



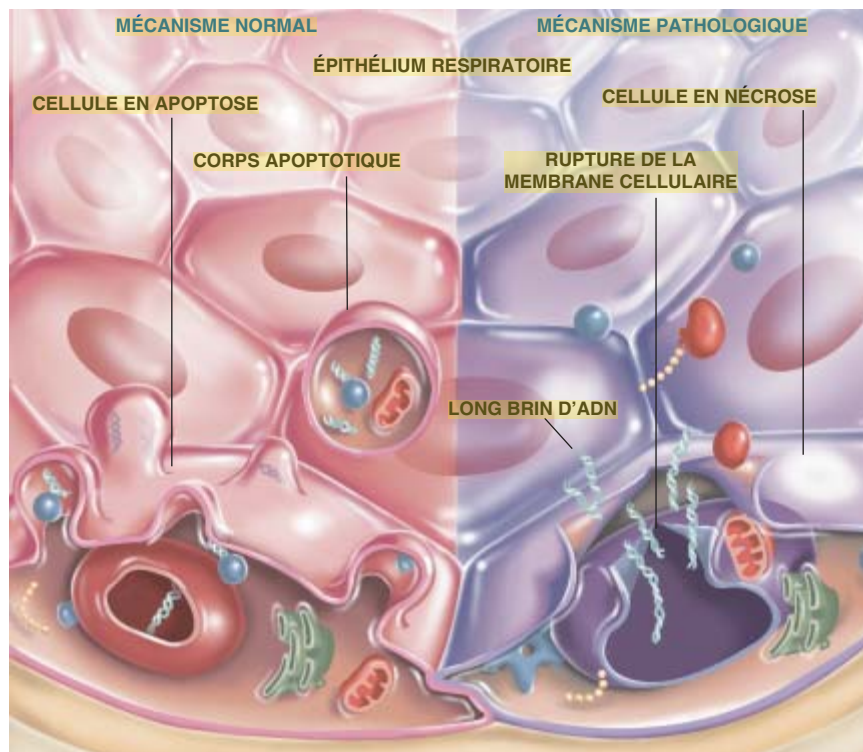
Code 075001 • 100 F
144 pages

BELIN • POUR LA SCIENCE

carbone pour produire l'énergie nécessaire à leur activité contractile. Elles utilisent un mécanisme de remplacement, la glycolyse anaérobie, qui a un faible rendement énergétique et entraîne l'accumulation de sous-produits du métabolisme, tels l'acide lactique et l'acide pyruvique, ce qui provoque une forte acidification intracellulaire.

Celle-ci est efficacement compensée par l'échangeur sodium/proton qui expulse les ions H^+ hors des cellules cardiaques. Malheureusement, le prix à payer pour le maintien du pH dans ces cellules privées d'oxygène est une accumulation massive d'ions Na^+ dans le cytoplasme, ce qui, dans ce cas, a des conséquences particulièrement néfastes. En effet, les cellules cardiaques sont des cellules excitables, qui se contractent dès que leur espace intracellulaire se remplit de charges positives. Dans des conditions normales, l'entrée des charges positives à l'intérieur des cellules cardiaques et leur sortie sont coordonnées dans l'espace et dans le temps. Cela aboutit à une activité contractile rythmique de l'ensemble du muscle cardiaque qui assure la circulation sanguine. Lors d'une acidification post-ischémique ayant déclenché une accumulation d'ions sodium par l'intermédiaire de l'échangeur sodium/proton, certaines régions du muscle cardiaque deviennent très positives, ce qui peut entraîner l'apparition de contractures étendues sur toute la région privée d'apport sanguin. À plus long terme, lorsque l'occlusion artérielle a été éliminée, cette surcharge de sodium déclenche parfois une activité contractile désordonnée, et des arythmies.

Quand ces arythmies sont fréquentes, elles se propagent à l'ensemble des fibres musculaires cardiaques, qui se contractent de façon désordonnée. Ce phénomène spectaculaire est nommé fibrillation et il est difficile à maîtriser. L'accumulation de sodium due à l'action de l'échangeur sodium/proton serait responsable de nombreuses morts subites par insuffisance cardiaque. Une petite ischémie transitoire se produisant chez une personne souffrant de troubles coronariens entraînerait, par ce mécanisme, un excès d'ions sodium dégénérant en arythmies, puis en fibrillation. Ainsi, nous sommes confrontés à une situation paradoxale, où l'activité d'un mécanisme chargé de la protection des cellules contre les acidifications peut être plus dangereuse que l'ischémie proprement dite.



6. LORS DE L'APOPTOSE normale des cellules, on constate que le milieu intracellulaire s'acidifie, de sorte que diverses protéines qui ne fonctionnent qu'en milieu acide sont activées. C'est notamment le cas des enzymes qui découpent l'ADN. Les cellules se fragmentent en petites vésicules dont le contenu est dégradé par des enzymes et qui finissent par être digérées par les macrophages du système immunitaire : le contenu cellulaire n'est pas déversé dans le milieu extracellulaire (à gauche). Au contraire, lors d'une nécrose pathologique, les cellules éclatent et leur contenu se répand dans le milieu extracellulaire : les longs brins visqueux d'ADN encombrant alors les espaces extracellulaires (à droite). Ainsi, le mucus bronchique des personnes atteintes de mucoviscidose est visqueux, car il contient de l'ADN non dégradé, ce qui cause des difficultés respiratoires. De surcroît, le contenu cellulaire déversé dans les voies respiratoires déclenche des réactions inflammatoires aiguës.

En effet, cette ischémie seule aboutirait à la nécrose d'une région limitée du cœur, sans perturber les propriétés contractiles de l'ensemble du muscle cardiaque. La connaissance de ce mécanisme pathologique, élucidé par M. Lazdunski, Paul Vigne et Christian Frelin, a ouvert une nouvelle voie de recherche pour l'élaboration de traitements des arythmies associées aux troubles coronariens. Le blocage de l'échangeur sodium/proton par des inhibiteurs spécifiques doit avoir des effets anti-aryth-

miques en cas d'ischémie cardiaque. De fait, plusieurs laboratoires privés ont récemment élaboré des inhibiteurs spécifiques de l'échangeur sodium/proton, tels que le cariporide et l'éniporide. Ceux-ci sont capables de supprimer de façon quasi totale les arythmies dues à une ischémie cardiaque chez l'animal. Ces molécules sont actuellement testées au cours d'essais cliniques chez des patients souffrant de troubles coronariens, et feront peut-être partie des anti-arythmiques de demain.

Laurent COUNILLON est maître de conférences, à l'Université de Nice – Sophia-Antipolis, dans l'unité CNRS UMR 6548.

Sous la direction de E. J. CRAGOE Jr, T.R. KELLYMAN, et L. SIMCHOWITZ, *Amiloride and its Analogs. Unique cation Transport Inhibitors*, VCH publishers, 1992.

J. KYTE, *Structure in Protein Chemistry*, Garland, 1995.

A. J. VANDER et al., *Physiologie Humaine*, troisième édition. Chenelière/McGraw Hill, 1995.

E. SHECHTER, *Biochimie et Biophysique des Membranes. Aspects Structuraux et Fonctionnels*, Deuxième édition, Masson, 1999.

Sous la direction de D.W. SELDIN et G. GIEBISCH, *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, Troisième édition, Lippincott Williams and Wilkins publishers, 2000.

L. COUNILLON et J. POUYSSÉGUR, *The expanding family of eucaryotic Na^+/H^+ exchangers*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, n° 1, pp. 1-4, 2000.