

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Éditorial



L. ROCHETTE

Laboratoire de Physiopathologie
et Épidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires,
Université de Bourgogne,
Faculté des Sciences de Santé, DIJON.

Si l'on s'en réfère aux publications en langue française ou anglaise, il existe depuis ces dernières années une évolution exponentielle des articles ayant pour thème les “cardiomyopathies métaboliques”. Cette évolution est la conséquence du développement significatif de secteurs tels que la génétique, la biologie cellulaire ou moléculaire et des approches par imagerie, mais aussi de la genèse de nouveaux concepts comme la régénération tissulaire et la flexibilité métabolique. Des techniques nouvelles ont permis de suivre de manière concomitante le métabolisme et la fonction d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe, de manière spatiale et temporelle.

Notre objectif, dans ce dossier de *Réalités Cardiologiques*, n'est pas de passer en revue les types de cardiomyopathies ou d'appréhender l'épidémiologie de ces pathologies ni même de rappeler les pathologies cardiaques liées à des atteintes héréditaires du métabolisme liées, par exemple, à une anomalie de gènes codant pour une protéine de structure du sarcomère. Nous avons souhaité dans ce numéro aborder trois volets complémentaires en relation avec la “**flexibilité métabolique**” aux incidences physiopathologiques et cliniques, en sollicitant des auteurs reconnus pour leur expertise dans ces domaines.

>>> Le premier volet de ce numéro traite des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque. Il est rédigé par **Christophe Beauloye**, **Sandrine Horman** et **Luc Bertrand** de l'Université catholique de Louvain. Ce groupe possède une expertise reconnue dans ce domaine et la revue fait le point sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le maintien de la flexibilité métabolique du cœur. Comme le rappellent les auteurs, cette flexibilité métabolique cardiaque est un élément essentiel à la bonne fonction de l'organe. Un dysfonctionnement de cette flexibilité métabolique est un des éléments majeurs qui sous-tend la survenue de certaines pathologies cardiaques. Il est également rappelé que les régulations fines du métabolisme permettent des adaptations à court et plus long terme. C'est l'organe le plus “énergivore” du corps, qui travaille en flux tendu avec une production énergétique continue adaptée à ses besoins et qui varie en fonction de l'âge et des situations physiques, nutritionnelles et hormonales du patient. Le métabolisme cardiaque est sous le contrôle de régulations transcriptionnelles et ces régulations s'accompagnent de modifications de l'expression de gènes. Il est proposé dans cette revue que les perturbations métaboliques ne peuvent pas être considérées comme de simples “marqueurs” mais comme des éléments majeurs participant à la genèse des pathologies. Une connaissance plus fine des processus moléculaires associés à la survenue de certaines atteintes cellulaires du myocarde et/ou de ses organites tels que les mitochondries est susceptible d'ouvrir des axes nouveaux pour des cibles thérapeutiques efficaces.

>>> Nous nous sommes proposés dans un deuxième volet d'aborder de manière plus spécifique le rôle d'une protéine kinase, MK2, dans une réflexion sur les liens qui unissent une voie du métabolisme cardiaque à l'installation du dysfonctionnement

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

de l'organe, situation rencontrée dans le diabète. Le thème est : “*La protéine kinase MK2, une cible thérapeutique prometteuse dans l'inflammation, le diabète et ses complications cardiaques*”. Les auteurs en sont **Matthieu Ruiz** et **Christine des Rosiers**, de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Le laboratoire animé par le Pr Christine des Rosiers a développé une thématique de recherche autour des perturbations du métabolisme des lipides afin de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à des pathologies telles que les diabètes, dans le contexte des liens qui unissent la dysfonction mitochondriale et la pathologie cardiaque. Une réflexion sur la relation entre le génotype et le phénotype impose de réfléchir à une “**dynamique du métabolisme**”. Sous ce versant dynamique, **l'analyse des flux métaboliques** apporte des informations sur le métabolisme des niveaux d'ARN (transcriptomique), des protéines (protéomique) et des métabolites (métabolomique).

S'il est une pathologie où il est évident qu'une “interrelation dynamique” existe entre orientations métaboliques et incidences fonctionnelles, c'est bien le cas des diabètes. Dans le panorama de la “flexibilité et l'inflexibilité métaboliques”, il est des relais qui occupent des places de “stratégues” dans le métabolisme énergétique : c'est le cas de MK2. Le groupe de Christine des Rosiers a publié en 2016 une étude selon laquelle la délétion de MK2 prévenait chez la souris les perturbations du métabolisme lipidique et les dysfonctions cardiaques associées à la présence d'un diabète.

Les auteurs établissent ici des rappels très didactiques :

- de l'incidence de l'inhibition de MK2 sur les voies métaboliques et des intermédiaires moléculaires ;
- des principaux mécanismes d'action liant MK2 à la réponse inflammatoire ;
- des bénéfices attendus suite à l'inhibition et/ou l'inactivation de MK2 dans le diabète.

Le développement d'inhibiteurs spécifiques de MK2 constitue une voie nouvelle pertinente dans la correction de certaines perturbations délétères métaboliques et fonctionnelles qui accompagnent cette pathologie. Il est important, dans ce cadre, de rappeler que l'inhibition de MK2 dans le diabète permet de préserver la fonction diastolique cardiaque *via* une modulation de l'activité de la protéine SERCA2a (*Sarcoplasmic reticulum* Ca²⁺ + ATPase 2a) qui présente un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie calcique.

>>> Le troisième volet que nous avons souhaité évoquer dans ce dossier ciblé sur les cardiomyopathies métaboliques est l'insuffisance cardiaque congestive, qui reste la complication cardiaque la plus délétère lors des traitements anticancéreux. **Charles Guenancia** de l'Université-CHU de Dijon traite dans sa revue des bases physiopathologiques de la cardiotoxicité des anthracyclines, du trastuzumab et des inhibiteurs de tyrosine kinase. Les mécanismes qui participent à l'installation et à l'évolution des atteintes fonctionnelles cardiaques associés à la chimiothérapie sont multiples et interdépendants : processus radicalaires majorés non compensés, dysrégulation de l'homéostasie du fer, dysfonctions mitochondriales... La complication cardiaque la plus sévère des thérapies anticancéreuses est l'insuffisance cardiaque congestive.

Lors d'un consensus d'experts, l'*European Society of Cardiology* (ESC 2016) a défini et détaillé les atteintes coronaires, les troubles du rythme et les incidences thromboemboliques spécifiques à chaque groupe de molécules anticancéreuses. La diversité des effets secondaires et leurs caractéristiques spatiales et temporelles témoignent de la complexité des mécanismes métaboliques impliqués. Les thérapeutiques à envisager correspondant à des “cibles moléculaires” spécifiques devraient permettre de “favoriser la flexibilité métabolique” en améliorant les capacités d'une production adaptée d'énergie, tout en préservant les propriétés antitumorales des composés proposés.

Comme nous l'avons indiqué, notre objectif, dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, n'a pas été de passer en revue les types de cardiomyopathies ou d'appréhender l'épidémiologie de ces pathologies. Nous avons souhaité aborder trois volets complémentaires en relation avec la flexibilité métabolique, aux incidences physiopathologiques et cliniques. Les relations entre l'installation d'une cardiomyopathie aux caractéristiques fonctionnelles bien définies et les altérations du métabolisme énergétique myocardique apparaissent complexes, interdépendantes et souvent difficiles à appréhender. Cette difficulté est liée à différents facteurs et en particulier à cette flexibilité métabolique qui constitue toutefois une sécurité d'adaptation. Le cœur, avec sa symbolique, gardera peut-être toujours une part du mystère de son intimité.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.