



MÉTABOLISME : TOUT CE QUE VOUS AVEZ TOUJOURS CRU MAIS QUI EST FAUX

Xavier Leverve

- Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (LBFA),
Unité 884 INSERM-Université Joseph Fourier et CHU de Grenoble, 38041
Grenoble cedex. E.mail : xavier.leverve@ujf-grenoble.fr

- Direction Scientifique Nutrition et Sécurité des Aliments, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), 147 rue de l'Université, Paris 75007. E.mail : leverve@paris.inra.fr

INTRODUCTION

La notion de vérité colle très fort à celle de sciences, on la cherche, on la partage, on l'enseigne mais parfois on la perd ou on la conteste, toutes choses qui devaient nous porter à apprécier son caractère relatif. La définition qui a conduit à asseoir la notion de science est la possibilité de réfutabilité [1], ce qui aurait fait dire à un grand physicien (Wolfgang Pauling) à propos d'un article scientifique « ce travail est tellement mauvais qu'il n'est ni vrai ni faux ! » [2].

Une des difficultés de la biologie, et sans doute encore davantage de la médecine, est liée au caractère métaphysique un peu particulier du vivant, qui fait que l'on cherche inconsciemment un sens général et une vérité absolue. Nous sommes particulièrement finalistes, ce qui a sûrement beaucoup de défauts mais aussi sans doute quelques avantages... mais ceci n'est pas l'objet de cet article. La physique supporte, débat et gère en permanence des conflits majeurs entre théories, qui semblent s'opposer point par point. Ainsi la théorie corpusculaire de la matière s'oppose à la théorie ondulatoire, mais certains faits expérimentaux sont mieux expliqués par ou par l'autre et il faut bien faire avec ! En biologie, nous avons une certaine propension à séparer le vrai du faux de manière tranchée (si Darwin a raison, Lamarck doit avoir faux, ou vice versa et pourtant... la science moderne a des développements intéressants dans ce domaine [3]. Ceci est encore amplifié par le fait que les démonstrations sont parfois effectuées dans des domaines particuliers (les champs expérimentaux, la recherche clinique en faisant partie) puis ensuite généralisées dans d'autres domaines sans précautions suffisantes. Les exemples d'études effectuées sur des grandes populations venant contredire d'autres études plus limitées, le grand nombre n'étant pas forcément synonyme de vérité. Les travaux sur l'intérêt du contrôle de la glycémie en réanimation sont venus récemment illustrer ce propos de la relativité de la vérité.

Un des domaines où ces notions sont particulièrement aiguës est sans doute celui du métabolisme. Ceci est sans doute lié au fait :

- Que les concepts sont un peu abstraits (par rapport à d'autres éléments cliniques plus palpables).
- Que les connaissances proviennent souvent des travaux expérimentaux pour lesquels l'extrapolation aux situations cliniques est particulièrement hasardeuse.
- Que la transmission du savoir (l'enseignement) passe par des simplifications souvent nécessaires, mais potentiellement trahitres
- Que l'évolution du savoir amène à reconsidérer des choses qui paraissent pourtant gravées dans le marbre. Il est plus difficile de corriger une idée fausse que d'acquérir une notion nouvelle et le sens des mots, pas toujours le même pour tous, est un ennemi particulièrement pernicieux comme nous le verrons avec quelques exemples.

1. LA DICTATURE DE LA MAJORITÉ (OU LA « LOI DU PETIT P »).

Ce n'est pas parce que quelque chose est plus fréquent qu'il est plus vrai. La recherche d'une significativité statistique correspond à la recherche d'une loi, plus ou moins générale, qui nous permet d'extrapoler une donnée à une situation future. Un événement peut ne se produire qu'une seule fois et pourtant impacter de façon majeure notre univers (le « big-bang » !). Le grand prix Nobel belge Christian de Duve, qui a découvert les peroxysomes, a une comparaison saisissante pour saisir la nuance entre vérité et reproduction d'un phénomène [4]. L'exemple est le suivant : considérons quatre joueurs et un jeu de cartes soigneusement battu. Lorsque l'on distribue toutes les cartes entre les quatre joueurs, la probabilité que l'un reçoive tous les cœurs, le suivant tous les trèfles, le troisième tous les piques et le dernier tous les carreaux est infime (elle ne peut pas être sérieusement soutenue). Pourtant le jeu qui va être distribué est tout aussi improbable, même si moins remarquable quant à sa distribution. Il était tout aussi imprévisible, il a tout aussi peu de chances d'être reproduit et pourtant il est là ! Cependant, la plus grande différence entre la pratique clinique et l'activité de recherche est que la clinique se nourrit continuellement de décisions prises en situations de (relative) incertitude et que la fréquence d'un événement devient un guide - non pas de vérité - mais de probabilité de répétition. La recherche, quant à elle, essayant par tous les moyens d'éliminer le « hasard » en contraignant au maximum les conditions expérimentales, au prix d'un éloignement de la « vraie vie ». Il est clair que de grandes études permettent mieux de dégager des lois générales, mais les fortes significativités (probabilités) vont souvent de pair avec de faibles (voire très faibles) différences. D'un autre côté, lorsque l'on moyenne des valeurs différentes, on crée un compromis mathématique qui ne reflète pas la diversité, et si celle-ci est décrite par la variance (ou son écart type), il reste tout de même difficile de prendre en compte l'hétérogénéité.

2. LA DIFFICULTÉ DE COMMUNIQUER (D'ENSEIGNER) LE « CLAIR OBSCUR ».

La progression des connaissances repose sur la recherche de similitudes avec le « connu » suivi de la mise en évidence de différences. Si le connu est faux... le faire évoluer sera hasardeux, si le connu est réputé comme absolu (le

dogme) il ne pourra être remis en cause. On ne peut pas nuancer sans connaître au préalable les bases, qui assénées brutalement sont caricaturales quand elles ne sont pas fausses !

Ceci peut être illustré à partir d'un exemple tiré du métabolisme intermédiaire. Chez l'homme, il n'est pas possible de synthétiser du glucose à partir des acides gras (la gluconéogenèse se fait à partir des acides aminés), tandis que l'inverse est largement possible, c'est la lipogenèse de novo à partir de l'acétyl-CoA. Il s'agit là d'une impossibilité biochimique, car le cycle de Krebs, lieu du métabolisme de l'acétyl-CoA, comporte deux étapes de décarboxylation (c'est d'ailleurs le site principal de production du CO₂) et l'acétyl-CoA ne comporte que deux carbones. Ainsi, il ne reste rien pour « remonter » vers le glucose. Comme les acides gras ne produisent que de l'acétyl-CoA, dans la β -oxydation, ils ne peuvent pas conduire à la synthèse de glucose de novo. Il s'agit là d'une vérité métabolique incontournable et la flèche, qui dans tous les traités lie les triglycérides à la synthèse de glucose dans le foie, correspond au glycérol des triglycérides et non pas aux acides gras. Donc, il n'est pas possible de fabriquer du glucose à partir des acides gras, ceci n'est pas négociable [5] ! Et pourtant... si l'on donne à des cellules hépatiques, à des rats, ou même à des hommes, des acides gras marqués au carbone 13 on retrouvera au bout d'un certain temps du glucose et du glycogène marqué aussi au carbone 13 ! Ceci semble contredire formellement l'assertion précédente : vraie ou fausse ? En fait la réponse est que le cycle de Krebs est asymétrique et qu'il se produit à son niveau un échange de carbones entre ceux qui proviennent de l'acétyl-CoA et ceux qui proviennent des métabolites intermédiaires du cycle tricarboxylique (oxalo-acétate par exemple) issus des hydrates de carbone. Ainsi le marquage du glucose à partir des acides gras est-il une « illusion métabolique » qui correspond à un échange entre carbones de différentes origines et pas à une synthèse nette de glucose : le dogme biochimique semble bien confirmé !

Mais l'histoire ne s'arrête pas là. Les ruminants - pourtant mammifères comme l'Homme - sont remarquables pour leur capacité à synthétiser du glucose à partir de chaînes d'acides gras ! A l'inverse de nous, ils font du glucose lorsqu'ils mangent et non pas lorsqu'ils sont à jeun. En effet, leur diète végétale ne contient le plus souvent que très peu d'hydrates de carbone et ils doivent continuellement les synthétiser de manière endogène. Leur capacité à synthétiser du glucose à partir de chaînes carbonées d'acides gras est possible justement parce qu'ils ruminent. Les bactéries, contrairement aux mammifères, savent cliver les acides gras en nombre impair de carbone, conduisant à la synthèse de propionyl-CoA à trois carbones, au lieu de l'acétyl-CoA à deux carbones. Ces composés à trois atomes de carbone sont de ce fait d'excellents précurseurs du glucose. De manière intéressante, nous hébergeons dans notre tube digestif une flore microbienne à la fois très nombreuse (100 fois plus de bactéries que de cellules humaines) et très variée (le nombre d'espèces n'est pas complètement connu mais sans doute plusieurs milliers), ayant des capacités métaboliques multiples, dont celle de faire du propionate, utilisable par l'hôte (l'Homme) pour faire du glucose.

Au total cette histoire est intéressante à ses trois différents niveaux :

- La connaissance de base est indispensable, c'est un pilier de notre métabolisme avec la notion d'anapleurèse (ou synthèse endogène de métabolites)

et ses conséquences physiologiques et pathologiques (toxicité des lipides au décours d'une période ischémique).

- Les erreurs d'interprétation qui peuvent résulter de travaux de recherche dont le contexte n'est pas totalement caractérisé (le recyclage des carbones et les échanges isotopiques)
- La complexité du vivant qui fait que des choses vraies isolément deviennent fausses lorsqu'elles sont rassemblées : chez l'Homme, il est possible de trouver du glucose synthétisé à partir des acides gras (synthèse nette) mais ce n'est pas lui qui le fait !

3. LES « IMPOSSIBILITÉS » MÉTABOLIQUES QUI ARRIVENT POURTANT !

Lorsque j'étais jeune interne, j'ai fait un travail de recherche sur le rôle métabolique du muscle, in vivo chez l'homme, et ce travail était basé sur l'étude de différences artério-veineuses fémorales en divers substrats dont le glucose. Comme chacun le sait, si le muscle consomme (oxyde) le glucose, il ne peut pas en produire, car il est dépourvu de glucose-6-phosphatase, seule enzyme de l'organisme sachant cliver du glucose-6-phosphate en glucose. Ainsi j'avais un résultat « imposé » qui voulait que la différence artério-veineuse fémorale en glucose soit plus ou moins grande mais forcément négative ! C'était presque toujours le cas, mais une fois ou deux, j'ai retrouvé l'inverse. L'explication la plus simple était celle de l'inversion des tubes, je l'ai adoptée sans hésiter ! Mais il est alors arrivé que la même chose se reproduise alors que j'étais sûr de ne pas avoir fait d'inversion. Je me rappelle le mot moqueur de mon directeur de recherche qui m'avait alors dit : « si tu veux changer la physiologie, choisis des endroits plus obscurs car sinon cela se voit trop... ». J'en avais été mortifié, car je « savais » bien que c'était impossible et pourtant j'étais sûr du fait ! Très longtemps après, j'ai trouvé une référence, peu citée, expliquant très simplement ce phénomène : lors de la dégradation du glycogène musculaire, le glucose libéré est habituellement du glucose-6-phosphate sauf à chaque branchement de la chaîne ramifiée, où un glucose non phosphorylé est produit [6]. Lorsque la glycogénolyse musculaire est particulièrement intense et effectuée en dehors d'une consommation énergétique musculaire élevée (par exemple lors d'une réponse catécholaminergique intense chez des malades agressés), ce glucose n'est pas happé dans le cycle de Krebs mais peut être relargué par le muscle car non-phosphorylé (c'est cet état qui le rend inapte à franchir les membranes cellulaires). La vérité physiologique était relative ! Cette situation est rare, elle n'est pas significative au plan statistique, elle va contre les connaissances classiques, mais elle est tout aussi vraie !

4. LES FAUSSES CERTITUDES CONCERNANT LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

4.1. AÉROBIE/ANAÉROBIE : LE CYCLE DE CORI ET SA GÉNÉRALISATION !

Notre métabolisme énergétique (synthèse d'ATP) repose sur deux voies fondamentales, soigneusement sélectionnées au cours de l'évolution. La plus ancienne, dite anaérobie car elle se fait indépendamment de l'oxygène, consiste en la fermentation de glucose en lactate. La production d'ATP « glycolytique » se fait lors de la transformation de glucose en pyruvate, la conversion de pyruvate en lactate est indispensable pour réoxyder les équivalents réduits (NADH en NAD)

ce qui permet de maintenir l'homéostasie redox en l'absence de respiration. La seconde voie, dite aérobie (ou oxydative) se fait dans la mitochondrie en présence d'oxygène, à partir des équivalents réduits (NADH, FADH₂) produits dans le cycle de Krebs [5]. L'immense majorité de la production d'énergie par les tissus se fait par la voie aérobie, seuls certains, dépourvus de mitochondries, reposent sur la synthèse anaérobie d'ATP (hématies, tissus transparents, médullaire rénale). Ainsi, il est couramment indiqué (et enseigné) que, in vivo, l'immense majorité de l'ATP est aérobie (90 à 95 % environ) tandis que seule une petite fraction (5 à 10 %) est produite de manière anaérobie. Ceci, qui semble très raisonnable au vu de ce qui précède, est en fait faux. Certes, in vitro l'hématie est strictement anaérobie : le substrat énergétique est le glucose, le produit final est le lactate et l'oxygène n'intervient nulle part. Cependant, in vivo, le lactate ainsi produit est recyclé en glucose grâce à la gluconéogenèse hépatique permise par la production d'ATP aérobie résultant de l'oxydation des lipides. De ce fait l'ensemble ainsi constitué (foie/hématies ou cycle glucose-lactate) ne présente ni consommation nette de glucose ni production nette de lactate (ce sont les mêmes carbones qui sont recyclés entre glucose et lactate sans utilisation nette) et l'énergie qui fait tourner l'ensemble provient de l'oxydation strictement aérobie des lipides par le foie (Figure 1). Dit autrement, « le foie respire pour le globule rouge » et celui-ci, in vivo, survit finalement grâce à l'oxydation des acides gras, bien qu'il soit totalement dépourvu de mitochondries [7] ! Si l'on généralise ceci au niveau de l'organisme dans son ensemble, il n'y a pas d'excrétion nette de lactate (du moins de manière quantitative), ainsi nous sommes totalement aérobie et si certains tissus ne peuvent l'être d'autres respirent pour eux !

Recyclage de carbones : le cycle de Cori

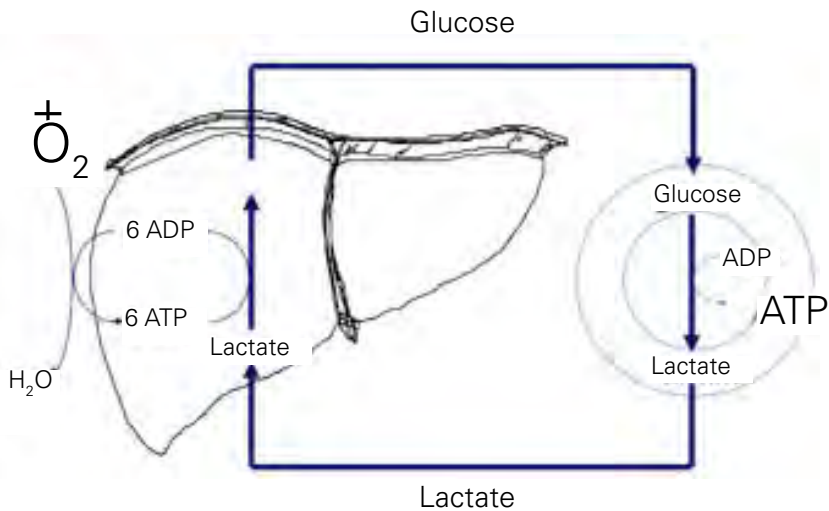


Figure 1 : Recyclage de carbones : l'exemple du cycle de Cori. Le cycle lactate-glucose est un exemple d'état stationnaire : les substrats et les produits sont consommés et régénérés en permanence, de telle sorte que les concentrations des intermédiaires sont constantes. La mesure des concentrations ne renseigne que peu ou pas du tout sur la vitesse de renouvellement qui pourtant est l'élément le plus important. La perte de rendement quantitatif (1/3 seulement de l'énergie utilisée pour la synthèse du glucose est récupéré lors de son hydrolyse) est compensée par un avantage qualitatif : l'énergie glycolytique produite dans les hématies provient de l'oxydation aérobie des acides gras dans le foie : le foie respire pour le globule rouge !

4.2. LE CERVEAU CONSOMME AUSSI DU LACTATE ET A FORTIORI APRÈS ISCHÉMIE

Il est classiquement décrit que le métabolisme énergétique du cerveau repose entièrement sur l'oxydation du glucose. D'ailleurs, quelle meilleure preuve que le coma hypoglycémique : lorsque le glucose chute, le cerveau s'arrête de fonctionner ! Certes, il est aussi connu que les corps cétoniques (3-hydroxybutyrate et acétoacétate) peuvent parfois remplacer le glucose mais dans des conditions très exceptionnelles (jeune de longue durée ou lors de la naissance). Le lactate est lui perçu le plus souvent comme un déchet (au mieux) voire un élément toxique (au pire). Et pourtant... il semble que le principal substrat énergétique des neurones soit le lactate formé par les cellules astrocytaires et réalisant une sorte de navette métabolique entre astrocyte et neurone, avec un métabolisme en deux temps, du glucose au lactate dans l'astrocyte et du lactate au CO₂ dans le neurone [8]. Ceci corrobore tout à fait un travail très élégant réalisé il y a plus de 15 ans et qui montre sans aucune ambiguïté chez l'Homme que la perfusion de lactate peut remplacer le glucose lors d'une hypoglycémie induite par l'insuline et empêcher de ce fait toutes les manifestations d'hypoglycémie [9]. Plus récemment encore les travaux de Schurr et al ont bien mis en évidence sur un modèle expérimental que le lactate s'avérait être un meilleur substrat pour le cerveau après une phase d'ischémie que le glucose [10]. Ainsi, le dogme que le glucose est le substrat indispensable pour le cerveau nécessite-t-il sans doute d'être un peu réactualisé !

5.3. LE FOIE N'EST PAS INDISPENSABLE POUR LE MÉTABOLISME DU LACTATE

Tout bon réanimateur doit s'inquiéter devant une élévation progressive du lactate plasmatique, et ce a fortiori si le patient souffre d'une insuffisance hépatique, et il a raison de s'inquiéter non pas du lactate mais de ce qu'il veut dire ! En effet, et comme nous l'avons vu d'ailleurs plus haut, le foie joue un rôle majeur dans le recyclage du lactate grâce à la gluconéogenèse. Et pourtant... ce n'est pas si simple. Dans un travail très élégant (les plus élégants ne sont pas forcément les plus cités lorsqu'ils dérangent des certitudes bien ancrées...), il a été montré que l'absence complète de foie chez l'Homme (lors de transplantation hépatique) s'accompagnait certes d'une élévation de la concentration plasmatique de lactate, mais que rapidement un nouveau plateau s'établissait (donc autant de lactate consommé que produit) tandis que la gluconéogenèse ne diminuait que de moitié, et cela en l'absence complète de foie [11] ! Ceci est dû à deux faits métaboliques. Toutes les cellules de l'organisme, dès lors qu'elles possèdent des mitochondries et de l'oxygène, peuvent oxyder indifféremment (du point de vue énergétique du moins) du lactate ou du glucose. Ainsi, si la concentration de lactate augmente, il est davantage oxydé au détriment du glucose [12, 13]. Le second fait est lié à la capacité gluconéogénique rénale, qui est considérable et souvent négligée. Dans l'exemple de ce travail c'est le rein qui reprend ce rôle lorsque le foie est défaillant. Au total, il reste vrai que le foie est un organe majeur dans le métabolisme du lactate, mais il n'est pas indispensable.

CONCLUSION

La complexité de vivant en général, et de nos patients en particulier, impose une approche réductionniste pour essayer d'appréhender les mécanismes en cause afin de les corriger. Ceci expose à deux sortes de dangers, l'un lié aux différences entre des systèmes isolés (expérimentaux) et leur fonctionnement intégré, l'autre est représenté par le risque omniprésent de confondre cause et conséquence et d'en tirer des conclusions erronées. Ainsi, la correction intempestive d'un désordre métabolique plus adaptatif que délétère doit-elle être évitée, encore faut-il avoir compris la complexité de la stratégie de la réponse physiopathologique et de ses finalités.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Popper KR. La connaissance objective. Flammarion, 1998
- [2] Laloë F, Mosseri R. L'évaluation bibliométrique des chercheurs : même pas juste... même pas fausse ! *Reflét de la physique* 2009;13:23-4
- [3] Chaline J. Quoi de neuf depuis Darwin ? *Ellipses* 2009
- [4] De Duve C. *Poussières de vie*, Fayard 1996
- [5] Newsholme EA, Leech A, Board M. *Functional biochemistry in health and disease*. John Wilen & sons, 2009
- [6] Wicklmayr M, Dietze G. On the mechanism of glucose release from the muscle of juvenile diabetics in acute insulin deficiency. *Eur J Clin Invest* 1978;8:81-6
- [7] Leverve X. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:165-9
- [8] Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999;283:496-7
- [9] Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994;343:26-20
- [10] Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BP. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 1997;744:105-11
- [11] Joseph SE, Heaton N, Potter D, Pernet A, Umpleby MA, Amiel SA. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 2000;49:450-6
- [12] Leverve X, Mustafa T. Lactate: a key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care* 2002;6:284-5
- [13] Leverve XM. Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman, *Crit Care* 2005;9:622-3