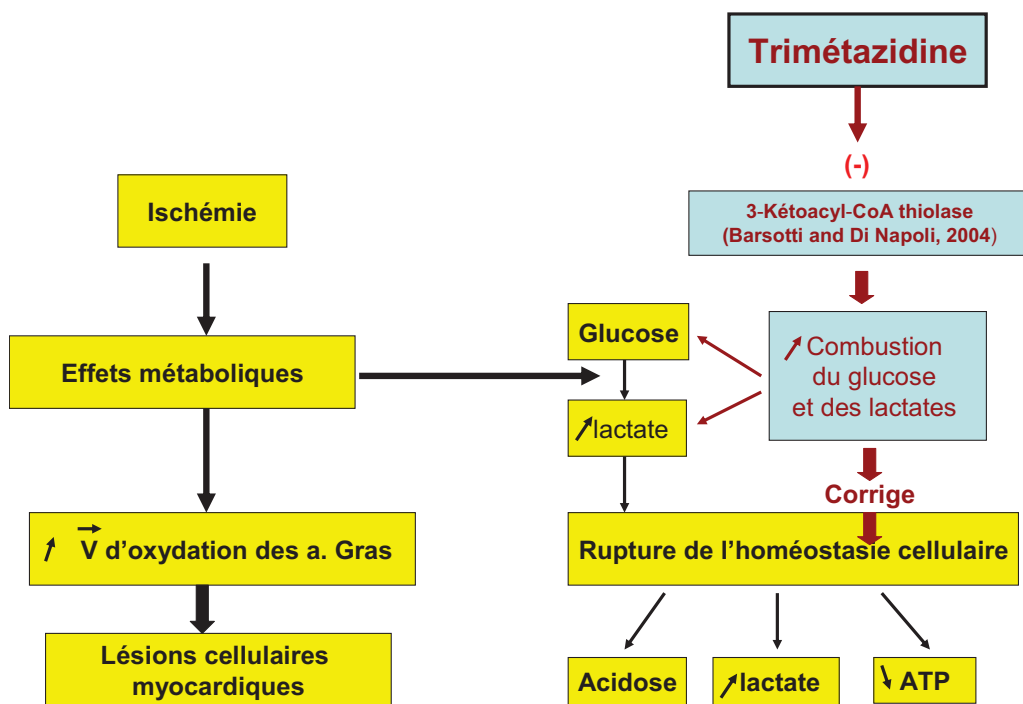
La vitesse élevée d'oxydation des acides gras est un élément important dans la survenue de lésions cellulaires myocardiques d'origine ischémique (154).

L'ischémie altère le métabolisme cardiaque et accélère la vitesse de conversion du glucose en lactate interrompant ainsi le captage du lactate par le cœur. Ce phénomène a pour conséquence la rupture de l'homéostasie cellulaire responsable de l'acidose, de l'accumulation du lactate et de la baisse des taux d'ATP (155).

Selon ces auteurs, le myocarde ischémié continue à développer l'essentiel de son énergie par l'oxydation des acides gras malgré une vitesse élevée de production de lactate. Or, c'est précisément la rupture du métabolisme cardiaque observée lors de l'ischémie qui est améliorée par des agents capables de réduire l'oxydation des acides gras et d'accroître la combustion du glucose et du lactate. Ces effets ont pour conséquence un bénéfice thérapeutique chez les patients souffrant d'ischémie myocardique.

C'est le cas de la TMZ qui en inhibant la 3-ketoacyl-Coenzyme A-thiolase accroît la combustion du glucose et du lactate (156). Cette action est confirmée par Barsotti et Di Napoli, 2004 (94), qui montrent que l'inhibition intramyocytaire de 3-kétoacyl-Coenzyme A-thiolase aboutit à un déplacement de l'oxydation des acides gras vers l'oxydation du glucose. La thérapie métabolique après la reperfusion du myocarde chez des patients avec angine de poitrine récurrente est également suggérée par Szwed, 2004 (145).

Ce mécanisme métabolique de la TMZ pourrait, lors de l'interruption du flux sanguin coronaire, expliquer la diminution de la masse cardiaque ischémiée et des troubles électriques qui en découlent.



*Figure 25 : Effets métaboliques de la trimetazidine.*

*(Timour, Practice UCBL, 2009)*

### ***3 - Effets ioniques :***

Des travaux réalisés sur le même modèle animal, indique que les  $\beta$ -bloquants (157) et les inhibiteurs calciques protégeaient également contre la fibrillation ventriculaire d'origine ischémique (158 ; 159). L'effet favorable des  $\beta$ -bloquants semble être lié à la bradycardie (157) qui diminue le travail ventriculaire et les besoins myocardiques en oxygène. L'effet favorable des inhibiteurs calciques, dû à la correction de la surcharge calcique, permet de s'opposer à la réduction de la durée des potentiels monophasiques d'action et à l'hyperexcitabilité.

Lors d'un arrêt circulatoire coronarien d'origine ischémique, les fibres musculaires perdent du  $K^+$  dès les premières secondes de l'occlusion tandis que s'accumulent dans les cellules myocardiques les ions  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  (160) ; provoquant ainsi leur dépolarisation. Il s'en suit une réduction de la durée des potentiels monophasiques d'action indiquant l'hyperexcitabilité cellulaire responsable d'une hyper-automaticité (161). L'accumulation des ions  $Ca^{2+}$  intramyocytaires serait responsable du déclenchement de la fibrillation ventriculaire (162).

En effet, durant l'ischémie, les concentrations ioniques, sodiques et calciques, intramyocytaires augmentent de façon proportionnelle à la sévérité de l'ischémie pour atteindre une augmentation de l'ordre de 2 fois la normale lorsque le flux coronaire est proche de zéro (104 ; 163). Selon ces auteurs, les mécanismes responsables de l'accroissement des concentrations de  $Na^+$  intracellulaires durant l'ischémie seraient :



- la réduction de l'extrusion du  $\text{Na}^+$  via la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ;
- et/ou l'augmentation de l'influx du  $\text{Na}^+$  via l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .

Or, les pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPases sont inhibées lors de l'ischémie (164). Selon El Banani et al., 2000, la TMZ réduit significativement l'augmentation des concentrations intracellulaires en  $\text{Na}^+$  (104). Les auteurs admettent que la baisse des concentrations du  $\text{Na}^+$ , consécutive à l'inhibition de l'activité de la 3-kétoacyl-CoA thiolase, aboutit à l'inhibition de l'oxydation des acides gras à longue chaîne. De plus et selon les mêmes auteurs, l'augmentation des concentrations  $\text{Na}^+$  durant la reperfusion serait prévenue par la TMZ.

Comme nous l'avons vu plus haut, les flux sodiques et calciques sont corrélés. Il n'est donc pas impossible que l'effet favorable de la TMZ dans la prévention de la fibrillation ventriculaire d'origine ischémique ait un substratum ionique basé sur l'amélioration de la surcharge calcique intracellulaire (10). Cependant cette hypothèse doit être confirmée par des études électrophysiologiques appropriées.

Quoi qu'il en soit, l'optimisation du métabolisme cardiaque avec la TMZ pourrait :

- 1) limiter l'accumulation du calcium intramyocytaire ;
- 2) corriger l'acidose cellulaire ;
- 3) réduire la production des radicaux libres oxygénés.

L'amélioration de la microcirculation coronarienne durant la reperfusion obtenue avec la TMZ pourrait expliquer son effet antiischémique direct (18).

En conclusion, la TMZ améliore le rendement du métabolisme énergétique. Son effet antiradicalaire pourrait en s'opposant à la peroxydation lipidique, contribuer

au maintien de l'homéostasie ionique protégeant ainsi contre la fibrillation ventriculaire d'origine ischémique.

## ***Conclusion :***

Cette revue de la littérature nous indique les conséquences néfastes de l'ischémie myocardique tant sur le plan oxydatif qu'énergétique, ionique, radicalaire et apoptotique. Les conséquences de telles altérations se traduisent chez l'homme par des modifications des propriétés électrophysiologiques et hémodynamiques parfois fatales. Si sur le plan thérapeutique, de nombreuses substances sont disponibles sur le marché, aucune n'est capable d'améliorer, à elle seule, l'ensemble des altérations produites par l'ischémie :

- les substances, à action hémodynamiques ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques etc.), sont capables, toutes, de réduire la demande en oxygène et d'améliorer ainsi la perfusion myocardique. Leur efficacité n'est pas à remettre en question ; de même que leur utilité en première intention.
- la trimetazidine est, quant à elle, douée d'une action antiangineuse, qui protège le myocarde ischémié par : 1) une amélioration des conditions métaboliques locales ; 2) une action antiapoptotique ; 3) une baisse de production radicalaire. De plus Vaillant et al., 2008 (10) ont rapporté une protection contre la fibrillation ventriculaire d'origine ischémique.

En tout état de cause, l'absence d'effets indésirables sérieux et l'absence d'effets hémodynamiques notables permet à cette molécule d'être associée aux traitements antiangoreux classiques ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, nitrés...). C'est d'ailleurs dans ce sens que plaident les recommandations des « guidelines » de la Société Européenne de Cardiologie (ESC, 1997) qui souligne le risque de



En tout état de cause, l'absence d'effets indésirables sérieux et l'absence d'effets hémodynamiques notables permet à cette molécule d'être associée aux traitements antiangoreux classiques ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, nitrés...). C'est d'ailleurs dans ce sens que plaident les recommandations des « guidelines » de la Société Européenne de Cardiologie (ESC, 1997) qui souligne le risque de l'association de plusieurs antiangineux à effets hémodynamiques (par exemple,  $\beta$ -bloquants et inhibiteurs calciques) mais, en revanche, préconise l'association des produits à effets hémodynamiques (un  $\beta$ -bloquant par exemple) et d'un produit à effet métabolique (la trimétazidine, par exemple). Cette dernière constitue une « nouvelle classe » de médicaments qui modifient directement l'utilisation de substrats énergétiques par le cœur ischémique car elle diminue les lésions cardiaques et améliore les performances myocardiques au cours de l'ischémie.

Les « guidelines » suscités précisent par ailleurs qu'une telle association est plus efficace et mieux tolérée que l'association de deux traitements à effets hémodynamiques. Enfin, ces guidelines précisent que c'est une approche thérapeutique logique dans la prise en charge des patients dont l'angine de poitrine est mal contrôlée malgré un traitement hémodynamique optimal.


VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble le 10/03/2008

LE DOYEN

B. SELE



LE PRESIDENT DU JURY



PROFESSEUR J.-P. BAGUET



## *Références bibliographiques*

1. **Manigold T, Gosselin G.** [Aggressive medical therapy for stable coronary disease: with or without percutaneous coronary intervention (COURAGE trial)]. *Rev Med Suisse.* 2008; 4: 1332-4.
2. **Lorgis L, Beer JC, Zeller M, Buffet P, L'huillier I, Miliani I, Denis C, Jacquot N, Cottin Y.** [Long-term management of the stable coronary patient. The optimization of the medical treatment: a real objective]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2008; 57: 9-15.
3. **Tardif JC.** Clinical results of I(f) current inhibition by ivabradine. *Drugs.* 2007; 67: 35-41.
4. **Chagas AC, Dourado PM, Galvão T.** Modulation of cardiac metabolism during myocardial ischemia. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 2563-71.
5. **Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A.** trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50: 585-9.
6. **Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P.** Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiol Pol.* 2008; 66: 642-9.

7. **Aubert A, Bernard C, Clauser P, Harpey C, Vaudry H.** [A cellular anti-ischemic agent, trimetazidine prevents the deleterious effects of oxygen free-radicals on the internal ear]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1990; 107: 28-35.
8. **Coyas A.** [The efficacy of trimetazidine in cochleovestibular disorders of ischemic origin. A crossover control versus placebo trial]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1990; 107: 82-7.
9. **Banach M, Rysz J, Goch A, Mikhailidis DP, Rosano GM.** The role of trimetazidine after acute myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008; 6: 282-91.
10. **Vaillant F, Tsibiribi P, Bricca G, Bui-Xuan B, Bescond-Jacquet A, Tabib A, Descotes J, Timour Q.** Trimetazidine protective effect against ischemia-induced susceptibility to ventricular fibrillation in pigs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008; 22: 29-36.
11. **Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C.** Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the Med Diet Score. *Prev Med.* 2007; 44: 335-40.
12. **Arveiler D, Wagner A, Ducimetière P, Montaye M, Ruidavets JB, Bingham A, Ferrières J, Amouyel P, Haas B.** Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12: 209-15

13. **Wagner A, Arveiler D, Montaye M, Ruidavets JB, Bingham A, Amouyel P, Ferrières J, Ducimetière P, Haas B.** Les données récentes des registres français des cardiopathies ischémiques. *La Lettre de la NSFA*. 2006 ; n°19
14. **Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL.** Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1621-8.
15. **Berdeaux A.** Pharmacological protection against myocardial infarction : realities and actualities. *Ann Pharm Fr*. 2007; 65: 315-24.
16. **Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG.** Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003; 2: 242-56.
17. **Kutala VK, Khan M, Mandal R, Ganesan LP, Tridandapani S, Kalai T, Hideg K, Kuppusamy P.** Attenuation of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by trimetazidine Derivatives Functionalized with Antioxidant Properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 317: 921-8
18. **de Leiris J, Boucher F.** Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome. *Eur Heart J*. 1993; 14: 34-40
19. **Brömme HJ, Holtz J.** Apoptosis in the heart: when and why? *Mol Cell Biochem*. 1996; 163: 261-75.
20. **Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M.** The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol*. 1998; 60: 619-42.

21. **Cohen JE, Atluri P, Taylor MD, Grand TJ, Liao GP, Panlilio CM, Suarez EE, Zentko SE, Hsu VM, Berry MF, Smith MJ, Gardner TJ, Sweeney HL, Woo YJ.** Fructose 1,6-diphosphate administration attenuates post-ischemic ventricular dysfunction. *Heart Lung Circ.* 2006; 15: 119-23.
22. **Janier MF, Vanoverschelde JL, Bergmann SR.** Adenosine protects ischemic and reperfused myocardium by receptor-mediated mechanisms. *Am J Physiol.* 1993; 264: H163-70.
23. **Carvajal K, Moreno-Sánchez R.** Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res.* 2003; 34: 89-99.
24. **Fragasso G, Salerno A, Spoladore R, Bassanelli G, Arioli F, Margonato A.** Metabolic therapy of heart failure. *Curr Pharm.* 2008; 14: 2582-91.
25. **Lindbom M, Ramunddal T, Camejo G, Waagstein F, Omerovic E.** In vivo effects of myocardial creatine depletion on left ventricular function morphology and lipid metabolism: study in a mouse model. *J Card Fail.* 2008; 14: 161-6.
26. **Domański L, Safranow K, Dołęgowska B, Rózański J, Myślak M, Ciechanowski K, Jakubowska K, Dziedziejko V, Romanowski M, Sulikowski T, Sieńko J, Kamiński M, Ostrowski M, Domański M, Pawlik A, Rać ME, Chlubek D.** Hypoxanthine as a graft ischemia marker stimulates catalase activity in the renal vein during reperfusion in humans. *Transplant Proc.* 2006; 38: 35-8.



27. **Lewis GD, Wei R, Liu E, Yang E, Shi X, Martinovic M, Farrell L, Asnani A, Cyrille M, Ramanathan A, Shaham O, Berriz G, Lowry PA, Palacios IF, Taşan M, Roth FP, Min J, Baumgartner C, Keshishian H, Addona T, Mootha VK, Rosenzweig A, Carr SA, Fifer MA, Sabatine MS, Gerszten RE.** Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3503-12.
28. **Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, Kilinc K, Yilmaz F, Basar H.** Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet. *J Hand Surg [Am].* 2008; 33: 941-7.
29. **Camilleri J.P., Joseph D., Amat D., Fabiani J.N.** Impaired sarcolemmal permeability in reperfused ischemic myocardium. Ultrastructural tracer study. *Virchows Arch. A Path Anat And Histol.* 1980; 388: 69-76.
30. **Shug AL, Subramanian R.** Modulation of adenine nucleotide translocase activity during myocardial ischemia. *Z Kardiol.* 1987; 76 (Suppl 5): 26-33.
31. **Jennings RB, Reimer KA, Hill ML, Mayer SE.** Total ischemia in dog hearts, in vitro. 1. Comparison of high energy phosphate production, utilization, and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro vs severe ischemia in vivo. *Circ Res.* 1981; 49: 892-900.
32. **Laky D, Parascan L, Căndea V.** Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperative myocardial biopsies. *Rom J Morphol Embryol.* 2008; 49: 153-8.

33. **Saini HK, Elimban V, Ozcelikay AT, Dhalla NS.** Mechanisms of cardiodepression by an  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchange inhibitor methyl-N-isobutyl amiloride (MIA) on the heart: lack of beneficial effects in ischemia-reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007; 85: 67-78.
34. **Camilleri J.P., Ossondo Nlom M., Joseph D., Michel J.B., Mignot J.** Capillary perfusion pattern in reperfused ischemic subendocardial myocardium. Experimental study using fluorescent dextran. *Exp. Molec Patol.* 1983; 39: 89-99.
35. **Jennings RB, Ganote CE.** Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. *Cir Res.* 1976; 38 (suppl 1): 80-89.
36. **Lindal S, Smiseth OA, Mjøs OD, Myklebust R, Jørgensen L.** Reversible and irreversible changes in the dog heart during acute left ventricular failure due to experimental multifocal ischaemia. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1986; 94: 177-86.
37. **Wang HY, Zhao H, Song LF, Huang WL, Niu CL, Li ZX, Yang CF, Liu XB, Liu JH, Yang L, Zhao S, Ren JM, Shi GQ, Zhang J, Pu JL, Yang YJ, Zeng G.** Pathological study of unexpected sudden death clustered in family or village in Yunnan province: report of 29 cases of autopsy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87: 2209-14.
38. **Zhang J, Knapton A, Lipshultz SE, Weaver JL, Herman EH.** Isoproterenol-induced cardiotoxicity in sprague-dawley rats: correlation of reversible and irreversible myocardial injury with release of cardiac troponin T and roles of iNOS in myocardial injury. *Toxicol Pathol.* 2008; 36: 277-8.

39. **Yoshiyama M, Takeuchi K, Hanatani A, Kim S, Omura T, Toda I, Teragaki M, Akioka K, Iwao H, Yoshikawa J.** Differences in expression of sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase and  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger genes between adjacent and remote noninfarcted myocardium after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29: 255-64.
40. **Gómez AM, Schwaller B, Porzig H, Vassort G, Niggli E, Egger M.** Increased exchange current but normal  $\text{Ca}^{2+}$  transport via  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchange during cardiac hypertrophy after myocardial infarction. *Circ Res.* 2002; 91: 323-30
41. **Quinn FR, Currie S, Duncan AM, Miller S, Sayeed R, Cobbe SM, Smith GL.** Myocardial infarction causes increased expression but decreased activity of the myocardial  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger in the rabbit. *J Physiol.* 2003; 553: 229-42.
42. **Whalley DW, Wendt DJ, Starmer CF, Rudy Y, Grant AO.** Voltage-independent effects of extracellular  $\text{K}^{+}$  on the  $\text{Na}^{+}$  current and phase 0 of the action potential in isolated cardiac myocytes. *Circ Res.* 1994; 75: 491-502.
43. **Rota M, Vassalle M.** Patch-clamp analysis in canine cardiac Purkinje cells of a novel sodium component in the pacemaker range. *J Physiol.* 2003; 548: 147-65.
44. **Díaz-Muñoz M, Alvarez-Pérez MA, Yáñez L, Vidrio S, Martínez L, Rosas G, Yáñez M, Ramírez S, de Sánchez VC.** Correlation between oxidative stress and alteration of intracellular calcium handling in isoproterenol-induced myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2006; 289: 125-36.

45. **Hwang KC, Lim S, Kwon HM, Bae YS, Kang SM, Chung KH, Graham RM, Rhee SG, Jang Y.** Phospholipase C-delta1 rescues intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  overload in ischemic heart and hypoxic neonatal cardiomyocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 91: 131-8.
46. **Dhalla NS, Saini HK, Tappia PS, Sethi R, Mengi SA, Gupta SK.** Potential role and mechanisms of subcellular remodeling in cardiac dysfunction due to ischemic heart disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007; 8: 238-50.
47. **Fliegel L.** Molecular biology of the myocardial  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 228-37.
48. **Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P.** Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1131-41.
49. **Morin D, Sapena R, Elimadi A, Testa B, Labidalle S, Le Ridant A, Tillement JP.** [(3)H]-trimetazidine mitochondrial binding sites: regulation by cations, effect of trimetazidine derivatives and other agents and interaction with an endogenous substance. *Br J Pharmacol.* 2000; 130: 655-63.
50. **Sakac V, Sakac M.** [Free oxygen radicals and kidney diseases-part I]. *Med Pregl.* 2000; 53: 463-74.
51. **Bulkley GB.** Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet.* 1994 ; 344 : 934-936.

52. **Bertuglia S, Giusti A.** Microvascular oxygenation, oxidative stress, NO suppression and superoxide dismutase during postischemic reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: H1064-71.
53. **Bertuglia S, Giusti A.** Microvascular oxygenation and oxidative stress during postischemic reperfusion. PO<sub>2</sub>, ROS, and NO during reperfusion. *Adv Exp Med Biol.* 2005; 566: 23-9.
54. **Nishino T, Okamoto K, Eger BT, Pai EF, Nishino T.** Mammalian xanthine oxidoreductase - mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J.* 2008; 275: 3278-89.
55. **Berry CE, Hare JM.** Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004; 555: 589-606.
56. **Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G.** The Fenton reagents. *Free Radic Biol Med.* 1993; 15: 435-45.
57. **Di Virgilio F.** New pathways for reactive oxygen species generation in inflammation and potential novel pharmacological targets. *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 1647-52.
58. **Rahman K.** Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging.* 2007; 2: 219-36.
59. **Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL.** Invited review: manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res.* 2001; 34: 325-36.

60. **Johnson F, Giulivi C.** Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med.* 2005; 26: 340-52
61. **Hassan HM, Fridovich I.** Chemistry and biochemistry of superoxide dismutases. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1981; 4: 160-72.
62. **Baïliak MM, Abrat OB, Semchyshyn HM, Lushchak VI.** [Survival and antioxidant defence of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* during starvation and oxidative stress]. *Ukr Biokhim Zh.* 2005; 77: 93-8.
63. **Izawa S, Inoue Y, Kimura A.** Importance of catalase in the adaptive response to hydrogen peroxide: analysis of acatalasaemic *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J.* 1996; 320: 61-7.
64. **Imai H.** [Biological significance of lipid hydroperoxide and its reducing enzyme, phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, in mammalian cells]. *Yakugaku Zasshi.* 2004; 124: 937-57.
65. **Kondo Y, Sasaki T, Sato Y, Amano A, Aizawa S, Iwama M, Handa S, Shimada N, Fukuda M, Akita M, Lee J, Jeong KS, Maruyama N, Ishigami A.** Vitamin C depletion increases superoxide generation in brains of SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377: 291-6.
66. **Stocker P, Lesgards JF, Vidal N, Chalier F, Prost M.** ESR study of a biological assay on whole blood: antioxidant efficiency of various vitamins. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1621: 1-8.

67. **Gutteridge JM.** Inhibition of the Fenton reaction by the protein caeruloplasmin and other copper complexes. Assessment of ferroxidase and radical scavenging activities. *Chem Biol Interact.* 1985; 56: 113-20.
68. **Kehrer JP.** The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 2000; 149: 43-50.
69. **Spear JF.** Cellular electrophysiology of human infarction. *Circulation.* 1979; 59: 247.
70. **Opie LH.** The Heart. Vol. P. *Grune and strattoned.* 1984
71. **Rochette L, Didier JP, Moreau D, Bralet J, Opie LJ.** Role of beta-adrenoreceptor antagonism in the prevention of reperfusion arrhythmias : effects of acebutolol, atenolol and propranolol on isolated working rat hearts subject to myocardial ischemia and reperfusion. *Am. Heart J.* 1984; 107: 1132-1141.
72. **Shaw RM, Rudy Y.** Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res.* 1997; 35: 256-72.
73. **Schamroth L.** The electrocardiology of coronary artery disease (sec. ed.) Blackwell scientific publications. Vol. 1984.
74. **Berger A, Meier JM, Stauffer JC, Eckert P, Schlaepfer J, Gillis D, Cornuz J, Yersin B, Schaller MD, Kappenberger L, Wasserfallen JB.** ECG interpretation during the acute phase of coronary syndromes: in need of improvement?. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134: 695-9.

75. **Mincholé A, Jager F, Laguna P.** Discrimination between demand and supply ischemia episodes in Holter recordings. *Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc.* 2007; 2007: 2579-82.
76. **Morace G, Alcidi L.** [Monitoring of ischemic changes of the QRS complex with a new system of computerized electrocardiography]. *Ital Heart J Suppl.* 2000; 1: 1464-71.
77. **Milliez P, Slama R.** [Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Rev Prat.* 2004; 54: 1747-53.
78. **Matveev M, Krasteva V, Naydenov S, Donova T.** Possibilities of signal-averaged orthogonal and vector electrocardiography for locating and size evaluation of acute myocardial infarction with ST-elevation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 7 : 193-7.
79. **Oliva PB, Breckinridge JC.** Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1977; 56: 366
80. **Reynolds E.W., Van der ark R., Johnston F.D.** Effect of acute myocardial infarction on electrical recovery and transmural temperature gradient in the left ventricular wall in dogs. *Cir. Res.* 1960; 8: 730.
81. **Haiat R., Chiche P.** Transient waves in the course of ischemic heart disease. *Chest.* 1974; 65: 140.
82. **Cook RW, Edwards JE, Pruitt RD.** Electrocardiographic changes in acute subendocardial infarction. I Large subendocardial and Large non transmural infarcts. *Circulation.* 1958 ; 18: 6035.



83. **Crozatier B.** Effets de l'ischémie et de la reperfusion sur la fonction contractile du myocarde. *Inf Cardiol.* 1985; 10: 113.
84. **Piscione F, Hugenholtz PG, Serruys PW.** Impaired left ventricular filling dynamics during PTCA. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 29.
85. **Constantini C, Corday E, Lang TW, Meerbaum S.** Revascularization after 3 hours of coronary occlusion : effects on regional cardiac metabolic function and infarct size. *Am J Cardiol.* 1975; 36: 368.
86. **Gaash WH.** Myocardial contracture during prolonged ischemic arrest and reperfusion. *Am J Physiol.* 1978; 235: 619.
87. **Geary GG, Smith GT, Mc Namara JJ.** Quantitative effect of early coronary artery reperfusion in baboons. *Circulation.* 1982; 66: 391.
88. **Monassier JP, Hanssen M, Valeix B, Labrunie P, Bory M, Sainsous J.** Lésions myocardiques de reperfusion : mythe ou réalité?. *Inf Cardiol.* 1985; 9: 105.
89. **Braunwald E, Kloner RA.** The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66: 1146.
90. **Friedman HS.** Determinants of the total cosine of the spatial angle between the QRS complex and the T wave (TCRT): implications for distinguishing primary from secondary T-wave abnormalities. *J Electrocardiol.* 2007; 40: 12-7.

91. **Braunwald E.** Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. *Circulation*. 1989; 79: 441-444.
92. **Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB.** The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974; 54: 1496-1508.
93. **de Leiris J, Boucher F.** Ischemic myocardial cell necrosis: calcium overload or oxygen free-radicals?. *Rev Port Cardiol*. 1990; 9: 153-8.
94. **Barsotti A, Di Napoli P.** Trimetazidine and cardioprotection during ischemia-reperfusion. *Ital Heart J*. 2004; 5: 29S-36S.
95. **Kajstura J, Liu Y, Baldini A, Li B, Olivetti G, Leri A, Anversa P.** Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 30K-41K.
96. **Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D, Ovize M.** Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 39: 893-9.
97. **Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A.** Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *American heart journal*. 2003; 146: E18

98. **Fragasso G, Montano C, Perseghin G, Palloshi A, Calori G, Lattuada G, Oggioni S, Bassanelli G, Locatelli M, Lopaschuk G, Margonato A.** The anti-ischemic effect of trimetazidine in patients with postprandial myocardial ischemia is unrelated to meal composition. *American heart journal.* 2006; 51: 1238.
99. **Bardi P, de Lalla A, Volpi L, Auteri A, Di Perri T.** Increase of adenosine plasma levels after oral trimetazidine: a pharmacological preconditioning? *Pharmacol Res.* 2002; 45: 69-72.
100. **Fantini E, Demaison L, Sentex E, Grynberg A, Athias P.** Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol.*1994; 26: 949-58.
101. **Belardinelli R.** Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2000; 19: V35-9.
102. **Elimadi A, Sapena R, Settaf A, Le Louet H, Tillement J, Morin D.** Attenuation of liver normothermic ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial functions with S-15176, a potent trimetazidine derivative. *Biochem Pharmacol.* 2001; 62: 509-16.
103. **Maridonneau-Parini, Harpey C.** Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Brit J Clin Pharmacol.* 1986; 20: 148-151.

104. **El Banani H, Bernard M, Baetz D, Cabanes E, Cozzone P, Lucien A, Feuvray D.** Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 688-96.
105. **Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G.** The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005; 46: 89-98.
106. **Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granado F, Blas C, Guardiola JM, Millán I, Pulpón LA, Ugarte J.** [Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effect]. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 941-50.
107. **Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R.** Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res.* 2007; 149: 152-60.
108. **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: 487-9.
109. **Monteiro P, Duarte AI, Goncalves LM, Moreno A, Providencia LA.** Protective effect of trimetazidine on myocardial mitochondrial function in an ex-vivo model of global myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol.* 2004; 503: 123-8.

110. **Rebrova TIu, Afanas'eva SA, Perchatkin VA, Maksimov IV, Markov VA.** The protective effect of trimetazidine on the myocardium against reperfusion injury during thrombolytic therapy of acute infarction. *Eksp Klin Farmakol.* 2004; 67: 27-30.
111. **Morin D, Elimadi A, Sapena R, Crevat A, Carrupt PA, Testa B, Tillement JP.** Evidence for the existence of [3H]-trimetazidine binding sites involved in the regulation of the mitochondrial permeability transition pore. *Br J Pharmacol.* 1998; 123: 1385-94.
112. **Orlova EM, Mironova Iiu, Matveeva MA, Lupanov VP, Samoilenko LE, Naumov VG.** Assessment of antianginal and antiischemic effect of trimetazidine and its effects on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease and stable angina. *Kardiologiya.* 2004; 44: 23-8.
113. **Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J.** Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: CD003614.
114. **Thadani U.** Selection of optimal therapy for chronic stable angina. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006; 8: 23-35.
115. **Onay-Besikci A, Ozkan SA.** Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26: 147-65.
116. **Kuralay F, Altekin E, Yazlar AS, Onvural B, Goldeli O.** Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 208: 203-12.

117. **Ikizler M, Dernek S, Sevin B, Kural T.** Trimetazidine improves recovery during reperfusion in isolated rat hearts after prolonged ischemia. *The Anatolian journal of cardiology*. 2003; 3: 303-8.
118. **Libersa C, Honoré E, Adamantidis M, Rouet E, Dupuis B, Challice C.** [Effects of trimetazidine on a model of in vitro myocardial ischemia]. *Presse Med*. 1986; 15: 1765-9.
119. **Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A.** Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 21: 128-35.
120. **Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH.** Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994; 24: 45-9.
121. **Camilleri JP, Joseph D, Fabiani JN, Amat D, Gueniot C, Gorny P, Barres D, Deloche A.** Experimental myocardial infarction in the rat as a quantitative model for the study of anti-ischemic interventions. *Pathol Res Pract*. 1981; 172: 42-52.
122. **Drake-Holland AJ, Belcher PR, Hynd J, Noble MI.** Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine. *Basic Res Cardiol*. 1993; 88: 250-8.
123. **Cahn J, Borzeix MG, Angignard J, Weber S, Angignard D.** Intérêt de la trimétazidine dans l'infarctus expérimental du myocarde en phase aigüe et sub-aigüe et dans la pathologie post-infarctus. *Gaz Med France*. 1984; 91: 52-62.

124. **Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ.** Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22: 828-833.
125. **Timour Q, Aupetit JF, Loufoua-Moundanga J, Gerentes-Chassagne I, Kioueh I, Faucon G.** Class I antiarrhythmic drugs and myocardial ischaemia : study in the pig heart in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1991; 343: 645-651.
126. **Renaud JF.** Internal pH, sodium, and calcium regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988; 1: 677-686.
127. **Didier JP, Roux J, Violot D, Justrabo E.** Les effets de la trimétazidine sur le coeur isolé perfusé de rat en hypoxie : étude hémodynamique et histologique. *Gaz Med France,* 1984; 26: 28-34.
128. **Takenaka F, Sakanaski M, Watanabe A, Takeo S, Araki H, Hashimoto T, Miusawa H, Sakai K.** Effects of trimetazidine on the coronary circulation and myocardial metabolism in the dog. *Pharmacometrics (Oyo Yakuri, Tokyo).* 1976; 11: 429-435.
129. **Hugtenburg JG, Jap TJ, Mathy MJ, van Heiningen PN, Bohnenn VA, Heijnis JB, Boddeke HW, van Zwieten PA.** Cardioprotective effect of trimetazidine and nifedipine in guinea-pig hearts subjected to ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989; 300: 186-208.

130. **Rochette L, Fitoussi M, Bralet J.** Effet du prétraitement par la trimétazidine sur le métabolisme énergétique du coeur isolé de rat soumis à une ligature coronaire et perfusée en normoxie ou hypoxie. *Gaz Med France.* 1984; 91: 17-21.
131. **Lavanchy N, Martin J, Rossi A.** [Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart]. *Presse Med.* 1986; 15: 1758-61.
132. **Rossi A, Lavanchy N, Martin J.** Antiischemic effects of trimetazidine: <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy study in the isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4: 812-3.
133. **Pierce GN, Czubyrt MP.** The contribution of ionic imbalance to ischemia/reperfusion-induced injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 53-63.
134. **Lombet A, Abraham C, Nagel N, Renaud JF.** Trimétazidine et échanges ioniques transmembranaires. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1989; 3: 34.
135. **El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S.** Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5: 271-8.
136. **Feola M, Biggi A, Francini A, Leonardi G, Ribichini F, Ferrero V, Uslenghi E.** Trimetazidine improves myocardial perfusion and left ventricular function in ischemic left ventricular dysfunction. *Clin Nucl Med.* 2004; 29: 117-8.



137. **Zhong P, Wang WY, Zhou XF, Song WZ, Xie HJ, Lu Q, Chen S, Xu GH, Jin J.** [Effects of trimetazidine on myocardial metabolism evaluated by PET-CT in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi (Chinese journal of cardiovascular diseases)*. 2008; 36: 36-9.
138. **Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L.** Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15: 533-40.
139. **Chaloupka V.** [Trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris TRIADA-(trimetazidine in stable angina twice daily)]. *Vnitr Lek*. 2006; 52: 609-14.
140. **Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A.** The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2007; 62: 493-9.
141. **Grabczewska Z, Białoszyński T, Szymański P, Sukiennik A, Swiatkiewicz I, Koziński M, Kochman W, Grzešek G, Kubica J.** The effect of trimetazidine added to maximal anti-ischemic therapy in patients with advanced coronary artery disease. *Cardiol J*. 2008; 15: 344-50
142. **Jackson G.** Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int J Clin Pract*. 2001; 55: 256-61.

143. **Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Viena P, Desideri A.** Comparison of trimetazidine with nifédipine in effort angina. A double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4: 853-860.
144. **Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al.** Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
145. **Szwed H.** Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. *Coron Artery Dis.* 2004; 15: S17-21.
146. **Lee L, Horowitz J, Frenneaux M.** Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J.* 2004; 25: 634-41.
147. **Emre M, Karaaylali I, San M, Demirkazik A, Kavak S.** The acute effect of trimetazidine on the high frequency fatigue in the isolated rat diaphragm muscle. *Arch Pharm Res.* 2004; 27: 646-52.
148. **Iliou JP, Bobichon C, Nagel N, Renaud JF.** Effet protecteur de la trimétazidine sur des cardiomyocytes de rat soumis à une acidose intracellulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1989; 3 : 43.
149. **Maupoil V, Rochette L, Tabard A, Clauser P, Harpey C.** Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. *Adv Exp Med Biol.* 1990; 264: 373-6

150. **Charlon V, Boucher F, Clauser P, Harpey C, Favier A, Koukay N, Mouhieddine S, de Leiris J.** Effect of a 5 day trimetazidine pretreatment in a model of ischemic and reperfused isolated rat heart : spin trapping experiments. *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine. Emerit Plenum Press, New York.* 1990; Ed 1: 377-382.
151. **Lemos PA, Hoye A, Serruys PW.** Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis.* 2004; 15: S11-5.
152. **Pauly DF, Pepine CJ.** Ischemic heart disease: metabolic approaches to management. *Clin Cardiol.* 2004; 27: 439-41.
153. **Stanley WC.** Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004; 9: S31-45.
154. **Kudo N, Barr AJ, Barr RL, Desai S, Lopaschuk GD.** High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5'-AMP-activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem.* 1995; 270: 17513-20.
155. **Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R.** Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail Rev.* 2002; 7: 187-203.
156. **Marzilli M.** "Persistent" angina: rationale for a metabolic approach. *Ital Heart J.* 2004; 5 (Suppl 2): 37S-41S

157. **Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B, Freysz M, Faucon G, Timour Q.** Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation : dependence on heart rate and ischaemia duration. *Cardiovasc Res.* 1998; 37: 646-55.
158. **Timour Q, Bui-Xuan B, Faucon G, Aupetit JF.** Delay by a calcium antagonist, amlodipine, of the onset of primary ventricular fibrillation in myocardial ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996; 10: 447-54.
159. **Timour Q, Bui-Xuan B, Aupetit JF, Freysz M, Evreux JC, Faucon G.** Calcium antagonists and prevention of ventricular fibrillation induced by transient or persistent ischemia. *Jpn Heart J.* 1997; 38: 237-51.
160. **Gettes LS, Cascio WE, Johnson T, Fleet WF.** Local myocardial biochemical and ionic alterations during myocardial ischaemia and reperfusion. *Drugs.* 1991; 42 (Suppl 1): 7-13
161. **Clusin WT, Bristow MR, Karagueuzian HS, Katzung BG, Schroeder JS.** Do calcium-dependent ionic currents mediate ischemic ventricular fibrillation?. *Am J Cardiol.* 1982; 49: 606-12.
162. **Tani M.** Mechanisms of Ca<sup>2+</sup> overload in reperfused ischemic myocardium. *Annu Rev Physiol.* 1990; 52: 543-59.
163. **van Emous JG, Nederhoff MGJ, Ruigrok TJC, Van Achteld CJA.** The role of the Na<sup>+</sup> channel in the accumulation of intracellular Na<sup>+</sup> during myocardial ischemia : consequences for post-ischemic recovery. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29: 85-96.

164. van Emous JG, Schreur JHM, Ruigrok TJC, Van Achteld CJA. Both  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase and  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  exchange are immediately active upon post-ischaemic reperfusion in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1998; 30: 337-348.



Qui diasmemorem laudes, repetamque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.  
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,  
 Certius an quis te tradidit artis opes!

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant  
 l'effigie 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au  
 dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti  
 ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances  
 médicales contre les lois de l'humanité.*

*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.*