

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du métabolisme cardiaque

RÉSUMÉ : Dû à son travail intensif et à son fonctionnement continu, le cœur est un organe énergivore nécessitant une production continue et importante d'énergie. Le cœur produit cette énergie à partir d'une grande variété de substrats parmi lesquels les principaux sont les acides gras et le glucose. Une régulation fine de l'utilisation de ces différents substrats est réalisée afin de continuellement fournir le niveau adéquat d'énergie, lié à l'intensité du travail à fournir qui varie en fonction des conditions dans lesquelles se trouve le sujet. Cette flexibilité métabolique cardiaque est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organe.

Il est aujourd'hui largement reconnu qu'un dysfonctionnement de cette flexibilité métabolique est un des éléments majeurs dans le développement de bon nombre de pathologies cardiaques. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le maintien de cette plasticité métabolique du cœur sont en grande partie connus et font l'objet de cette revue.



**C. BEAULOYE^{1,2}, S. HORMAN¹,
L. BERTRAND¹**

¹ Université catholique de Louvain, Institut de Recherche expérimentale et clinique, Pôle de Recherche cardiovasculaire, BRUXELLES.

² Cliniques universitaires Saint-Luc, Division de Cardiologie, BRUXELLES.

Le cœur, une pompe “presque” infatigable

Comparé à d'autres organes du corps humain tels que le cerveau, le cœur est un organe à la fonction peu complexe. Il peut être comparé à une simple pompe musculaire permettant la circulation du sang vers les poumons afin d'y être oxygéné, puis vers tous les organes du corps afin d'y distribuer, entre autres, l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur bon fonctionnement tout en les nettoyant de leurs déchets potentiels (CO₂, etc.).

Si sa fonction peut paraître quelque peu rudimentaire, le cœur n'est pas pour autant un muscle comme les autres et peut être considéré comme un organe exceptionnel à différents points de vue. Il détient notamment plusieurs records qui méritent d'être rappelés. En effet, le cœur est le seul muscle qui fonctionne

en continu tout au long de notre vie. Le cœur humain a une fréquence cardiaque moyenne de 75 battements par minute. Il effectue ainsi plus de 100 000 battements par jour, ce qui fait approximativement 40 millions de pulsations chaque année. Avec l'allongement important de l'espérance de vie atteint par notre civilisation actuelle, le cœur humain bat près de 3 milliards de fois au cours de notre existence. Il fournit le travail le plus élevé en comparaison aux autres mammifères, dont le cœur bat entre ½ à 1 milliard de fois maximum au cours de leur vie [1].

À chaque battement, l'équivalent d'une petite tasse à café (80 mL) est déplacé par le cœur humain. Si ce volume paraît modeste à première vue, la perpétuité de la fonction cardiaque permet d'atteindre des volumes plus conséquents au bout d'une minute (6 litres, 80 x 75 battements) et d'une heure (360 litres) pour abou-

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

tir au nombre vertigineux de plus de 8 500 litres au bout de la journée. Autrement dit, le cœur humain est un muscle qui déplace quotidiennement plus de 8 tonnes de sang. Il va de soi que ce travail incessant nécessite une grande quantité d'énergie. Le cœur puise cette énergie dans une molécule appelée adénosine triphosphate ou ATP. Pour assurer son fonctionnement, les besoins quotidiens du cœur humain en ATP se situent entre 5 et 6 kg, c'est-à-dire 20 fois son poids, ce qui en fait l'organe le plus énergivore du corps, toutes proportions gardées [2].

Le cœur possède une réserve énergétique intracellulaire (sous forme d'ATP mais également sous la forme d'une seconde molécule énergétique, la phosphocréatine). Malheureusement, cette réserve est insignifiante par rapport à ses besoins. En l'absence des mécanismes de secours mis en route par le cœur en situation de stress énergétique (une ischémie, par exemple) provoquant l'arrêt rapide de la contraction et permettant le maintien de cette réserve énergétique pour plusieurs minutes, cette dernière serait théoriquement épuisée en moins de quelques secondes. Le cœur doit donc continuellement produire son énergie à partir de nutriments/substrats issus de son environnement. C'est un organe qui travaille donc en flux tendu avec une production énergétique continue permettant d'alimenter ses besoins, lesquels varient en fonction de la situation physique, nutritionnelle et hormonale de l'individu.

Cette homéostasie énergétique, c'est-à-dire le maintien constant d'un équilibre fin entre production et consommation énergétique, est nécessaire au fonctionnement optimal du cœur. Tout déséquilibre énergétique aura, *de facto*, des conséquences négatives sévères sur la fonction cardiaque. Il est d'ailleurs de plus en plus reconnu dans la littérature scientifique actuelle que ce type de déséquilibre énergétique n'est pas uniquement une conséquence (une signature)

de différentes pathologies telles que l'insuffisance cardiaque mais qu'il est aussi un élément majeur lié à l'établissement de ces pathologies [3].

Le cœur, un organe omnivore à la flexibilité métabolique hautement régulée

La production énergétique cardiaque provient quasi exclusivement (à plus de 90 %) de l'oxydation de substrats par les mitochondries présentes en grand nombre dans le cardiomyocyte (représentant 30 à 40 % du volume cellulaire). Le cœur est capable d'oxyder un grand nombre de substrats incluant le glucose, les acides gras, le lactate, les corps cétoniques et certains acides aminés (**fig. 1**) [2].

Il est largement reconnu que le glucose et les acides gras sont les principaux substrats utilisés par le cœur adulte. Il faut cependant savoir que l'oxydation des autres substrats alternatifs devient prépondérante lorsque ceux-ci deviennent

plus abondants. Par exemple, une période de jeûne prolongé sera caractérisée par une augmentation de la concentration plasmatique en corps cétoniques, qui deviendront alors les substrats préférentiels du cœur. De la même manière, le lactate produit en grande quantité par les muscles lors d'un exercice intense sera préférentiellement utilisé par le cœur dans cette condition.

Plus récemment, il a été démontré que certains acides aminés branchés comme la leucine, dont la concentration plasmatique peut augmenter après un repas riche en cet acide aminé ou au contraire après une période de sous-alimentation prolongée (s'accompagnant de cachexie et d'atrophie musculaire), peuvent également être utilisés comme substrats énergétiques par le cœur. Cette flexibilité métabolique liée à la disponibilité des différents substrats permet au cœur d'optimiser sa production énergétique, fournissant ainsi l'ATP nécessaire à une fonction contractile adéquate, quelles que soient les conditions physiologiques auxquelles il est exposé.

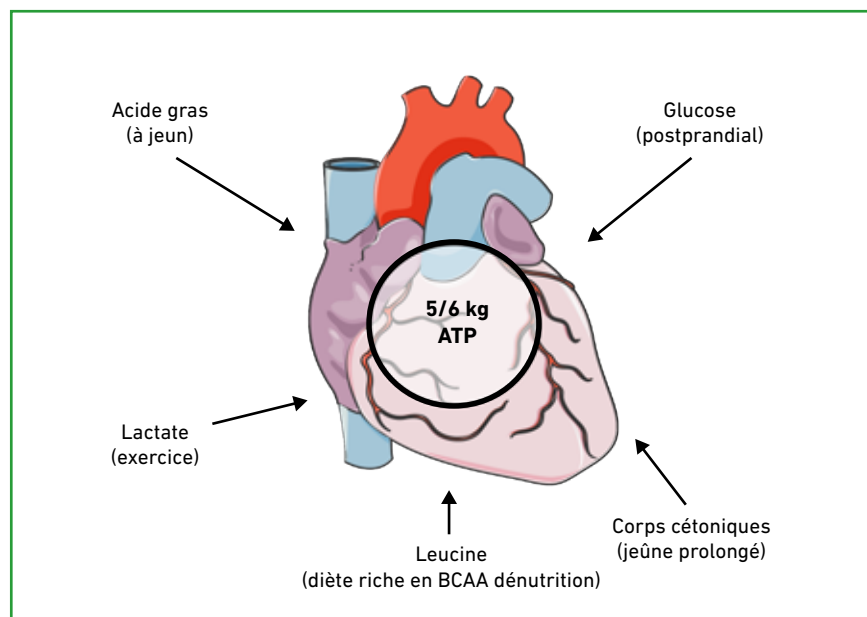


Fig. 1 : Le cœur, un organe omnivore. Le cœur est un organe aux besoins énergétiques importants. Ses besoins quotidiens, approximativement 6 kg d'ATP, sont fournis par l'oxydation mitochondriale de différents substrats incluant le glucose, les acides gras, le lactate, les corps cétoniques et certains acides aminés tels que les acides aminés branchés (BCAA pour *Branched-chain amino acids*) comme la leucine.

Les règles qui déterminent la flexibilité métabolique cardiaque dépassent toutefois la simple disponibilité des différents substrats. En effet, le choix métabolique est également sous le contrôle de nombreux mécanismes moléculaires. Ces mécanismes font appel à des régulations à court terme telles que la modulation allostérique et la phosphorylation d'enzymes, ainsi qu'à des régulations à long terme faisant intervenir la modulation transcriptionnelle de gènes.

Randle et son équipe, en 1963, ont été les premiers à décrire le phénomène par lequel le cœur en situation physiologique oxyde préférentiellement les acides gras au détriment du glucose pour produire son ATP [4, 5]. Ce phénomène, appelé cycle de Randle, peut se résumer par le fait que l'oxydation des acides gras provoque intrinsèquement l'inhibition de l'utilisation du glucose.

Les mécanismes moléculaires permettant d'expliquer cette inhibition sont multiples (**fig. 2A**) [6, 7]:

>>> Premièrement, l'oxydation des acides gras mène à la production intra-mitochondriale d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) et d'équivalents réducteurs tels que la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), ces molécules étant ensuite utilisées par la mitochondrie pour produire de l'énergie sous forme d'ATP. Cependant, l'acétyl-CoA et le NADH sont également des régulateurs allostériques négatifs de la pyruvate déshydrogénase (PDH), enzyme clé de l'oxydation du glucose. Ces deux molécules sont, de plus, des stimulateurs des PDH kinases responsables de la phosphorylation et de l'inactivation de la PDH. Via cette double régulation négative, l'acétyl-CoA et le NADH sont de puissants inhibiteurs de l'oxydation du glucose (**fig. 2A**).

>>> Deuxièmement, l'acétyl-CoA peut être métabolisé en citrate qui, une fois transporté dans le cytoplasme, est un puissant inhibiteur de la 6-phosphofructo-1-kinase (PFK1), enzyme qui détermine la vitesse du flux glycolytique (**fig. 2A**). Enfin, l'oxydation des acides gras réduit le transport de glucose à travers la membrane plasmique. Le mécanisme moléculaire sous-jacent est largement débattu dans la littérature et doit encore être formellement identifié (**fig. 2A**).

En résumé, l'oxydation des acides gras empêche l'utilisation du glucose en inhibant à la fois son entrée dans la cellule, sa transformation en pyruvate et son oxydation. On peut se questionner sur les raisons pour lesquelles la nature a sélectionné les acides gras comme substrats préférentiels. Il faut savoir que le rendement énergétique des acides gras est supérieur à celui du glucose.

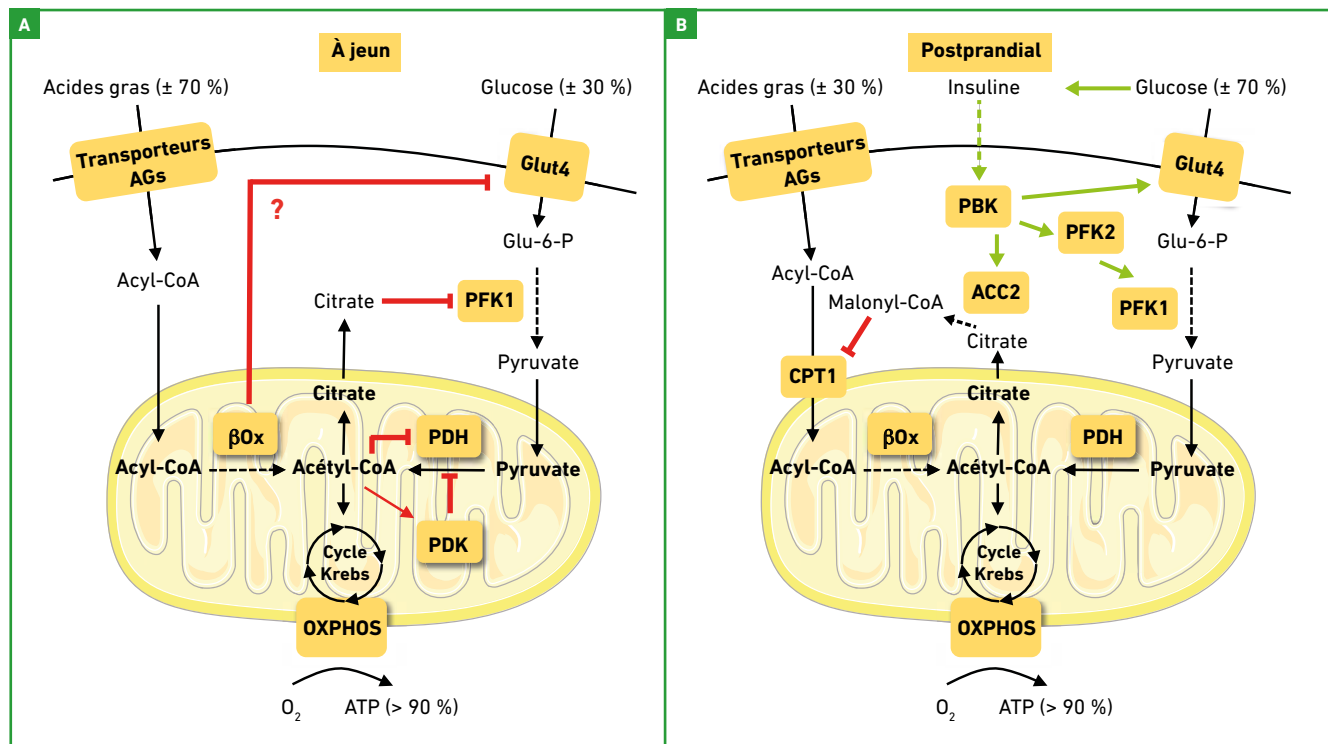


Fig. 2 : Flexibilité métabolique cardiaque. Le cœur utilise principalement les acides gras et le glucose comme source d'énergie. (A) En condition basale, l'oxydation des acides est la source majeure d'ATP (pour plus de 70 %). Le cycle de Randle permet d'expliquer cette préférence. (B) En condition postprandiale, la sécrétion d'insuline vient inverser cette balance pour favoriser l'oxydation du glucose. Acyl-CoA : Acyl-coenzyme A; AGs : acides gras; β Ox : β -oxydation des acides gras; CPT1 : carnitine palmitoyltransférase 1; Glu-6-P : glucose-6-phosphate; OXPHOS : phosphorylation oxydative; PDK : PDH kinase; PFK2 : 6-phosphofructo-2-kinase.

Le dossier – Cardiomyopathies métaboliques

Par exemple, l'oxydation du palmitate (contenant 16 carbones) permet une production réelle de 105 équivalents ATP (6,6 ATP/carbone) alors que le glucose (6 carbones) ne produit que 31 ATP (5,2 ATP/carbone) [8]. Cependant, ce que l'on gagne d'un côté, on le perd de l'autre. En effet, l'oxydation des acides gras est plus grande consommatrice d'oxygène que le glucose. L'oxygène n'étant pas une molécule limitante en condition physiologique, cet inconvénient reste mineur mais peut devenir contraignant en situation de restriction en apport d'oxygène, par exemple dans des pathologies ischémiques ou hypertrophiques.

Cette balance en faveur des acides gras évolue toutefois au cours de la journée et en fonction de l'état nutritionnel du sujet. En effet, alors que le cycle de Randle joue un rôle prépondérant à jeun, il se voit contre-régulé en situation postprandiale. Après un repas, le taux de glucose plasmatique augmente rapidement, entraînant la production d'insuline. L'insuline va ensuite activer son récepteur présent en grand nombre à la surface des cellules cardiaques, activant une voie de signalisation intracellulaire spécifique dont la protéine kinase B (PKB) est un élément majeur (**fig. 2B**) [6].

Tout d'abord, PKB stimule l'entrée du glucose. Cette stimulation implique la stimulation de la translocation des transporteurs de glucose Glut4 (qui sont à l'origine maintenus dans des vésicules intra-cytoplasmiques) à la membrane plasmique. PKB induit également la stimulation du flux glycolytique. En fait, PKB phosphoryle et active la 6-phosphofructo-2-kinase, l'enzyme produisant le fructose-2,6-bisphosphate, le stimulateur le plus puissant de la PFK1.

Enfin, l'insuline empêche l'entrée (et donc l'oxydation) des acides dans la mitochondrie (**fig. 2B**). Le mécanisme sous-jacent fait intervenir une régulation post-transcriptionnelle non encore totalement identifiée de l'acétyl-CoA carboxylase2 (ACC2). L'insuline induit ainsi l'activation de l'ACC2 permettant l'augmentation de la concentration en malonyl-CoA, un puissant inhibiteur de la carnitine palmitoyltransférase 1, le transporteur intra-mitochondrial des acides gras. Ainsi, *via* le cycle de Randle et sa contre-régulation par l'insuline, le cœur s'autorise un champ de variation entre les acides gras et le glucose qui va osciller tout au long de la journée en fonction de l'état nutritionnel et hormonal du l'individu (**fig. 3**).

À côté de ces régulations à court terme, le métabolisme cardiaque est également sous le contrôle de régulations transcriptionnelles. Ces régulations, modifiant l'expression de gènes, mettent plus de temps à s'établir et se maintiennent également sur une période de temps plus longue. La famille des récepteurs nucléaires *peroxisome-proliferator-activated receptor* (PPARs) joue un rôle certain dans la régulation du métabolisme cardiaque [9, 10]. Les PPARs sont notamment régulés positivement par les acides gras qui sont des ligands de ces récepteurs. PPAR α , une fois activé, permet l'expression de nombreux gènes impliqués dans le catabolisme des acides gras. À l'inverse, il diminue l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose. Il participe donc, à sa manière, au maintien du cycle de Randle.

Pathologies cardiaques et inflexibilité métabolique

De nos jours, il est largement reconnu que de nombreuses pathologies cardiaques sont caractérisées par une perturbation du métabolisme énergétique et particulièrement par une perte de la flexibilité métabolique, favorisant l'utilisation d'un seul substrat. C'est le cas par exemple de la condition hypertrophique dans laquelle le glucose devient le substrat préférentiel de base. Cette inflexibilité favorisant le glucose provient d'une modification de l'expression d'une série de gènes favorisant l'entrée et l'utilisation de ce substrat au détriment des acides gras [3]. Une diminution de l'expression de PPAR α intervient, entre autres, dans ce mécanisme.

Inversement, le cœur de patient diabétique de type 2 utilise quasiment exclusivement les acides gras pour produire de l'énergie, quelles que soient les conditions nutritionnelles et hormonales. De nombreux mécanismes moléculaires interviennent dans l'apparition de cette inflexibilité métabolique caractéristique de la cardiomyopathie diabétique [10] :

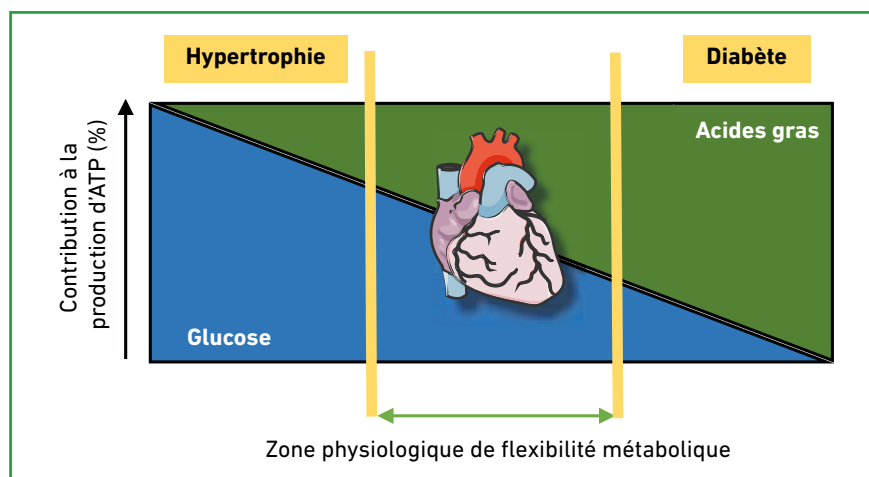


Fig. 3 : Contribution respective des acides gras et du glucose dans la production d'énergie dans le cœur et inflexibilité métabolique dans les pathologies cardiaques. Il existe une zone physiologique dans laquelle le cœur va osciller pour produire son énergie. Diverses situations pathologiques sont caractérisées par une inflexibilité métabolique au cours de laquelle un seul substrat est préférentiellement utilisé pour produire de l'énergie. Dans ce schéma, seuls les substrats majeurs, acides gras et glucose, sont pris en compte.

>>> Premièrement, l'augmentation des acides gras circulants, caractéristique des patients souffrant de syndrome métabolique et de diabète de type 2, augmente l'activité de PPAR α .

>>> Deuxièmement, ces patients souffrent également d'insulinorésistance. Cette insulinorésistance empêche la contre-régulation du cycle de Randle et la stimulation de l'utilisation du glucose par l'insuline.

>>> Enfin, les sujets diabétiques sont également caractérisés par une augmentation des taux circulants de substrats alternatifs tels que les corps cétoniques et les acides aminés branchés comme la leucine. Ces substrats alternatifs sont connus pour bloquer l'entrée – et donc l'utilisation – de glucose par la cellule cardiaque [11]. Tous ces éléments réduisent l'utilisation du glucose en faveur de celui des acides gras dans la production d'énergie.

Il est particulièrement intéressant de noter que ces modifications métaboliques apparaissent de manière précoce dans l'évolution de ces pathologies, bien avant l'apparition de toute dysfonction myocardique. Il est d'ailleurs proposé que ces perturbations métaboliques ne sont pas de simples marqueurs mais bien des éléments majeurs intervenant dans l'établissement de ces pathologies. En effet, la perte de la flexibilité métabolique cardiaque semble entraîner des dysfonctions cellulaires, notamment des dysfonctions mitochondriales, induisant une réduction de la fonction contractile de la cellule cardiaque [10].

Il est donc facile de comprendre que le monde actuel de la recherche étudie différentes stratégies visant à cibler le métabolisme cardiaque et plus particulièrement les mécanismes moléculaires impliqués dans les dysfonctions métaboliques associées à diverses pathologies cardiaques, et ce dans le but de limiter leur développement. Favoriser la flexibilité métabolique, et ainsi améliorer les capacités de production d'énergie, est

conceptuellement la stratégie thérapeutique qui semble être la plus appropriée.

Parmi les stratégies étudiées, on peut citer l'utilisation d'(ant)agonistes des PPARs, ou la stimulation de voies de protection de la fonction mitochondriale, ainsi que de voies de signalisation visant à rétablir l'insulinosensibilité, telles que celle de l'AMP-activated protein kinase [8, 3, 7-10, 12, 13]. Cette dernière, connue pour être activée en situation de stress métabolique, est particulièrement intéressante parce qu'elle joue de nombreux rôles protecteurs qui vont au-delà de la régulation du métabolisme [13, 14].

■ Conclusion

Une régulation fine et coordonnée du métabolisme énergétique est un élément fondamental du bon fonctionnement cardiaque. Des perturbations de ce métabolisme font partie des éléments majeurs impliqués dans l'établissement de nombreuses pathologies cardiaques. Le métabolisme cardiaque est sous le contrôle de nombreux mécanismes moléculaires qui peuvent, dans le futur, devenir de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement de ces pathologies myocardiques.

REMERCIEMENTS

Les recherches réalisées par les auteurs de cet article sont financées par des Fonds provenant de l'Université catholique de Louvain (Belgique), de la Communauté Wallonie-Bruxelles (Action de Recherche Concertée, Belgique), du Fonds National de la Recherche Scientifique et Médicale (FNRS, Belgique) et par AstraZeneca Belgique. SH et LB sont, respectivement, chercheur qualifié et maître de recherche du FNRS (Belgique). CB est médecin spécialiste post-doctorant du FNRS (Belgique).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVINE HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30: 1104-1106.
2. KOLWICZ SC, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*, 2013;113: 603-616.

3. PETERZAN MA, LYGATE CA, NEUBAUER S *et al*. Metabolic remodelling in hypertrophied and failing myocardium: a review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017;313:H597-H616.
4. RANDLE PJ, GARLAND PB, HALES CN *et al*. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963;1:785-789.
5. HUE L, TAEGTMEYER H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol*, 2009;297:E578-591
6. BERTRAND L, HORMAN S, BEAULOYE C *et al*. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*, 2008;79:238-248.
7. JASWAL JS, KEUNG W, WANG W *et al*. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation--a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta*, 2011; 1813:1333-1350.
8. FILLMORE N, LOPASCHUK GD. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta*, 2013;1833:857-865.
9. LEE TW, BAI KJ, LEE TI *et al*. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes. *J Biomed Sci*, 2017;24:5.
10. BUGGER H, ABEL ED. Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*, 2008;114:195-210.
11. RENGUET E, GINION A, GELINAS R *et al*. Metabolism and acetylation contribute to leucine-mediated inhibition of cardiac glucose uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017;313:H432-H445.
12. DASKALOPOULOS EP, DUFEYS C, BEAULOYE C *et al*. AMPK in Cardiovascular Diseases. *EXS*, 2016;107:179-201.
13. HORMAN S, BEAULOYE C, VANOVERSCHELDE JL *et al*. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Failure Rep*, 2012;9:164-173.
14. ANGIN Y, BEAULOYE C, HORMAN S *et al*. Regulation of Carbohydrate Metabolism, Lipid Metabolism, and Protein Metabolism by AMPK. *EXS*, 2016;107:23-43.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Les organismes qui financent leurs recherches n'ont joué aucun rôle dans le design et le suivi de leur programme de recherche expérimentale, dans le contenu de leurs publications et dans la préparation de cet article.