

Génétique moléculaire de l'hypertrophie cardiaque

L'hypertrophie cardiaque est le résultat d'une série de modifications complexes de l'expression de gènes, aujourd'hui mieux connues grâce aux outils de la génétique moléculaire.

Ketty Schwartz
Directeur de recherches Cnrs
Jean-Jacques Mercadier
Chef de clinique-assistant
Anne-Marie Lompre
Chargée de recherches Inserm

RÉFÉRENCES

1. Schwartz K, Mercadier JJ. Isomyosin shifts in normal and induced cardiac growth. In: Legato MJ, ed. *The developing heart*. Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster : Martinus Nijhoff Publishing, 1984 : 149-71.
2. Mahdavi V, Chambers AP, Nadal-Ginard B. Cardiac α - and β -myosin heavy chain genes are organized in tandem. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 2626-30.
3. Friedman DJ, Umeda PK, Sinha AM, Hsu HJ, Jakovcic S, Rabinowitz M. Characterization of genomic clones specifying rabbit α - and β -ventricular myosin heavy chains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 3044-8.
4. Lompre AM, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Expression of the cardiac ventricular α - and β -myosin heavy chain genes are developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* 1984; 259 : 6437-46.
5. Gorza L, Pauletto P, Pessina AL, Sartore S, Schiaffino S. Isomyosin distribution in normal and pressure overloaded rat ventricular myocardium. An immunohistochemical study. *Circ Res* 1981; 49 : 1003-9.

ADRESSE

K. Schwartz, J.-J. Mercadier, A.-M. Lompre :
 Unité 127 Inserm, hôpital Lariboisière, 41, boulevard de la Chapelle, 75010 Paris.

Depuis la découverte de la fonction pompe du cœur par W. Harvey au début du XVII^e siècle, les préoccupations des physiologistes et des cardiologues peuvent se résumer en trois questions : quels sont les mécanismes responsables de la contraction de la fibre musculaire cardiaque? comment sont régulés ces mécanismes pour permettre une adaptation pratiquement instantanée des performances cardiaques aux brusques variations des besoins périphériques en oxygène et en substrats énergétiques? quelles sont les perturbations qui surviennent dans ces mécanismes lors de la défaillance cardiaque?

Sans que les deux premières questions puissent être considérées comme définitivement résolues, les progrès réalisés dans le domaine de la physiologie de la contraction des muscles du squelette et du cœur au cours de ces trente dernières années ont montré que la contraction résultait du glissement relatif des filaments fins et épais qui constituent les sarcomères. Ce glissement est le fait de sites d'interaction, les ponts, répartis au niveau des zones de recouvrement des filaments. Ces ponts sont constitués par les têtes des molécules de myosine qui basculent autour de leurs points d'ancrage dans le filament épais à la suite de changements conformationnels résultant de l'hydrolyse de l'Adénosine Triphosphate (ATP). Ceci amène le pont dans un état où il peut générer une tension lorsqu'il s'attache aux molécules d'actine présentes sur le filament fin. L'activation des myofilaments et donc l'activité ATPasique de l'acto-

myosine est due au calcium libre cytoplasmique, dont la concentration augmente massivement et rapidement après la dépolarisation du myocyte lors du potentiel d'action. On a longtemps considéré, comme en témoigne la troisième question, que l'insuffisance cardiaque résultait d'une altération, soit du processus d'activation, soit de la capacité d'hydrolyse de l'ATP par la myosine. L'observation de la diminution des performances contractiles du muscle cardiaque, associée à une diminution de l'activité ATPasique de sa myosine au stade de l'hypertrophie compensée, c'est-à-dire avant l'apparition de signes cliniques témoignant de la défaillance du cœur dans son rôle de pompe, a conduit à réviser ce schéma physiopathologique. Avant que ne survienne la défaillance cardiaque, on observe une phase pendant laquelle le muscle s'adapte à la surcharge de travail hémodynamique que représente la plupart des affections du système cardiovasculaire.

Le premier mécanisme d'adaptation est l'augmentation de la masse musculaire ou hypertrophie. On a d'abord pensé qu'elle contribuait à compenser la diminution des performances contractiles intrinsèques de la fibre musculaire. Il est admis maintenant que ce processus hypertrophique tend à ramener à la normale la contrainte pariétale, c'est-à-dire la charge de la fibre musculaire myocardique. Cependant ceci est rarement atteint et l'augmentation de la charge aboutit progressivement à la défaillance de la pompe par diminution de la fraction d'éjection et de la vitesse de raccourcissement de la fibre, dont les

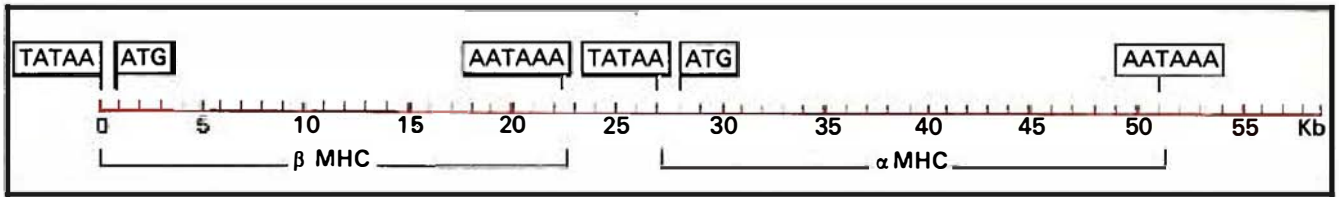


Figure 1. Représentation schématique sur le génome des gènes α et β codant pour les chaînes lourdes, des isomyosines cardiaques. Boîte TATA (TATA box); ATG : site d'initiation de la traduction; AATAAA : signal de polyadénylation [2].

performances contractiles intrinsèques ne sont pas nécessairement altérées. Le deuxième type de mécanisme d'adaptation avait été suggéré entre 1975 et 1977 par diverses équipes, dont celle de B. Swynghedauw; il consiste en une modification du phénotype exprimé par des familles multigéniques de protéines myocytaires. Le premier exemple et le mieux connu est celui de l'expression différentielle des isomyosines.

Structure des isomyosines

La myosine est une protéine hexamérique, de masse moléculaire 500 kdal environ, constituée de deux chaînes lourdes (HC) de 200 kdal dont les extrémités COOH terminales s'enroulent en alpha hélice pour former la partie allongée de la molécule. A l'extrémité NH₂ terminale, chaque chaîne lourde prend un aspect globuleux, en pelote et est associée à deux chaînes légères différentes (LC₁ et LC₂) réalisant les deux têtes caractéristiques de la molécule qui vont permettre d'éta-

blir les ponts entre filaments fins et épais. Le site enzymatique et les sites de fixation à l'actine sont situés au niveau des têtes. Deux types de chaînes lourdes, α MHC et β MHC ont été identifiés dans le myocarde de toutes les espèces animales testées à ce jour (rat, lapin, bœuf, cobaye et homme) [1]. Bien que très homologues, α et β diffèrent cependant clairement dans une même espèce par un certain nombre de critères tant au niveau protéique (cartes peptidiques, propriétés immunochimiques) qu'au niveau de la séquence nucléotidique de leurs gènes et de leurs ARNm respectifs. Les α MHCs de différentes espèces animales sont plus homologues entre elles que ne le sont dans une même espèce, α et β . La structure et l'organisation des gènes ont été élucidés depuis peu [2, 3]: les gènes α et β (25 kbases chacun) sont organisés en tandem sur le chromosome et sont séparés l'un de l'autre par environ 4 kbases (figure 1). Quant aux deux chaînes légères, LC₁ et LC₂, elles existent chacune sous deux formes, atriales (LC_{1A} et

LC_{2A}) et ventriculaires (LC_{1V} et LC_{2V}) mais les structures précises sont encore peu connues. On sait depuis peu que la chaîne β cardiaque est la même que celle des muscles lents du squelette (soleus ou triceps sural par exemple), et que la chaîne α ventriculaire est présente également dans l'oreillette [4]. Une des chaînes légères atriales, LC_{1A}, est exprimée chez le fœtus dans les muscles du squelette. La présence simultanée de deux types de chaînes lourdes et de quatre types de chaînes légères permet théoriquement la formation de multiples isomyosines. A ce jour, cinq isomyosines ont été identifiées: trois dans les ventricules, V₁, V₂ et V₃, et deux dans les oreillettes, A₁ et A₂ (figure 2). Les formes ventriculaires sont les mieux connues, ce sont des isoformes de chaînes lourdes (V₁= $\alpha\alpha$, V₂= $\alpha\beta$, V₃= $\beta\beta$) qui hydrolysent l'ATP à des vitesses différentes (V₁>V₂>V₃), et donc confèrent aux cellules qui les contiennent des propriétés contractiles différentes (voir plus loin). Elles sont, en immunofluorescence, soit

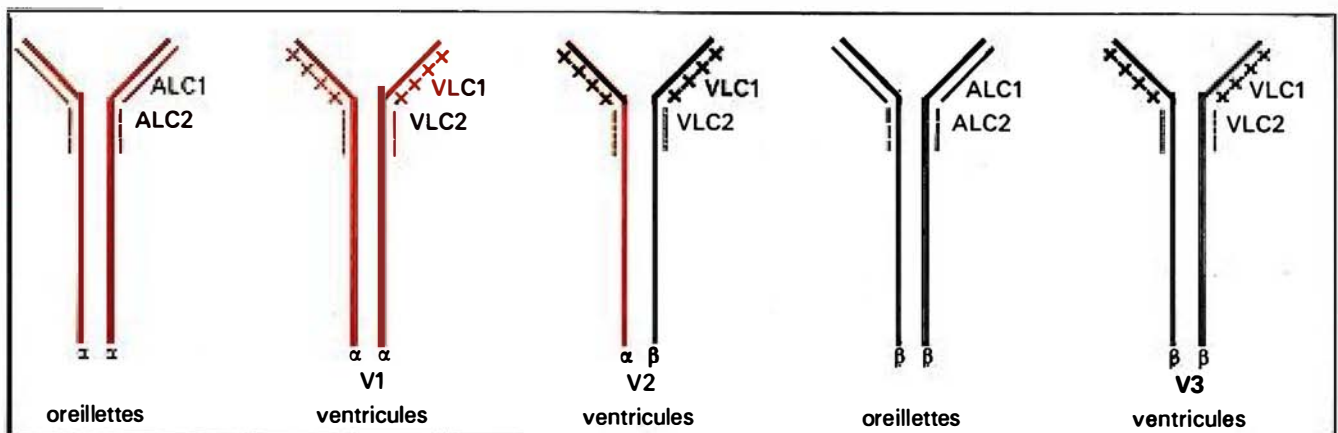


Figure 2. Représentation schématique des isomyosines cardiaques identifiées à ce jour dans le cœur adulte normal. Dans le ventricule il existe 3 isoformes V₁, V₂, V₃, qui possèdent toutes les mêmes chaînes légères. V₁ est un homodimère $\alpha\alpha$, V₃ un homodimère $\beta\beta$ et V₂ un hétérodimère $\alpha\beta$. L'oreillette adulte possède également les chaînes α et β , mais associées à des chaînes légères spécifiques de l'oreillette.

RÉFÉRENCES

6. Samuel JL, Rappaport L, Mercadier JJ, *et al.* Distribution of myosin isozymes within single cardiac cells. An immunohistochemical study. *Circ Res* 1983; 52 : 200-9.
7. Lompré AM, Mercadier JJ, Wisnewsky C, *et al.* Species and age-dependent changes in the relative amounts of cardiac myosin isoenzymes in mammals. *Dev Biol* 1981; 84 : 286-90.
8. Clark WA, Chizzonite RA, Everett AW, Rabinowitz M, Zak R. Species correlations between cardiac isomyosins. *J Biol Chem* 1982; 257 : 5449-54.
9. Gorza L, Mercadier JJ, Schwartz K, Thornell LE, Sartore S, Schiaffino S. Myosin types in the human heart : An immunofluorescence study of normal and hypertrophied atrial and ventricular myocardium. *Circ Res* 1984; 54 : 694-702.
10. Price KM, Littler WA, Cummins P. Human atrial and ventricular myosin light-chain subunits in the adult and during development. *Biochem J* 1981; 191 : 571-80.
11. Lompré AM, Schwartz K, d'Albis A, Lacombe G, Thiem NV, Swynghedauw B. Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload. *Nature* 1979; 282 : 105-7.
12. Mercadier JJ, Lompré AM, Wisnewsky C, *et al.* Myosin isoenzymic changes in several models of rat cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1981; 49 : 525-32.
13. Litten RZ, Martin BJ, Low RB, Alpert NR. Altered myosin isozyme patterns from pressure-overloaded and thyrotoxic hypertrophied rabbit hearts. *Circ Res* 1982; 50 : 856-864.
14. Rupp H. The adaptative changes in the isoenzyme pattern of myosin from hypertrophied rat myocardium as a result of pressure overload and physical training. *Basic Res Cardiol* 1981; 76 : 79-88.
15. Bouvagnet P, Léger J, Pons F, Dechesne C, Léger JJ. Fiber types and myosin types in human atrial and ventricular myocardium : An anatomical description. *Circ Res* 1984; 55 : 794-804.
16. Hoh JH, McGrath PA, Hale PT. Electrophoretic analysis of multiple forms of rat cardiac myosin : effect of hypophysectomy and thyroxine replacement. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10 : 1053-76.
17. Martin AF, Pagani ED, Solaro RJ. Thyroxine-induced redistribution of isoenzymes of rabbit ventricular myosin. *Circ Res* 1982; 50 : 117-24.
18. Chizzonite RA, Zak R. Regulation of myosin isoenzyme composition in fetal and neonatal rat ventricle by endogenous thyroid hormone. *J Biol Chem* 1984; 259 : 12628-32.
19. Sinha AM, Umeda PK, Kavinsky CJ, *et al.* Molecular cloning of mRNA sequences for cardiac α and β form myosin heavy chain : Expression in ventricles of normal, hypothyroid and thyrotoxic ventricles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 : 5847-51.

localisées dans des myocytes différents [5], ce qui donne à la paroi ventriculaire un aspect hétérogène en mosaïque (figure 3), soit localisées dans le même myocyte, réparties alors de manière uniforme et homogène [6].

Développement ontogénique

La proportion relative des chaînes lourdes α et β dans le ventricule varie avec le développement ontogénique [7, 8]. La forme β est caractéristique du ventricule fœtal de toutes les espèces animales étudiées (rat, souris, cobaye, homme). La forme α apparaît à la fin de la vie fœtale chez la souris, le rat et le lapin, ainsi que chez l'homme (figure 4). Après la naissance, tandis que α devient et reste la forme prédominante chez le rat et la souris, elle ne représente chez le jeune lapin qu'environ 50% de la myosine totale pour diminuer ensuite. Chez l'homme, la forme α n'est que très minoritaire, la forme β étant majoritaire à tous les stades. Dans les oreillettes par contre, quels que soient l'espèce animale et le stade du développement, α est toujours majoritaire. Quelques différences régionales existent cependant dans les oreillettes humaines et bovines : l'oreillette droite est une mosaïque de myocytes contenant α et β et de plus, le tissu nodal présente une réactivité particulière; il est en outre possible qu'une nouvelle isoforme soit présente à ce niveau [9]. Quant aux chaînes légères, leur répartition évolue également : le ventricule fœtal contient à la fois les chaînes légères atriales et ventriculaires. Les chaînes atriales disparaissent des ventricules après la naissance alors qu'elles persistent dans les oreillettes [10].

L'ensemble des facteurs qui régule l'expression des différents gènes est donc complexe et varie avec les espèces selon leurs stades de développement. Le fait le plus remarquable réside sans doute en ce que les gènes α ne sont activés à l'état adulte, à la fois dans les oreillettes et les ventricules, que chez le rat et la souris. Chez l'homme en revanche, ces tissus contiennent des isoformes différentes, l'isoforme ventriculaire

étant également présente dans les muscles lents du squelette.

Les surcharges de travail hémodynamique, qu'elles soient secondaires à une pathologie humaine (hypertension artérielle, valvulopathies), ou aux divers modèles expérimentaux qui tentent de les reproduire, ou consécutives à un entraînement physique intensif, ou encore dues à une altération hormonale, telle la thyrotoxicose, exercent une influence variable sur le schéma isozymique de la myosine, fonction du phénotype initial du tissu considéré.

Hypertrophie cardiaque

Les surcharges de pression qui augmentent considérablement la contrainte pariétale systolique, entraînent une accumulation de la chaîne β et une diminution parallèle de la forme α [5, 11-13] (figure 4). Ceci se produit également dans les surcharges mixtes qui, telle l'insuffisance aortique, augmentent à la fois la contrainte systolique et le débit du ventricule. En revanche, les surcharges de débit pratiquement pures, insuffisances mitrales par exemple, semblent n'avoir que peu d'effets [12], alors que l'hypertrophie cardiaque secondaire à un entraînement physique conduit au contraire à l'accumulation de la forme α [14]. Il est clair que l'accumulation de β et la disparition de α ne peuvent se produire que dans les espèces animales ou les tissus qui contiennent au départ la forme α . Les deux exemples les plus frappants sont le ventricule de rat et les oreillettes humaines. Des données tout-à-fait récentes indiquent en effet que les lésions de la valvule mitrale fréquemment observées en pathologie cardiaque et qui réalisent des surcharges chroniques de travail hémodynamique de l'oreillette gauche, sont accompagnées d'une diminution nette de la forme α [9, 15]. Quant à l'hypertrophie secondaire à une hyperthyroïdie, elle est accompagnée de la synthèse de α et de la disparition de β [13, 16, 17]. Il est d'ailleurs probable que l'apparition de la forme α observée dans les ventricules de rat aux environs de la naissance est, au moins partiellement, en rapport avec la maturation

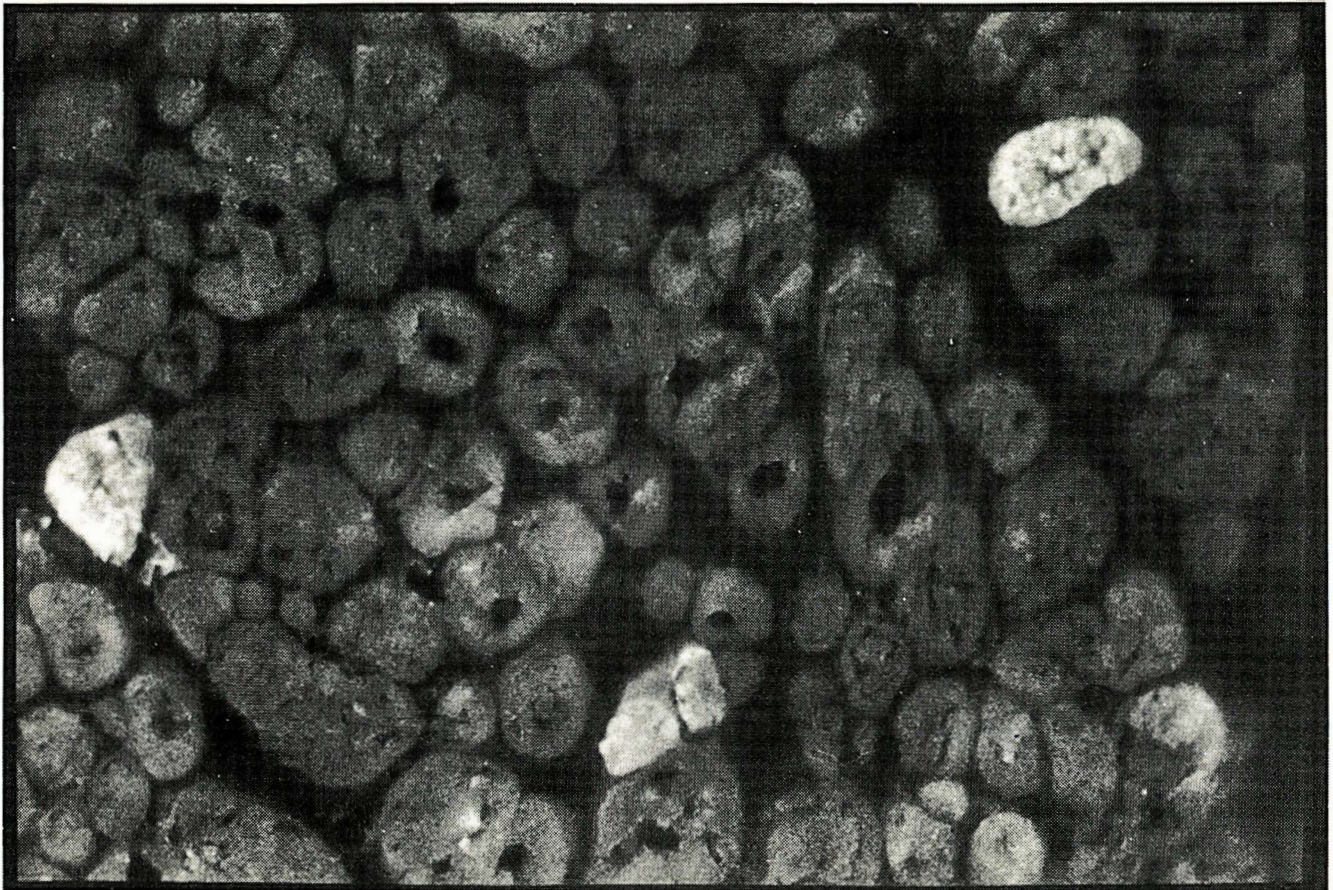


Figure 3. Marquage immunologique d'une section transversale d'un ventricule humain avec un anti- α MHC. Seules trois cellules possèdent la chaîne α .

de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien observée à cette période de la vie. Le traitement des rates gestantes et des animaux nouveaux-nés par des antithyroïdiens de synthèse empêche l'accumulation de la chaîne α dans les jours qui suivent la naissance [18].

Transitions isozymiques

Quels sont les facteurs qui déclenchent l'expression différentielle des gènes codant pour les chaînes α et β ? Cette question n'est pas encore résolue. Cependant, quelques études récentes ont porté sur la détermination du niveau de régulation de l'expression de ces gènes [4, 19]. Sous l'influence de l'hormone thyroïdienne et au cours du

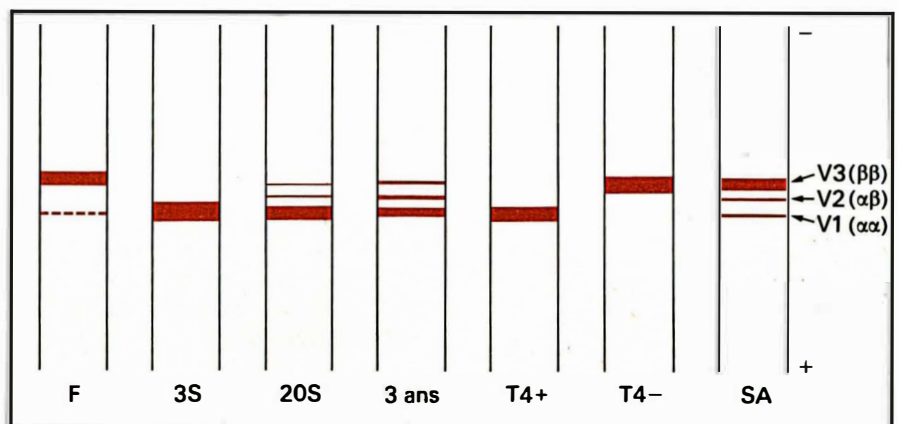


Figure 4. Représentation schématique, après électrophorèse en gel non dénaturant, de la myosine extraite de cœurs de rats d'âges et de conditions pathologiques variés. Fœtus de 20 jours (F), rats de 3 semaines (3S), 20 semaines (20S) et 3 ans. Rats adultes hypo (T_4^-) et hyperthyroïdiens (T_4^+). Hypertrophies cardiaques obtenues par sténose de l'aorte (SA).

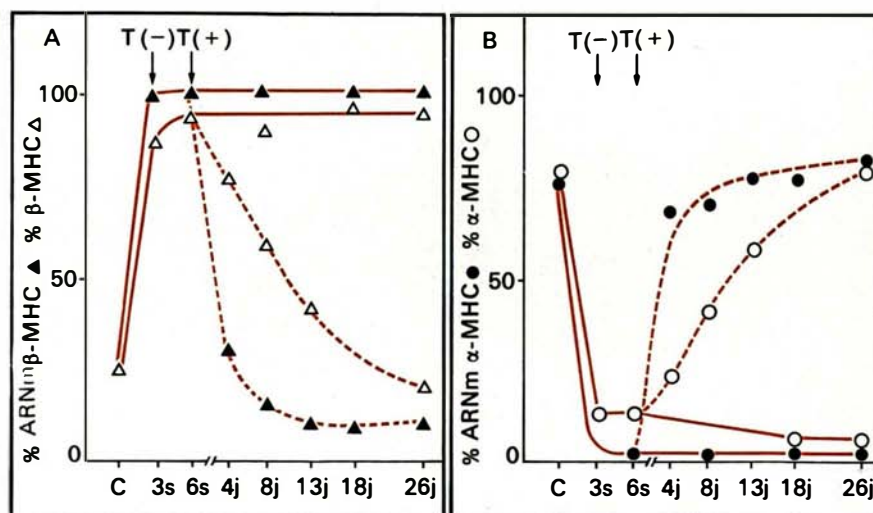


Figure 5. Effet de l'hormone thyroïdienne sur les quantités relatives d'ARNm α et β et des isomyosines correspondantes dans le ventricule de rat. A : proportion d'ARNm β (\blacktriangle) et d'isomyosine β (\triangle); B : quantités relatives d'ARNm α (\bullet) et d'isomyosine α (\circ). Le décalage entre les courbes représentant l'ARN et les protéines est dû à leurs différentes $1/2$ vies (3 jours pour l'ARN, environ 7 jours pour la myosine). T (-) : animaux hypothyroïdiens; T (+) : injection journalière d'hormone thyroïdienne [4].

RÉFÉRENCES

20. Schwartz K, Lecarpentier Y, Martin JL, Lompré AM, Mercadier JJ, Swynghedauw B. Myosin isoenzymic distribution correlates with speed of myocardial contraction. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13 : 1071-5.
21. Pagani ED, Julian FJ. Rabbit papillary muscle myosin isozymes and the velocity of muscle shortening. *Circ Res* 1984; 54 : 586-94.
22. Alpert NR, Mulieri LA. Heat, mechanics, and myosin ATPase in normal and hypertrophied heart muscle. *Fed Proc* 1981; 41 : 192-8.
23. Alpert NR, Mulieri LA. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in the rabbit. *Circ Res* 1982; 50 : 491-500.

développement ontogénique, un parallèle est observé entre les taux d'ARN messagers et les taux de protéines correspondantes (voir *figure 5*), ce qui permet d'exclure toute influence au niveau traductionnel. Le phénotype des myosines cardiaques est donc modulé au niveau de l'accumulation cytoplasmique des ARN messagers spécifiques, par un effet opposé sur l'expression des gènes α et β , très probablement au niveau transcriptionnel. L'expression des gènes α et β est-elle régulée, également au niveau transcriptionnel dans d'autres pathologies cardiaques? Ceci reste à démontrer.

Économie de la contraction cardiaque

Le muscle cardiaque, strié, obéit schématiquement aux deux lois fondamentales de la contraction de la fibre musculaire squelettique : la tension active développée lors d'une contraction isométrique dépend de

la longueur initiale du muscle, et le pic de vitesse observé lors d'une contraction isotonique avec post-charge est d'autant plus élevé que la charge est faible. Cependant les pressions qui règnent dans les cavités cardiaques en fin de diastole et qui représentent la pré-charge physiologique du cœur font que celui-ci ne fonctionne qu'en deçà de la longueur optimale ou L_{max} , sur la branche dite ascendante de la relation tension active - longueur initiale. Le pic de vitesse du muscle cardiaque est, comme pour les muscles du squelette, d'autant plus faible et est atteint d'autant plus tard que la charge totale est grande. La vitesse maximale du muscle, ou V_{max} , atteinte lorsque le muscle se contracte à charge nulle, sert à définir la contractilité intrinsèque de la fibre cardiaque. En effet, seule une augmentation du degré d'activation des filaments par le calcium, soit par augmentation du nombre de ponts actifs, soit par accélération du turn-over des ponts (lié à l'activité

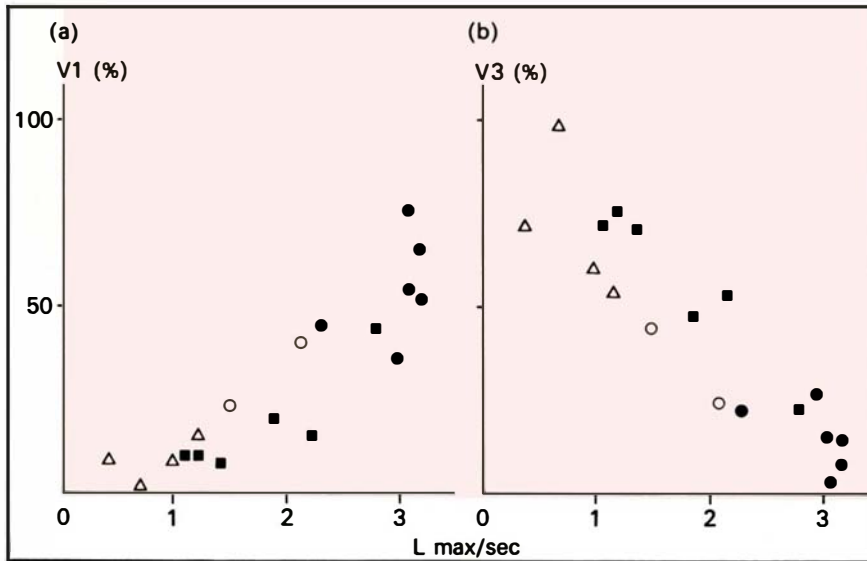


Figure 6. Relation entre la vitesse maximale de raccourcissement (L_{max}/sec) du muscle papillaire de rat et le pourcentage d'isomyosine V_1 et V_3 dans ce même muscle. Les muscles ont été prélevés sur des rats normaux âgés de 4 à 6 mois (●), des rats âgés de 1 à 3 ans (○), des rats soumis à une hypertrophie cardiaque par sténose de l'aorte (■), des rats hypophysectomisés (△). Signification statistique de la droite de régression (a) : $r=0,89$, $p<0,001$; (b) : $r=0,91$, $p<0,001$. [20].

ATPasique), permet d'expliquer une augmentation de V_{max} donc un effet inotrope. Donc, pour un degré d'activation donné, la vitesse de raccourcissement dépend de l'activité ATPasique de la myosine qui la compose.

Les isomyosines cardiaques V_1 et V_3 hydrolysent l'ATP à des vitesses différentes (V_1 est 3 à 4 fois supérieur à V_3), et de fait une relation significative a été observée entre la vitesse de contraction de divers muscles papillaires de rat et de lapin et la proportion de leurs isomyosines, et ce, à tous les niveaux de charge relative (figure 6) [20, 21]. Bien que cette corrélation ne signifie pas obligatoirement que les deux paramètres, mécaniques et biochimiques, soient directement liés l'un à l'autre, la relation de cause à effet entre composition en isomyosines et vitesse de contraction est l'hypothèse la plus probable. On peut donc dire qu'au moins dans deux espèces animales différentes, la vitesse de contraction cardiaque est clairement dépendante de la nature

de sa myosine et que la redistribution des isomyosines est un mécanisme de régulation à long terme de la contractilité cardiaque, dépendant du type de stress imposé et, bien sûr, du phénotype initial. Le fait que certaines cellules contiennent des isomyosines différentes et peuvent donc se raccourcir plus vite que d'autres ne pose pas, à première vue, de problème particulier pour la bonne homogénéité de la contraction locorégionale, car le raccourcissement, la vitesse, ou la force développée par une région du ventricule peuvent être considérés comme une moyenne des effets de la contraction de chaque cellule.

Les conséquences énergétiques des changements $V_1 \rightleftharpoons V_3$ sont importantes. L'enregistrement par une pile thermique très sensible, des variations de chaleur produite au cours d'un cycle contraction isométrique-relaxation de muscles papillaires, permet de connaître l'énergie de la contraction libérée sous forme de chaleur [22]. En empêchant la rotation des ponts par compression

des myofilaments à l'aide d'une solution hypertonique, on peut dissocier la chaleur liée au développement de la tension, de la chaleur résiduelle, reflet de l'ensemble des réactions associées aux mouvements intracellulaires du calcium. Si on rapporte la libération de chaleur liée à la tension à un indice mécanique (l'intégrale en fonction du temps de la tension développée au cours de la contraction isométrique), on obtient une évaluation quantitative du rendement de la contraction. La présence d'une myosine de type V_3 est responsable d'une contraction de meilleur rendement que celle qui résulte de la présence d'une myosine de type V_1 . Il y a donc, au cours des hypertrophies compensées chez le rat, une amélioration du rendement du développement de la tension [22], ce qui conduit à considérer la transformation $V_1 \rightarrow V_3$ comme un mécanisme adaptatif. Inversement, chez le lapin hyperthyroïdien, il y a une diminution de ce rendement [23]. En théorie, la disparition de l'isomyosine des oreillettes humaines au cours des valvulopathies mitrales devrait donc s'accompagner d'un bénéfice énergétique, mais la démonstration n'en est pas encore faite.

Voies de recherche

L'exemple des isomyosines et de l'hypertrophie cardiaque montre que chaque myocyte cardiaque adulte peut exprimer de nouvelles isoformes d'une même famille multigénique afin de s'adapter à des modifications de son environnement. Il s'agit là de réactions secondaires à une agression pathologique, et non pas d'une altération génétique telle que celles observées dans les hémoglobinopathies par exemple et, peut-être dans les myocardiopathies primitives, dont on ne sait rien à l'heure actuelle. Le point important est que dans ces réactions secondaires, ce sont des gènes normaux qui sont activés et qui produisent une protéine normale.

Des modifications qualitatives de l'expression du phénotype d'autres protéines du myocyte douées d'une activité catalytique, ont été décrites dans divers modèles de surcharge hémodynamique : apparition de

la lactico-déshydrogénase de type muscle du squelette chez le chien, le lapin et le cobaye, de l'isoforme B de la créatine kinase chez le rat [24] et l'homme [25] et enfin de l'actine de type muscle du squelette chez le rat (détectable uniquement par les techniques du génie génétique) [26]. L'effet de telles redistributions sur le rendement de la contraction cardiaque n'a pas encore fait l'objet de documentation. Des modifications du récepteur aux digitaliques, l'ATPase sarcolemmale Na-K dépendante, ont également été récemment rapportées [27], modifications qui ne seraient pas nécessairement dues à un changement d'isoforme, mais qui paraissent très directement liées à une moindre sensibilité du cœur hypertrophié à ces drogues inotropes.

L'ensemble de ces modifications ouvre donc maintenant plusieurs voies de recherches que l'on peut schématiser ainsi : (a) Quelles sont les autres familles multigéniques dont l'expression change ? On assiste maintenant grâce aux techniques de biologie moléculaire à une explosion du nombre potentiel de ces familles (protéines régulatrices de la contraction, protéines de la glycolyse, calcium ATPase du reticulum sarcoplasmique, etc.), et on peut donc légitimement penser que très prochainement vont être découverts de nouveaux mécanismes de régulation de la contraction cardiaque.

(b) Peut-on trouver de nouvelles drogues mieux adaptées à ces nouvelles cibles moléculaires ?

(c) Quels sont les facteurs régulant l'expression différentielle de ces familles multigéniques ? Les myocytes cardiaques isolés et les modèles expérimentaux d'hypertrophie cardiaque sont devenus maintenant des outils de choix pour les biologistes moléculaires : chaque cellule peut exprimer de façon réversible chaque isoforme, et des myocytes adjacents peuvent exprimer des isoformes différentes. (d) Peut-on considérer l'insuffisance cardiaque comme le terme ultime de l'adaptation ? Dans ce cas, les isoformes pourraient constituer autant de marqueurs biologiques possibles de la sévérité des surcharges hémodynamiques et apporter ainsi une aide pour les indications opératoires ■

RÉFÉRENCES

24. Younes A, Schneider JM, Bercovici J, Swynghedauw B. Redistribution of creatine kinase isoenzymes in chronically overloaded myocardium. *Cardiovasc Res* 1985; 19 : 15-9.
25. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985; 313 : 1050-4.
26. Schwartz K, Lompré AM, Wisniewsky C, et al. α -skeletal actin genes transcripts accumulate in hypertrophied adult rat hearts. *J Cell Biochem* 1985; suppl 9B : 84.
27. Charlemagne D, Maixent JM, Preteseille M, Lelièvre LG. Ouabain binding sites and (Na⁺, K⁺) - ATPase activity in rat cardiac hypertrophy. *J Biol Chem* (sous presse).

Summary

When mammalian heart is submitted to unusual functioning conditions, particularly chronic hemodynamic overloading, it is capable of qualitative as well as quantitative alteration of its protein synthesis. Myocardial hypertrophy, a quantitative adaptation mechanism, helps to maintain a subnormal wall stress. The redistribution of myosin isoforms emerges as an adaptive mechanism which is clearly distinct from the hypertrophic process and is probably triggered by different factors. Pressure overloading induces synthesis of the β or V_3 isoform whose ATPase activity is weak, and represses that of the α or V_1 isoform characterized by strong ATPase activity. Thyroid hormones exert the opposite effect which leads to accumulation of the α isoform by a mechanism that acts directly on the myocardial cell, although the part played by the hemodynamic effects of these hormones cannot be disregarded. Synthesis of β isomyosin reduces the speed of contraction and improves its efficiency.

TIRÉS A PART

K. Schwartz : Unité 127 Inserm, hôpital Lariboisière, 41 Bd de la Chapelle, 75010 Paris.