

Anomalies de la beta-oxydation mitochondriale des acides gras Maladies rares et maladies communes

Jean Bastin, Fatima Djouadi

▶ **To cite this version:**

Jean Bastin, Fatima Djouadi. Anomalies de la beta-oxydation mitochondriale des acides gras Maladies rares et maladies communes. Médecine/Sciences, 2019, 35, pp.779-86. 10.1051/medsci/2019156 . inserm-02893762

HAL Id: inserm-02893762

https://inserm.hal.science/inserm-02893762

Submitted on 8 Jul 2020

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.

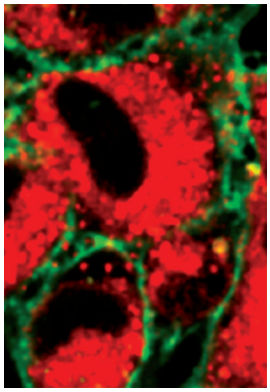
médecine/sciences 2019 ; 35 : 779-86

Anomalies de la β-oxydation mitochondriale des acides gras

Maladies rares et maladies communes

Jean Bastin, Fatima Djouadi

> Certaines anomalies de la β-oxydation mitochondriale des acides gras (β-OAG) apparaissent jouer un rôle majeur dans la pathogenèse de plusieurs maladies communes (diabète, obésité, maladies cardiaques). Des déficits génétiques touchant la β-OAG sont également à l'origine d'un ensemble de maladies rares de phénotypes très variables, allant de défaillances cardio-hépatiques fatales chez le nourrisson à des myopathies chez l'adulte. Ces différentes pathologies sont révélatrices du rôle clé de la β-OAG dans plusieurs organes à forts besoins en ATP (cœur, muscle, foie, rein). Des données récentes suggèrent que la β-OAG participerait également à d'autres fonctions complexes (modifications de la chromatine, contrôle de l'activité de cellules souches, devenir de cellules cancéreuses). <



Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm U1138, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.
jean.bastin@inserm.fr

La β-oxydation mitochondriale des acides gras (β-OAG) joue un rôle majeur dans la fourniture d'ATP dans de nombreux organes ou tissus à forts besoins en énergie, tels que le cœur, les muscles squelettiques, le foie ou les reins. Le principe de base de cette voie métabolique *(Figure 1)* repose sur une séquence récurrente de quatre réactions enzymatiques (appelée hélice de Lynen) *(Figure 2)* permettant de convertir les acides gras en acétyl-CoA. Celui-ci sera ensuite incorporé dans le cycle de Krebs pour compléter l'oxydation. L'ensemble de ce processus générera de grandes quantités de NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) et de $FADH_2$ (flavine adénine dinucléotide réduite) qui permettront, en alimentant en électrons la chaîne respiratoire mitochondriale, la production d'ATP avec un rendement énergétique élevé. Chez l'homme comme chez le rongeur, la β-OAG utilise principalement les acides gras à chaîne longue (de 16 et 18 carbones) présents en abondance dans l'alimentation de l'adulte, ou stockés dans les réserves du tissu adipeux [1]. Dans de nombreux tissus (cœur, muscle, foie, etc.), il existe en permanence un équilibre subtil entre l'utilisation des acides gras et celle du glucose comme source d'énergie métabolique. Selon l'organe considéré, cet équilibre peut être plus ou moins déplacé en réponse à des modifications physiologiques ou physiopathologiques : on parle ainsi de flexibilité métabolique [2, 3]. D'une façon générale, on admet que l'utilisation des acides gras joue un rôle prépondérant dans toutes les situations imposant une restriction de l'utilisation du glucose, tels que le jeûne ou l'exercice physique. Dans ces conditions, la lipolyse du tissu adipeux permet d'augmenter fortement les taux circulant d'acides gras à chaîne longue et, ainsi leur β-oxydation mitochondriale dans de nombreux tissus. Ces fonctions énergétiques de la β-OAG sont modulées par un ensemble de facteurs nutritionnels et hormonaux qui agissent par différents mécanismes moléculaires, allostériques, transcriptionnels, et post-traductionnels *via* un réseau de signalisation cellulaire et nucléaire complexe, qui permet d'ajuster l'activité de cette voie métabolique en réponse à différents contextes physiologiques ou physiopathologiques [4-7]. Les déficits génétiques touchant la β-OAG, avec leur panel complexe de manifestations cliniques, révèlent l'importance de cette voie métabolique dans la physiologie de nombreux organes. D'autres dysfonctionnements de la β-OAG interviennent dans la pathogenèse de différentes maladies communes, dont le diabète [8], l'obésité [9], et les maladies cardiaques [10].

Au delà des mécanismes classiques de production d'énergie, des données récentes, recueillies dans différents modèles, suggèrent l'implication de la β-OAG dans des fonctions qui sont restées longtemps insoupçonnées. La β-OAG pourrait ainsi participer aux modifications épigénétiques de la chromatine [11], à la différenciation des cellules souches neuronales

Vignette (Photo © Inserm - Barelli, Hélène).

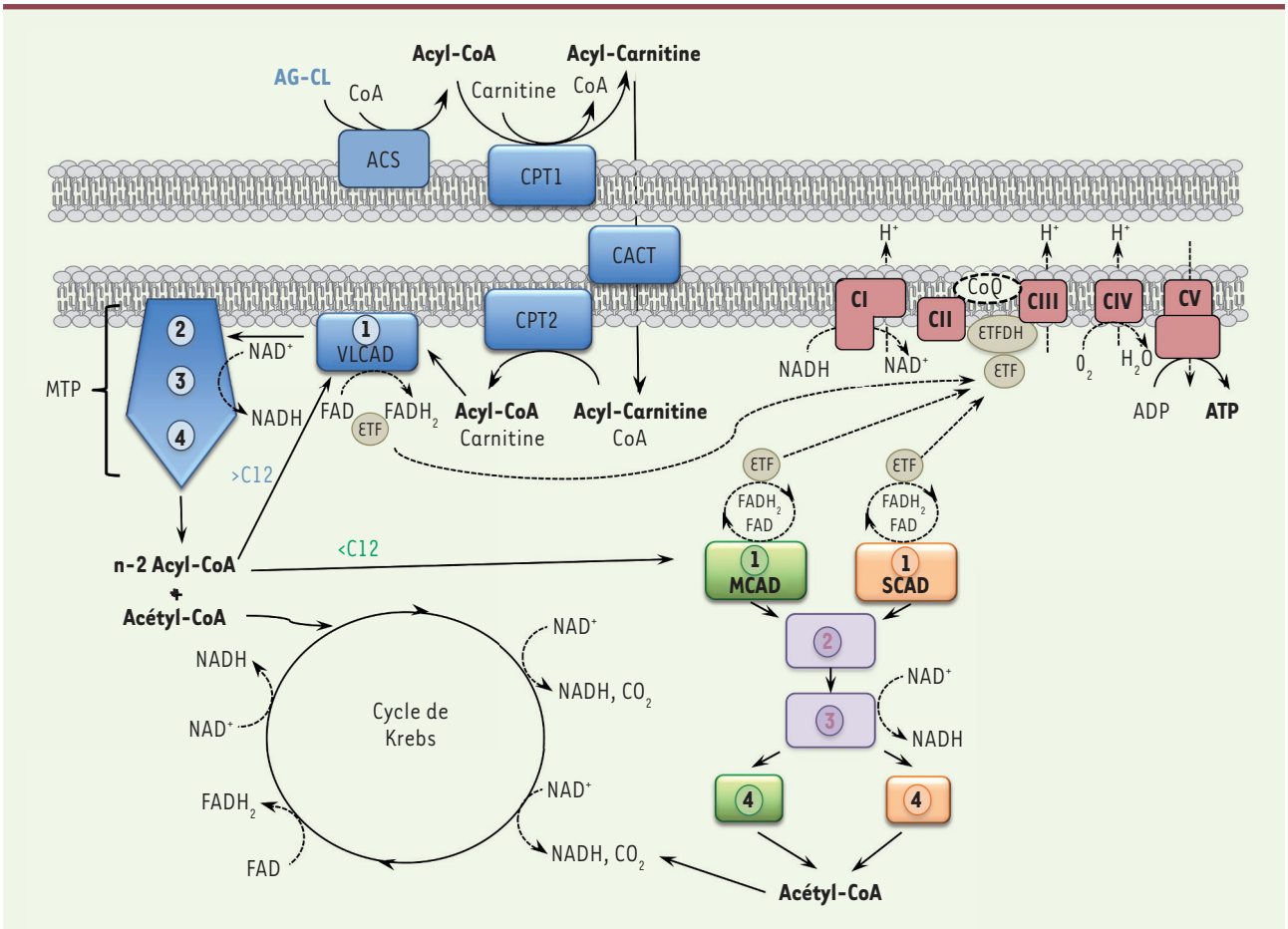


Figure 1. ***Organisation schématique de la β-oxydation mitochondriale des acides gras.*** Les acides gras à chaîne longue (AG-CL) activés en acyl-CoA par l'ACS (*acyl-CoA synthetase*) sont pris en charge par la navette d'import mitochondrial constituée de la CPT1 (*carnitine palmitoyl transferase 1*), de la CACT (*carnitine acyl-carnitine translocase*) et de la CPT2 (*carnitine palmitoyl transferase 2*), dont le fonctionnement dépend de la carnitine. Les chiffres 1 à 4 correspondent aux quatre étapes de l'hélice de Lynen. À l'intérieur de la mitochondrie, les acyl-CoA sont oxydés par la VLCAD (*very-long-chain acyl-Coa dehydrogenase*) (étape 1) puis par la MTP (*mitochondrial trifunctional protein*) (étapes 2, 3, 4) aboutissant à la formation d'un acyl-CoA raccourci de deux carbones (n-2 acyl-CoA), d'un acétyl-CoA, d'un NADH, et d'un $FADH_2$. Cette séquence se reproduit à l'identique jusqu'à l'obtention d'un acyl-CoA à chaîne moyenne (12 carbones) qui sera dirigé vers la MCAD (*medium chain acyl-CoA dehydrogenase*) (étape 1) puis vers des isoformes communes aux chaînes moyennes et courtes pour les étapes 2 et 3, et, enfin, vers l'isoforme spécifique des chaînes moyennes en étape 4. Une fois réduit à 6 carbones, l'acyl-CoA réagira finalement avec la SCAD (*short chain acyl-CoA dehydrogenase*) (étape 1) puis avec les isoformes communes des étapes 2 et 3, et avec l'isoforme spécifique des chaînes courtes à l'étape 4. La conversion complète d'un AG-CL en acétyl-CoA mobilise donc successivement toutes les isoformes enzymatiques (chaîne longue, moyenne et courte). Le fonctionnement de la β-oxydation est étroitement couplé à l'activité de la chaîne respiratoire, permettant la production de grandes quantités d'ATP. Les électrons du $FADH_2$ produits à l'étape 1, d'abord cédés à l'ETF (*electron-transferring factor*) sont introduits dans la chaîne respiratoire *via* un accepteur spécifique, l'ETF-DH (*electron-transferring factor dehydrogenase*). Le NADH produit au cours de la β-oxydation des acides gras alimente la chaîne respiratoire au niveau du complexe I.

[12, 13], ou déterminer le devenir de cellules cancéreuses [14]. Cette voie métabolique serait donc impliquée dans une grande variété de types cellulaires, dans des fonctions essentielles pour l'expression du génome ou la croissance et la différenciation cellulaire. Ces fonctions, qui impliquent des voies de signalisation et des échanges d'informations dont la nature reste encore hypothétique, illustrent bien le niveau élevé d'intégration de l'activité du métabolisme énergétique mitochondrial dans de multiples aspects de l'homéostasie cellulaire, en conditions normales ou pathologiques.

L'utilisation des acides gras comme substrats énergétiques fait intervenir une vingtaine de protéines et enzymes impliquées dans la captation, l'activation ou l'import des acides gras dans la mitochondrie, ou dans l'une des quatre étapes de l'hélice de Lynen. La fourniture de carnitine dans le processus, *via* le transporteur membranaire OCTN2 (*organic cation/carnitine transporter*), est également indispensable. L'enzymologie de cette voie métabolique a fait l'objet

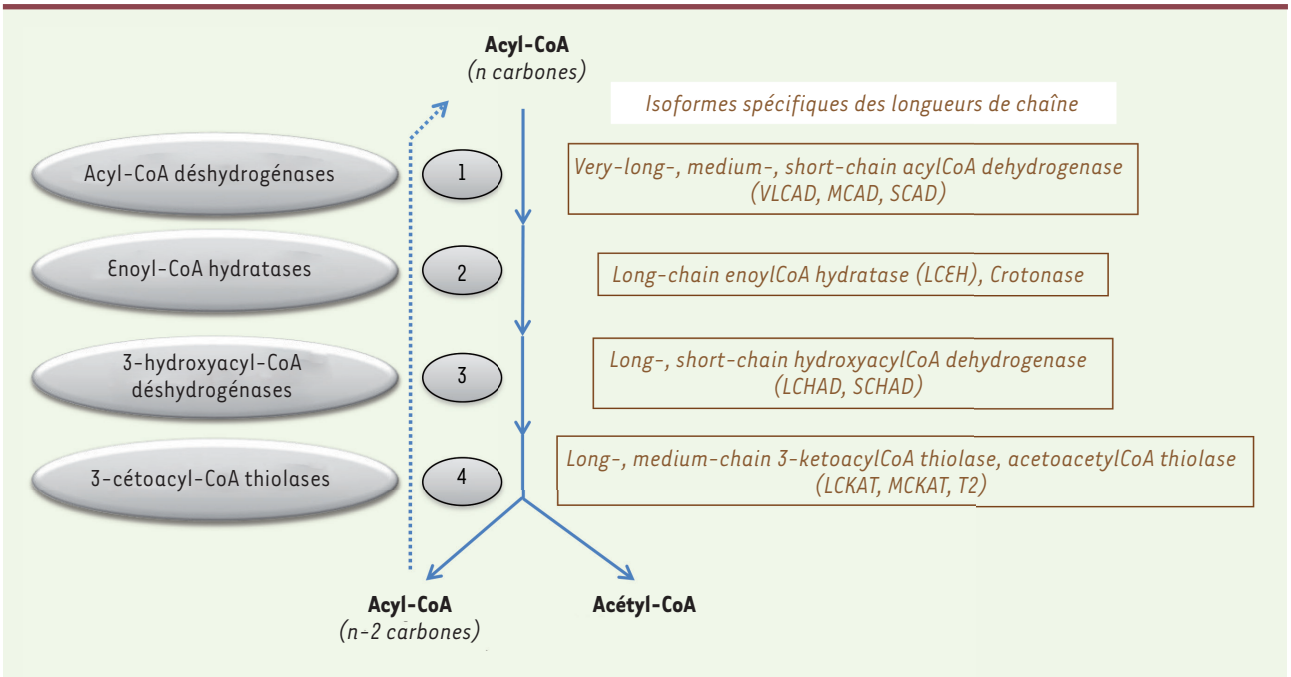


Figure 2. *Étapes enzymatiques de l'hélice de Lynen.*

d'une excellente revue récente [15], et ne sera pas détaillée ici. La *Figure 1* en présente un schéma général. Le nombre élevé d'enzymes impliquées dans ce processus s'explique par l'existence de différentes isoformes. C'est le cas de la *carnitine palmitoyl transferase 1* (CPT1) qui participe, avec la *carnitine acyl carnitine translocase* (CACT) et la CPT2, à la navette d'import des acides gras à chaîne longue dans la mitochondrie, qui dépend de la carnitine [16]. La CPT1 possède trois isoformes qui sont « tissu-spécifiques » et codées par des gènes distincts : la CPT1-A, qui a été caractérisée dans le foie, mais qui est exprimée également dans un grand nombre d'autres tissus ; la CPT1-B, spécifique des muscles squelettiques et cardiaques ; et la CPT1-C, exprimée exclusivement dans certaines régions du cerveau. Les CPT1-A et CPT1-B diffèrent par leur sensibilité au malonyl-CoA, un inhibiteur allostérique jouant un rôle important dans la régulation du flux de β-oxydation et dans l'équilibre entre lipogenèse et catabolisme des acides gras. La CPT1-C, découverte plus tardivement, est exprimée dans les neurones et reste de fonction mystérieuse car elle ne possède qu'une très faible fonction CPT (*carnitine palmitoyl transferase*) [17]. La machinerie de β-oxydation se caractérise également par l'existence d'isoformes spécifiques des différentes longueurs de chaîne d'acides gras. La première étape de l'hélice de Lynen met ainsi en jeu quatre isoformes enzymatiques des acyl-CoA déshydrogénases (CAD), spécifiques des acides gras à chaîne très longue (VLCAD), longue (LCAD), moyenne (MCAD), ou courte (SCAD) *(Figure 2)*. Les acyl-CoA déshydrogénases constituent en fait une famille de flavoprotéines à FAD (flavine adénine dinucléotide) dont il existe 11 isoformes, mais toutes n'interviennent pas dans la β-oxydation. À noter que chez l'homme, contrairement au rongeur, la LCAD, spécifique des acides gras à chaîne longue, n'est quasiment pas exprimée et c'est la VLCAD, spécifique des acides gras à chaîne très longue, qui assure la première étape de l'oxydation des acides gras à chaîne longue [18]. L'importance de la VLCAD ressort notamment des données de génétique humaine puisqu'aucune mutation du gène codant la LCAD n'a jamais été rapportée et associée à une maladie, alors que le déficit génétique en VLCAD est, lui, bien caractérisé et responsable de pathologies [4, 15]. Cette première étape de la β-oxydation dépend étroitement d'une autre flavoprotéine, l'ETF (*electron-transferring factor*), qui est codée par les gènes *ETFA* et *ETFB*. Cette protéine intervient comme accepteur d'électrons de toutes les acyl-CoA déshydrogénases. Elle assure le transfert de ces électrons vers l'ETF-DH (*ETF deshydrogenase*), codée par le gène *ETFDH*, qui fait partie intégrante de la chaîne respiratoire. Cette navette ETF/ETF-DH, souvent omise des descriptions de la β-OAG, joue un rôle fondamental dans l'énergétique mitochondriale, comme le révèle les manifestations cliniques associées aux déficits en ETF ou en ETF-DH [15]. En aval de la VLCAD, la MTP (*mitochondrial trifunctional protein*), un complexe multienzymatique constitué de quatre sous-unités alpha et quatre sous-unités beta codées par des gènes distincts (*HADHA* et *HADHB*), catalyse les trois étapes finales de la β-OAG à chaîne longue. La MTP est ancrée dans la membrane interne des mitochondries grâce à des interactions fortes avec les phospholipides membranaires dont les cardiolipines (ou glycérol bisphosphatidyle). La VLCAD possède éga-

lement un domaine d'interactions avec les cardiolipines permettant son association à la membrane interne de la mitochondrie. Ainsi, au contraire des isoformes spécifiques des chaînes moyennes ou courtes, qui sont solubles dans la matrice mitochondriale, la plupart des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras à chaîne longue sont associées aux membranes mitochondriales. Cette particularité permettrait d'optimiser les transferts de substrats depuis la CPT1 jusqu'à la MTP en formant un « metabolon »[1] assurant un flux élevé de β-OAG en raison de la grande proximité des différentes enzymes participant au processus. Les interactions des enzymes avec les cardiolipines de la membrane favoriseraient également la formation de super-complexes avec d'autres partenaires protéiques [19] : par exemple, entre la VLCAD et la MTP, ou entre la MTP et les complexes III et IV de la chaîne respiratoire, ou encore entre la VLCAD et les complexes de la chaîne respiratoire. Les enzymes de β-OAG à chaîne longue seraient donc intégrées dans des super-complexes, ce qui permettrait d'optimiser les transferts de substrats et d'électrons et de faciliter le couplage entre la β-OAG et la chaîne respiratoire.

Déficits héréditaires de la β-oxydation mitochondriale

Une quinzaine de déficits génétiques de la β-OAG ont été décrits chez l'homme. Ils ont principalement pour origine des mutations d'un gène (maladies monogéniques) codant pour l'une des enzymes de la navette d'import mitochondrial, pour l'une des étapes de l'hélice de Lynen, ou pour le transporteur de carnitine [15]. Ces déficits présentent une grande hétérogénéité génétique, par le nombre total de gènes impliqués (plus de 15), et par la variété des remaniements de l'ADN, allant de « simples » mutations faux-sens à des mutations sévères (délétions, codons stop prématurés, etc.). Ces mutations peuvent avoir des conséquences très variables, entraînant un déficit partiel ou total de l'expression et de l'activité enzymatique de la protéine mutée associé à un blocage plus ou moins profond de la β-OAG [4]. Sur le plan clinique, les déficits de la β-OAG sont associés à une morbidité et à une mortalité importante. Ils englobent un large éventail de manifestations, allant de défaillances multi-viscérales d'issue fatale chez le nourrisson à des phénotypes modérés de déclaration tardive [20-22]. Quelle que soit la gravité des phénotypes associés, il n'existe encore que peu de traitements pour la plupart de ces déficits. La mise en place de mesures nutritionnelles (régime hypolipidique enrichi en glucides, prévention du jeûne, etc.) a néanmoins permis de diminuer la mortalité et d'améliorer, dans certains cas, la condition des patients [23]. Dans de nombreux pays, le développement de la spectrométrie de masse en tandem a permis l'implantation d'un dépistage systématique de certains de ces déficits, par l'analyse du profil des acylcarnitines plasmatiques à partir des prélèvements de sang sur buvard, réalisée chez tous les nouveau-nés à la naissance. L'accumulation de ces dérivés d'acides gras incomplètement oxydés permet en effet d'identifier l'étape enzymatique déficitaire dans la voie de β-OAG. Dans de nombreux cas, les nouveau-nés dépistés comme positifs sont en fait asymptomatiques et il est impossible de prévoir avec certitude l'évolution de leur condition au cours du temps [24]. L'expression phénotypique de ces maladies ne repose en effet pas uniquement sur la présence d'altérations génétiques. Elle dépend également de facteurs physiologiques ou environnementaux (jeûne, fièvre, froid, exercice, etc.) qui peuvent déclencher ou aggraver les symptômes [22]. L'existence de périodes asymptomatiques, alternant avec des manifestations cliniques intercurrentes déclenchées par différents stress ou complètement imprévisibles, est une caractéristique de ces maladies qui complique leur prise en charge et la mise en place d'approches thérapeutiques.

Les anomalies de la β-oxydation mitochondriale et le cœur

Les arythmies cardiaques chez le nourrisson sont l'une des principales causes de mortalité associée à plusieurs déficits innés de β-OAG (déficits en CPT2, VLCAD, CACT, LCHAD [*long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase*], ou MTP), dans leurs présentations sévères. Ces atteintes cardiaques surviennent le plus souvent dans un contexte d'insuffisance hépatique grave car le déficit touchant la β-OAG affecte également la production hépatique de glucose et de corps cétoniques, et perturbe l'activité du cycle de l'urée à l'origine d'une hypoglycémie hypocétotique avec élévation de l'ammoniémie[2]. Cette situation peut affecter le fonctionnement du cerveau, dont les principaux substrats énergétiques (glucose et corps cétoniques) tendent alors à s'épuiser, et qui subit les effets toxiques de l'hyperammoniémie. D'autres atteintes (acidose rénale, hypotonie) peuvent également être observées chez ces nourrissons : ils décèderont la plupart du temps avant un an [4, 15, 22]. Les insuffisances cardiaques graves associées aux déficits de β-OAG sont très difficiles à prendre en charge. Des études récentes indiquent cependant que l'administration orale d'acides gras à chaîne moyenne, à nombre impair de carbones (triheptanoïne), a des effets bénéfiques importants et rapides sur les fonctions cardiaques chez des enfants atteints de différents déficits génétiques de la β-OAG (déficit en VLCAD, TFP, LCHAD, ou CACT) [25]. Le principe de cette approche thérapeutique repose principalement sur les propriétés métaboliques de l'heptanoate dont l'oxydation produit non seulement de l'acétyl-CoA mais également du propionyl-CoA qui, une fois converti en

[1] Un complexe fonctionnel temporaire formé des enzymes d'une voie métabolique.

[2] Taux d'ammoniaque dans le sang.

succinyl-CoA, réapprovisionne le pool des intermédiaires du cycle de Krebs (effet anaplérotique). En plus de ses effets bénéfiques sur le métabolisme oxydatif mitochondrial, cette augmentation des constituants du cycle de Krebs peut favoriser la néoglucogenèse. Ainsi, une étude rétrospective réalisée chez 20 patients atteints de différents déficits de β-OAG, a montré qu'un traitement par la triheptanoïne permettait également la suppression quasi-complète des hospitalisations liées à des épisodes d'hypoglycémie chez les jeunes patients déficitaires en β-OAG [26]. L'utilisation de triheptanoate représente donc une approche très prometteuse pour le traitement des atteintes cardiaques et hépatiques chez les patients atteints de formes sévères de déficits de β-OAG.

La vulnérabilité du cœur à un déficit de β-OAG illustre l'extrême importance de cette voie dans la fourniture d'ATP, et cela dès les stades précoces de vie du nouveau-né. Dans le cœur adulte, 60 à 90 % de la production d'ATP sont assurés par la β-oxydation des acides gras, 10 à 40 % relevant de l'oxydation du glucose et, dans une moindre mesure, des corps cétoniques et du lactate [27]. Différents types d'insuffisance cardiaque associés à des maladies communes chroniques sont imputables, au moins en partie, à des altérations du métabolisme oxydatif mitochondrial [28]. Pourtant, l'implication de la β-OAG reste controversée dans ces pathologies. En effet, certains auteurs ont mis en évidence une diminution de l'expression cardiaque des gènes codant certaines enzymes de la β-OAG (LCAD et MCAD en particulier) et des principaux régulateurs de cette expression, que sont PPARα (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) et PGC-1α (*PPARγ co-activator-1α*), suggérant une baisse d'activité de la β-OAG [29]. Pour d'autres auteurs, les capacités de β-OAG seraient inchangées, voire augmentées, et une partie des altérations pourrait reposer sur une augmentation du rapport entre acides gras oxydés et glucose [28]. Différentes approches thérapeutiques visant à inhiber la β-OAG afin de stimuler l'utilisation du glucose ont ainsi été testées. La perhexiline et la trimétazidine, qui inhibent respectivement l'entrée des acides gras à chaîne longue dans la mitochondrie et la dernière étape de la β-OAG, sont ainsi utilisées comme agent anti-angineux[3] dans plusieurs pays [3, 30]. Il est néanmoins important de souligner que même si la β-OAG est considérée depuis longtemps comme une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de certaines maladies cardiaques, les stratégies thérapeutiques associées n'ont pas encore fourni de résultats définitifs probants. Une diminution importante, et surprenante, des accidents cardiovasculaires d'issue fatale et des hospitalisations liées à une défaillance cardiaque a été observée dans l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME. Cet essai évaluait les effets de l'empagliflozine, un inhibiteur du transporteur sodium-glucose, chez des patients diabétiques de type 2 qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé. L'une des hypothèses permettant d'expliquer les résultats observés est que le blocage de la réabsorption du glucose au niveau rénal, considéré comme un « jeûne accéléré », aurait pour conséquence une augmentation de la lipolyse, conduisant ainsi à une élévation des concentrations en acides gras libres circulants et à une augmentation de la β-oxydation mitochondriale. Au niveau hépatique, cette augmentation aboutirait à une synthèse accrue des corps cétoniques. Ces derniers deviendraient alors les substrats préférentiels du cœur diabétique, ce qui rendrait compte, en partie, des améliorations spectaculaires des performances cardiaques observées dans cet essai clinique [31, 32].

Les anomalies de la β-oxydation mitochondriale et le muscle

Dans les formes plus modérées de certains déficits de β-oxydation (déficit en VLCAD ou en LCHAD), des cardiomyopathies peuvent apparaître progressivement dans l'enfance et persister à l'âge adulte. Elles sont en général plus rares et moins sévères que les atteintes touchant le nourrisson, peut-être du fait de la flexibilité métabolique du cœur qui lui permet de compenser un déficit partiel de β-OAG par l'utilisation d'autres substrats. Ces déficits modérés de β-OAG sont cependant l'une des causes importantes de myopathie métabolique. Ces atteintes isolées des muscles squelettiques associées à un déficit en CPT2, en VLCAD, ou en LCHAD, apparaissent aux abords de l'adolescence, ou chez le jeune adulte. Elles sont diagnostiquées en général par une intolérance à l'effort, qui déclenche chez ces patients de fortes myalgies et raideurs musculaires, avec un risque élevé de rhabdomyolyse[4]. Un grand nombre d'autres situations (jeûne, exposition au froid, infection, etc.) aggravent ces symptômes musculaires et déclenchent des épisodes de rhabdomyolyse. Chez les patients déficitaires en CPT2, la survenue des épisodes de rhabdomyolyse pourrait être partiellement réduite par un traitement par le bézafibrate [33]. Le bézafibrate stimule la β-OAG dans les cellules musculaires en activant PPARδ [34]. L'administration de triheptanoïne apparaît par contre sans effet sur ces symptômes musculaires [25, 35]. En ce qui concerne les maladies communes chroniques, de nombreux travaux suggèrent qu'un déficit modéré de l'activité de la β-OAG dans le muscle pourrait provoquer une accumulation de dérivés d'acides gras (acylcarnitines, diacylglycérols, triacylglycérols et/ou céramides). Ceci conduirait, *via* l'activation de kinases impliquées dans les réponses aux stress, à une diminution de l'activité de protéines participant à la voie de signalisation de l'insuline, et donc à l'apparition d'une insulino-résistance [1, 8]. Cependant, l'hypothèse selon laquelle une augmentation de la β-OAG dans le muscle pourrait limiter l'accumulation de dérivés toxiques et ainsi diminuer

[3] Maladie des artères coronaires.

[4] Destruction massive et aiguë du tissu musculaire.

l'insulino-résistance reste controversée. En fait, très peu de patients affectés par un déficit génétique de la β-OAG présentent un diabète ou des signes d'insulino-résistance, et les données récentes obtenues sur une cohorte de patients déficitaires en LCHAD souffrant de myopathie isolée n'indiquent pas d'anomalie de la résistance musculaire à l'insuline [36].

Les anomalies de la β-oxydation mitochondriale et le foie

Dans leurs formes modérées, certains déficits génétiques de la β-oxydation sont associés à des insuffisances hépatiques qui se traduisent par une intolérance au jeûne associée à un risque de coma hépatique. Ces traits phénotypiques souvent transitoires ne concernent qu'un nombre relativement limité de déficits (déficits en VLCAD ou en MCAD) et peuvent facilement être prévenus par un apport régulier en glucose et un suivi nutritionnel [23]. Dans le cadre des maladies communes, de nombreux auteurs s'accordent à admettre qu'un dysfonctionnement de la β-OAG contribue probablement à la pathogenèse des atteintes hépatiques associées au syndrome métabolique ou à l'obésité. C'est le cas des différentes variantes des stéatoses hépatiques comme la NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) ou la NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) caractérisées par une accumulation ectopique de lipides dans le foie. La NAFLD est une pathologie d'incidence élevée dans les pays occidentaux. Elle touche 30 % de la population générale aux États-Unis et jusqu'à 90 % des patients obèses, et peut évoluer vers une cirrhose ou un cancer hépatocellulaire. Les mécanismes impliqués dans cette maladie de déclaration progressive sont probablement multiples (résistance à l'insuline, inflammation, stress oxydant, lipotoxicité, stress du réticulum, etc.) mais ils pourraient résulter d'un déséquilibre initial lié à un apport énergétique excessif qui surpasserait les capacités hépatiques de la β-OAG, contribuant ainsi à l'accumulation ectopique d'espèces lipidiques [9, 37, 38]. Il est ainsi admis qu'un défaut de β-OAG, même partiel, pourrait contribuer aux phénotypes de plusieurs maladies associées à un régime obésogène, incluant l'obésité, le diabète et la NAFLD. Dans ce contexte, de nombreux travaux ont été menés dans le but de stimuler la β-OAG hépatique en utilisant, par exemple, des activateurs de PPARα et/ou PPARδ, avec des résultats prometteurs [39].

De récentes études suggèrent qu'un déficit de β-oxydation pourrait également avoir d'autres effets qui ne sont pas liés directement à la fourniture d'énergie métabolique. Il existe ainsi un faisceau d'arguments suggérant que dans le foie, et probablement dans d'autres tissus, la β-OAG pourrait fournir l'acétyl-CoA pour l'acétylation d'une part des protéines mitochondriales et, d'autre part, des histones [40]. Dans la mitochondrie, ces modifications post-traductionnelles touchent un très grand nombre d'enzymes participant à la β-OAG et au cycle de Krebs, sans que l'on connaisse précisément leurs effets sur les flux métaboliques. On pense que les mécanismes d'acétylation/déacétylation pourraient jouer un rôle de senseur métabolique pour moduler le métabolisme énergétique mitochondrial dans différentes conditions nutritionnelles (jeûne, régime hyperlipidique) ou pathologiques (diabète, syndrome métabolique). Des travaux menés sur des hépatocytes indiquent que, dans le noyau, les carbones des acides gras peuvent être incorporés dans l'épigénome au cours des réactions d'acétylation des histones [41]. Ces modifications épigénétiques de la chromatine établissent ainsi un lien fonctionnel entre la β-OAG et la modulation de l'expression de nombreux gènes potentiellement stimulée en réponse à l'acétylation des histones. Elles pourraient donc également servir de senseur métabolique en contribuant à adapter l'expression des gènes du métabolisme lipidique à la fourniture d'acides gras à la cellule. Ces processus d'acétylation, mitochondriaux et nucléaires, leur rôle physiologique et leurs implications dans différentes maladies (diabète, syndrome métabolique) ont fait l'objet d'une revue récente [11].

Les anomalies de la β-oxydation mitochondriale et le cerveau

Les déficits génétiques de β-OAG sont, dans leurs formes sévères, une source majeure de morbidité et de mortalité neurologique chez l'enfant [20, 22, 42]. Ils peuvent en effet être associés à un large spectre d'atteintes neurologiques de type neuropathie ou encéphalopathie, pouvant entraîner un retard cognitif ou des troubles du comportement [43]. Ces manifestations neurologiques sont classiquement considérées comme secondaires aux épisodes aigus de décompensation métabolique accompagnés d'états d'hyperammoniémie, et/ou d'hypoxie-ischémie. En dehors de ce contexte, le déficit modéré en LCHAD est le seul déficit de la β-OAG qui soit associé à l'apparition progressive d'une neuropathie périphérique, en l'occurrence, une rétinopathie pigmentaire pouvant entraîner une cécité, attribuée à une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire rétinien [44]. Une expression élevée de la MTP et d'autres enzymes associées à la β-OAG est en effet révélée par immunohistochimie dans cet épithélium. Ces atteintes rétiniennes pourraient être liées à la toxicité des hydroxy-acylcarnitines à chaîne longue qui s'accumulent spécifiquement dans le cas du déficit en LCHAD. Cependant, les mécanismes pathogéniques et le rôle exact de la β-OAG dans ce tissu restent largement inconnus. Plus généralement, si l'on compare aux autres organes (mentionnés précédemment), il n'existe que relativement peu de données concernant l'activité de la β-OAG dans le système nerveux, et l'idée que le cerveau n'oxyde pas les acides gras prévaut puisque les neurones utilisent principalement le glucose et des corps cétoniques pour leurs besoins en énergie. Des travaux récents amènent cependant à nuancer cette affirmation. Ils éclairent d'un jour nouveau le rôle de

la β-OAG dans le système nerveux central. Il a en effet été montré que les acides gras à chaîne longue ou moyenne peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et être oxydés dans les astrocytes. Ils constitueraient, chez la souris, un substrat oxydatif important pour le cerveau chez l'embryon et au début de la vie postnatale [45, 46]. Appuyant ces observations, des études récentes démontrent que les carnitine palmitoyl transférases (CPT1A et CPT2) sont fortement exprimées dans plusieurs régions du cerveau, en particulier l'hippocampe et le cervelet, et dans les astrocytes, mais pas dans les neurones. En dehors des astrocytes, on observe une activité notable de β-OAG dans les cellules neurales progénitrices connues pour former de nouveaux neurones au cours du développement [13] comme dans le cerveau de l'adulte [12]. L'inhibition pharmacologique ou la délétion conditionnelle de la CPT1A chez la souris, au cours de la période embryonnaire, perturbe fortement l'homéostasie des cellules souches neuronales et leur différenciation, qu'il s'agisse de cellules souches embryonnaires [13] ou adultes [12]. Ces observations sont à rapprocher de l'existence de dysgénésies cérébrales avec des défauts de migration neuronale chez les fœtus atteints des formes les plus sévères de déficit en CPT2, ou d'autres déficits de β-OAG [16, 42].

Des altérations du métabolisme oxydatif mitochondrial pourraient être impliquées dans la pathogenèse de certains troubles psychiatriques chez l'homme [47]. S'agissant de la β-OAG, l'existence de retards de développement et de troubles du comportement apparentés à l'autisme a été rapportée dans les déficits génétiques en VLCAD ou en LCHAD [43]. Des études métabolomiques menées sur plusieurs cohortes d'individus atteints de troubles du spectre autistique ont également identifié une sous-population de patients présentant des niveaux plasmatiques d'acylcarnitines anormalement élevés, ce qui pourrait refléter un déficit partiel de la β-OAG et/ou de la chaîne respiratoire chez ces patients [43]. Il sera nécessaire de confirmer l'existence de dysfonctions mitochondriales et la nature exacte de ces dysfonctions par des études *ex vivo,* sur des cellules isolées des patients, ou *in vivo*.

Conclusion

La sévérité des manifestations cliniques de certains déficits génétiques de la β-OAG souligne bien le rôle critique de cette voie métabolique dans l'énergétique globale de l'organisme et dans le fonctionnement de nombreux organes. Il existe un ensemble de maladies rares et de maladies chroniques communes qui ont en commun un déficit modéré de l'activité de la β-OAG. L'étude de ces pathologies nous éclaire sur les rôles multiples de cette voie métabolique et sur les conséquences de ses dysfonctionnements sur le plan énergétique, mais également du point de vue de nombreux autres aspects du fonctionnement cellulaire. La β-OAG est ainsi considérée désormais comme une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de différentes maladies (diabète, obésité, maladies cardiaques). En parallèle, les données les plus récentes suggérant des fonctions entièrement nouvelles de la β-OAG, dans l'acétylation des histones, le lignage des cellules souches neuronales, ou le destin des cellules cancéreuses, ouvrent des champs de recherche extrêmement excitants et novateurs pour les années à venir. ◊

SUMMARY

Dysfunctions of mitochondrial fatty acid β-oxidation in rare and common diseases

Dysfunctions of mitochondrial fatty acid ß-oxidation (β-FAO) in various tissues represent a hallmark of many common disorders, and are acknowledged to play an essential role in the pathogenesis of diabetes, obesity, and cardiac diseases. Moreover, inborn defects in β-FAO form a large family of rare diseases with variable phenotypes, ranging from fatal multi-organ failure in the newborn to isolated adult onset myopathy. These pathologies highlight the critical role of β-FAO in many tissues with high-energy demand (heart, muscle, liver, kidney). Furthermore, and unexpectedly, very recent data unveiled the possible involvement of β-FAO in instructing complex non energy-related functions, such as chromatin modification, control of neural stem cell activity, or survival and fate of cancer cells. Pharmacological targeting of β-FAO by small molecules might therefore open new avenues for the treatment of various rare or common diseases. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, Bruce CR. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *J endocrinol* 2014 ; 220 : T61-79.
2. Karwi QG, Uddin GM, Ho KL, Lopaschuk GD. Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Front Cardiovasc Med* 2018 ; 5 : 68.
3. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res* 2011 ; 90 : 202-9.
4. Bastin J. Regulation of mitochondrial fatty acid beta-oxidation in human: what can we learn from inborn fatty acid beta-oxidation deficiencies? *Biochimie* 2014 ; 96 : 113-20.
5. Fan W, Evans R. PPARs and ERRs: molecular mediators of mitochondrial metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2015 ; 33 : 49-54.
6. Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res* 2014 ; 53 : 124-44.
7. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014 ; 4 : 177-97.
8. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, *et al.* Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1801 : 1-22.
9. Fucho R, Casals N, Serra D, Herrero L. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J* 2017 ; 31 : 1263-72.
10. Aubert G, Vega RB, Kelly DP. Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1833 : 840-7.
11. Menzies KJ, Zhang H, Katsyuba E, Auwerx J. Protein acetylation in metabolism: metabolites and cofactors. *Nat Rev Endocrinol* 2016 ; 12 : 43-60.
12. Knobloch M, Pilz GA, Ghesquiere B, *et al.* A fatty acid oxidation-dependent metabolic shift regulates adult neural stem cell activity. *Cell Rep* 2017 ; 20 : 2144-55.
13. Xie Z, Jones A, Deeney JT, *et al.* Inborn errors of long-chain fatty acid beta-oxidation link neural stem cell self-renewal to autism. *Cell Rep* 2016 ; 14 : 991-9.
14. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer* 2013 ; 13 : 227-32.

RÉFÉRENCES

15. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJ. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol* 2016 ; 78 : 23-44.
16. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, *et al.* Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004 ; 25 : 495-520.
17. Casals N, Zammit V, Herrero L, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase 1C: from cognition to cancer. *Prog Lipid Res* 2016 ; 61 : 134-48.
18. Chegary M, Brinke H, Ruiter JP, *et al.* Mitochondrial long chain fatty acid beta-oxidation in man and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1791 : 806-15.
19. Fould B, Garlatti V, Neumann E, *et al.* Structural and functional characterization of the recombinant human mitochondrial trifunctional protein. *Biochemistry* 2010 ; 49 : 8608-17.
20. Baruteau J, Sachs P, Broue P, *et al.* Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36 : 795-803.
21. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, *et al.* Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018 ; 19 : 93-106.
22. Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36 : 645-58.
23. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, *et al.* Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 555-61.
24. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, *et al.* Follow-up of fatty acid beta-oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr* 2019 ; 178 : 387-94
25. Vockley J, Charrow J, Ganesh J, *et al.* Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 2016 ; 119 : 223-31.
26. Vockley J, Marsden D, McCracken E, *et al.* Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 2015 ; 116 : 53-60.
27. Abdurrachim D, Luiken JJ, Nicolay K, *et al.* Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: evidence from mouse models. *Cardiovasc Res* 2015 ; 106 : 194-205.
28. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014 ; 171 : 2080-90.
29. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, *et al.* The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation* 2016 ; 133: 698-705.
30. 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 : 1333-50.
31. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a Thrifty Substrate hypothesis. *Diabetes care* 2016 ; 39 : 1108-14.
32. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes care* 2016 ; 39 : 1115-22.
33. Bonnefont JP, Bastin J, Laforet P, *et al.* Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2010 ; 88 : 101-8.
34. Djouadi F, Aubey F, Schlemmer D, Bastin J. Peroxisome proliferator activated receptor delta (PPARδ) agonist but not PPAR alpha corrects carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency in human muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 1791-7.
35. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, *et al.* Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2017 ; 40 : 831-43.
36. Gillingham MB, Harding CO, Schoeller DA, *et al.* Altered body composition and energy expenditure but normal glucose tolerance among humans with a long-chain fatty acid oxidation disorder. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; 305 : E1299-308.
37. Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 629-47.
38. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018 ; 75 : 3313-27.
39. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, *et al.* Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 1147-59 e5.
40. Pougovkina O, te Brinke H, Ofman R, *et al.* Mitochondrial protein acetylation is driven by acetyl-CoA from fatty acid oxidation. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 3513-22.
41. McDonnell E, Crown SB, Fox DB, *et al.* Lipids reprogram metabolism to become a major carbon source for histone acetylation. *Cell Rep* 2016 ; 17 : 1463-72.
42. Tein I. Impact of fatty acid oxidation disorders in child neurology: from Reye syndrome to Pandora's box. *Dev Med Child Neurol* 2015 ; 57 : 304-6.
43. Barone R, Alaimo S, Messina M, *et al.* A subset of patients with autism spectrum disorders show a distinctive metabolic profile by dried blood spot analyses. *Front Psychiatry* 2018 ; 9 : 636.
44. Tyni T, Paetau A, Strauss AW, *et al.* Mitochondrial fatty acid beta-oxidation in the human eye and brain: implications for the retinopathy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *PediatrRes* 2004 ; 56 : 744-50.
45. Jernberg JN, Bowman CE, Wolfgang MJ, Scafidi S. Developmental regulation and localization of carnitine palmitoyltransferases (CPTs) in rat brain.*J Neurochem* 2017 ; 142 : 407-19.
46. Panov A, Orynbayeva Z, Vavilin V, Lyakhovich V. Fatty acids in energy metabolism of the central nervous system. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 472459.
47. Pei L, Wallace DC. Mitochondrial etiology of neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2018 ; 83 : 722-30.

TIRÉS À PART

J. Bastin

