



HAL
open science

Fréquence cardiaque

Jean-Sébastien Silvestre, Grégoire Vandecasteele

► **To cite this version:**

Jean-Sébastien Silvestre, Grégoire Vandecasteele. Fréquence cardiaque. Médecine/Sciences, 2018, 34 (10), pp.820-823. <10.1051/medsci/2018207>. <hal-02970079>

HAL Id: hal-02970079

<https://hal.science/hal-02970079v1>

Submitted on 17 Oct 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.



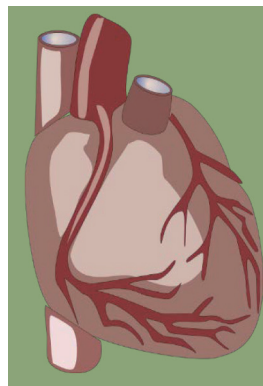
HAL Authorization

Fréquence cardiaque

Quand les macrophages battent la mesure

Jean-Sébastien Silvestre¹, Grégoire Vandecasteele²

> Les macrophages résidents tissulaires ou ceux qui ont pour origine des monocytes circulants régulent l'homéostasie cardiaque en conditions physiologiques mais aussi pathologiques. La présence de macrophages résidents au sein du nœud auriculo-ventriculaire distal a été révélée par des études récentes réalisées chez la souris et chez l'homme. Ces macrophages expriment la connexine-43, une protéine de jonction intercellulaire, et augmentent la conduction auriculo-ventriculaire en accélérant la repolarisation des cardiomyocytes interconnectés. La compréhension fine et exhaustive du rôle de ces macrophages dans la conduction électrique cardiaque pourrait conduire à de nouvelles approches thérapeutiques reposant sur la modulation des fonctions macrophagiques dans le cœur arythmique. <



¹Inserm UMR-S 970, Paris Centre de recherche cardiovasculaire, université Paris-Descartes, 56, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

²Inserm UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France.

jean-sebastien.silvestre@inserm.fr

diac afin d'éviter la fatigue, une diminution de la capacité d'effort ou même un collapsus circulatoire [2]. Il est à ce jour largement admis que la conduction auriculo-ventriculaire est assurée exclusivement par des cardiomyocytes spécialisés qui sont situés au sein du tissu nodal.

Hétérogénéité des macrophages et homéostasie cardiaque

L'activité électrique cardiaque précède et conditionne la contraction du muscle cardiaque. Le système de conduction de ces signaux électriques, constitué d'un groupe spécialisé de cardiomyocytes, est responsable de l'initiation et de la propagation du potentiel d'action au sein du tissu cardiaque [1]. Alors que le nœud sinusal, situé dans l'oreillette droite, joue le rôle de stimulateur cardiaque primaire, le nœud auriculo-ventriculaire localisé dans le septum interventriculaire, la cloison qui sépare les cavités ventriculaires gauche et droite, coordonne la contraction séquentielle des oreillettes et des ventricules. Toute perturbation de ce système finement régulé peut entraîner des arythmies cardiaques et un dysfonctionnement ultérieur du myocarde. Ainsi, une dérégulation spécifique de la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire peut provoquer divers degrés de « bloc auriculo-ventriculaire » (ou absence de conduction). Dans les cas extrêmes de bloc cardiaque complet, les oreillettes et les ventricules ne présentent pas de communication électrique directe. Les patients atteints nécessitent l'implantation d'un stimulateur car-

diac. Les macrophages sont décrits comme des phagocytes professionnels qui agissent pour éliminer des tissus des agents infectieux (des virus, des bactéries ou des parasites) et des débris cellulaires (tissu nécrotique ou apoptotique, par exemple). La fonction canonique de ces cellules est donc d'assurer une surveillance immunitaire continue des tissus, en particulier du tissu cardiaque. Une hétérogénéité a été révélée dans l'origine ontologique des macrophages cardiaques. Ils peuvent en effet dériver de monocytes circulants d'origine médullaire ou splénique, mais également de progéniteurs embryonnaires [3, 4]. La provenance de ces précurseurs embryonnaires reste incertaine. Les macrophages résidents du myocarde pourraient provenir au cours du développement embryonnaire, soit de précurseurs myéloïdes érythrocytaires, soit de cellules souches hématopoïétiques classiques [5, 6]. Quoi qu'il en soit, ces cellules d'origine embryonnaire constituent une population de macrophages résidents qui peuplent le myocarde [7]. La présence de ces macrophages n'a été reconnue que récemment dans le myocarde normal, grâce au développement de la cytométrie en flux et l'utilisation de combinaisons d'anticorps reconnaissant des marqueurs de surface cellulaire et couplés à des protéines fluorescentes, spécifiques des tissus et des macrophages [8, 9].

D'un point de vue fonctionnel, les macrophages cardiaques sont notamment impliqués dans la réparation tissulaire après une atteinte cardiaque, en modulant les processus inflammatoires et de remodelage

Vignette (Photo © Xavier Prieur).

tissulaire [10, 11]. Ils interviennent dans de multiples mécanismes qui influencent la réparation cardiaque, comme l'étendue de la fibrose consécutive, la taille de la zone cicatricielle, et les modifications quantitatives et qualitatives de l'arbre vasculaire [12]. Une interaction directe existe également entre macrophages cardiaques et cardiomyocytes. Les macrophages libèrent en effet des facteurs prohypertrophiques [13] pour les cardiomyocytes et l'administration d'un anticorps spécifique de l'interleukine-6 produite par les macrophages en situation inflammatoire prévient l'hypertrophie des cardiomyocytes chez des souris atteintes d'infarctus du myocarde [14]. L'homéostasie des cardiomyocytes détermine, quant à elle, la nature et l'intensité de la réaction inflammatoire induite par les macrophages. Ainsi, après une atteinte ischémique (absence d'oxygène), les cardiomyocytes mourants sont spécifiquement reconnus par les monocytes et les macrophages présents au niveau de la zone lésée. Ceux-ci produisent alors du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) afin de faciliter la formation de nouveaux vaisseaux et restaurer une perfusion tissulaire adéquate [11, 15]. La libération d'oncostatine M par les neutrophiles et les macrophages génère une boucle de rétroaction positive dans laquelle cette cytokine stimule les cardiomyocytes pour produire la REG3 β (*regenerating islet-derived protein 3-beta*) qui, à son tour, attire les macrophages dans la zone lésée [16]. D'autres facteurs produits par les cardiomyocytes de la zone hypoxique, comme des inhibiteurs de la voie WNT, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou des acides nucléiques cytosoliques, interviennent dans la survie et/ou la prolifération des macrophages cardiaques et dans leur phénotype [17-19]. La déformation mécanique des cardiomyocytes, qui résulte de l'activation de voies de signalisation impliquant les protéines kinases MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), suffit aussi à augmenter la population de macrophages dans le myocarde sain à distance de la zone lésée [20].

L'hétérogénéité des macrophages cardiaques se traduit par une divergence de leur fonction. Les macrophages résidents semblent être en effet plus particulièrement impliqués dans la réparation cardiaque. Ils présentent un potentiel d'efférocytose¹ et de réparation supérieur à celui des macrophages d'origine monocyttaire [7, 9, 18, 19]. Ils favorisent la formation de nouveaux cardiomyocytes après lésion myocardique, soit par un effet direct sur la cardiogenèse, soit indirectement, en agissant sur le compartiment vasculaire [21, 22].

Macrophages résidents et conduction électrique cardiaque

Récemment, Hulsmans *et al.* ont élégamment examiné le rôle des macrophages résidents présents au sein du nœud auriculo-ventriculaire distal, chez la souris et chez l'homme [23]. Bien que ces cellules aient été décrites dans les ventricules, cette étude a été la première à démontrer la présence de macrophages au voisinage du système de conduction cardiaque. Ces auteurs ont utilisé des techniques de clairance optique combinées à l'expression de gènes rapporteurs spécifiques, ou à la coloration de marqueurs de surface, pour révéler la

présence de macrophages d'origine embryonnaire dans le nœud auriculo-ventriculaire.

Dans cette étude, les auteurs ont également montré que les macrophages résidents et les cardiomyocytes du tissu nodal étaient couplés électriquement. En effet, *in vitro*, les cardiomyocytes néonataux entraînent des dépolarisations rythmiques dans les macrophages, avec, en retour, une altération des propriétés électrophysiologiques des cardiomyocytes. Les macrophages étant des cellules peu polarisées, leur couplage avec les cardiomyocytes conduit ainsi à la dépolarisation de ces derniers. Par modélisation, ils ont montré que le potentiel de repos des cardiomyocytes devient plus positif et qu'une réduction du pic de dépolarisation et une repolarisation précoce du potentiel d'action qui facilite la conduction sont alors observées [23]. Alors que dans les cardiomyocytes en activité une augmentation du potentiel de repos inactive les canaux sodiques et ralentit la conduction, la dépolarisation des cellules du nœud auriculo-ventriculaire dépend, elle, des canaux calciques dont l'inactivation voltage-dépendante est alors décalée vers des voltages plus positifs [24]. Comme d'autres cellules non-myocytaires [25], les macrophages peuvent transmettre, de façon passive, des stimulus excitateurs entre myocytes du nœud auriculo-ventriculaire, qui ne sont pourtant pas en contact électrique direct.

L'un des aspects importants du travail de Hulsmans *et al.* a été l'utilisation de l'optogénétique afin d'étudier *in situ* le couplage fonctionnel entre macrophages et cardiomyocytes au niveau du nœud atrio-ventriculaire d'un cœur de souris isolé perfusé. Cette technique repose sur l'illumination du nœud auriculo-ventriculaire qui ouvre un canal rhodopsine 2, exprimé spécifiquement dans les macrophages, provoquant ainsi une entrée de sodium qui dépolarise ces cellules et améliore la conduction nodale. L'inhibition de l'activité des macrophages résidents réduit, à l'inverse, la conduction électrique au niveau du nœud auriculo-ventriculaire. En effet, l'inactivation du gène codant la connexine 43 spécifiquement dans les macrophages, ou la déficience congénitale en macrophages induite dans des souris génétiquement modifiées, affectent la propagation des impulsions électriques cardiaques. Une connexion fonctionnelle entre macrophages résidents et cardiomyocytes spécialisés du tissu nodal existe donc [23].

Macrophages résidents, conduction électrique cardiaque et physiopathologie

Les macrophages résidents sont présents dans d'autres composants du système de conduction cardiaque,

¹ Élimination des cellules apoptotiques.

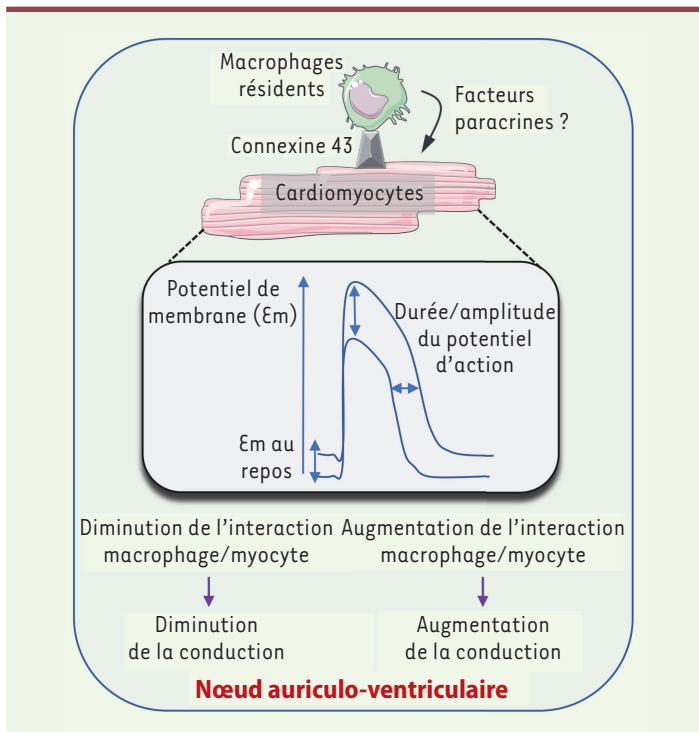


Figure 1. Les macrophages résidents dans le système de conduction électrique cardiaque orchestrent le rythme cardiaque. Les macrophages cardiaques facilitent la conduction électrique du nœud auriculo-ventriculaire distal. Les cellules cardiomyocytaires conductrices sont réparties au milieu de macrophages exprimant la protéine jonctionnelle connexine 43. Les macrophages rendent le potentiel de membrane de repos des cardiomyocytes plus positif et accélèrent leur repolarisation. La photo-stimulation des macrophages exprimant le canal rhodopsine de type 2 améliore la conduction auriculo-ventriculaire. À l'inverse, la délétion conditionnelle de la connexine 43 dans les macrophages, ou l'ablation des macrophages, retardent la conduction auriculo-ventriculaire et peuvent induire l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire.

comme le nœud sinusal. Des anomalies de conduction sont en effet observées dans les oreillettes et les ventricules de souris invalidées pour le gène codant la connexine 43 spécifiquement dans les macrophages [23]. Ces observations renforcent celles montrant que des macrophages isolés du myocarde ventriculaire expriment également la connexine 43 et que ces macrophages sont présents dans les tissus auriculaires murins [23]. Ces macrophages résidents auriculaires pourraient ainsi influencer la fonction *pacemaker* du nœud sinusal. Les macrophages pourraient donc moduler les anomalies de conduction, y compris au-delà du nœud auriculo-ventriculaire, peut-être au décours d'une fibrillation auriculaire ou d'arythmies ventriculaires induites par une ischémie. Le bloc auriculo-ventriculaire est une indication courante pour l'implantation de stimulateurs cardiaques, mais dans de nombreux cas son origine reste inconnue. De fortes variations de nombre et de phénotype de macrophages sont observées au cours de l'infarctus du myocarde [26] et dans l'insuffisance cardiaque [20]. Celles-ci sont associées à la mort subite cardiaque et aux arythmies ventriculaires.

Des travaux récents ont montré que l'inflammation diabétique provoquait la sécrétion par les macrophages résidents d'interleukine-1 β , une cytokine qui déstabilise de manière paracrine l'activité électrique des cardiomyocytes et favorise potentiellement l'apparition d'arythmies ventriculaires [27]. D'autres maladies inflammatoires cardiaques, notamment la maladie de Chagas, la maladie de Lyme, et la myocardite, provoquent des anomalies de la conduction. Déterminer si ces pathologies sont associées à un bloc auriculo-ventriculaire en affectant uniquement les cardiomyocytes et les tissus conducteurs spécialisés, comme cela est couramment évoqué, ou si des macrophages résidents cardiaques, qui adaptent rapidement leur phénotype à l'environnement inflammatoire, participent à ce phénomène serait important à étudier.

Les macrophages pourraient également jouer un rôle dans les anomalies de conduction d'origine génétique ou dans le développement du système de conduction. En effet, dans le cerveau, les macrophages résidents façonnent les connexions synaptiques au cours du développement du système nerveux central [28]. Les macrophages cardiaques pourraient donc affecter la morphogenèse du système de conduction cardiaque. Il convient de noter que l'invalidation de la connexine 43 dans les macrophages a un effet sur la conduction auriculo-ventriculaire qui se révèle plus faible qu'une déficience globale en macrophages. L'association structurale des macrophages aux cardiomyocytes peut donc être dissociée de leurs effets fonctionnels. Les macrophages, nichés dans le tissu adipeux, peuvent libérer des catécholamines [29]. Les macrophages résidents pourraient donc agir sur le rythme cardiaque par un mode paracrine, *via* des mécanismes encore non identifiés. Enfin, au-delà même du rôle des macrophages dans la conduction électrique, la présence de ce type de cellules inflammatoires dans les tissus nodaux pourrait conditionner l'homéostasie de ces zones cardiaques. Les nœuds sinusal et auriculoventriculaire développent une fibrose avec l'âge. Sachant que la distribution et la fonction des macrophages peuvent varier avec le vieillissement, il serait intéressant d'analyser si de telles modifications survenant avec l'âge peuvent influencer le développement de fibrose, communément observée dans les nœuds sinusal et auriculoventriculaire des personnes âgées.

Conclusion

En conclusion, la découverte d'interactions entre macrophages résidents et activité électrique cardiaque devrait stimuler le développement d'autres études

détaillant le rôle des macrophages dans la conduction électrique cardiaque et leur implication substantielle dans les anomalies du rythme cardiaque. Elle ouvre sans doute la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques axées sur la modulation des fonctions macrophagiques dans le cœur arythmique [26]. ♦

SUMMARY

Heart rate: when macrophages hit the note

Macrophages regulate cardiac homeostasis under pathological and physiological conditions. Recent studies have elegantly substantiated the presence of specific subset of macrophages residing within the distal atrioventricular node in mice and humans. These macrophages directly couple with cardiomyocytes via connexin-43-containing gap junctions and increase atrioventricular conduction by accelerating cardiomyocyte repolarization. Conditional deletion of connexin-43 in macrophages or congenital lack of macrophages delay nodal conduction and foster progressive atrioventricular block. Exhaustive understanding of the role of tissue-resident macrophages in normal and aberrant cardiac conduction could initiate the development of therapeutic strategies focused on the modulation of macrophage functions in heart arrhythmia. ♦

LIENS D'INTÉRÊT


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

RÉFÉRENCES

1. Van Weerd JH, Christoffels VM. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development* 2016 ; 143 : 197-210.
2. Munshi NV, Olson EN. Translational medicine. Improving cardiac rhythm with a biological pacemaker. *Science* 2014 ; 345 : 268-9.
3. Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res* 2013 ; 112 : 1624-33.
4. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 2009 ; 325 : 612-6.
5. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015 ; 518 : 547-51.
6. Sheng J, Ruedl C, Karjalainen K. Most tissue-resident macrophages except microglia are derived from fetal hematopoietic stem cells. *Immunity* 2015 ; 43 : 382-93.
7. Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation. *Immunity* 2014 ; 40 : 91-104.
8. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014 ; 41 : 21-35.
9. Heidt T, Courties G, Dutta P, et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ Res* 2014 ; 115 : 284-95.
10. Zlatanova I, Pinto C, Silvestre JS. Immune modulation of cardiac repair and regeneration: the art of mending broken hearts. *Front Cardiovasc Med* 2016 ; 3 : 40.
11. Howangyin KY, Zlatanova I, Pinto C, et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor. *Circ* 2016 ; 133 : 826-39.
12. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol* 2014 ; 11 : 255-65.
13. Kaur H, Takefuji M, Ngai CY, et al. Targeted ablation of periostin-expressing activated fibroblasts prevents adverse cardiac remodeling in mice. *Circ Res* 2016 ; 118 : 1906-17.
14. Kobara M, Noda K, Kitamura M, et al. Antibody against interleukin-6 receptor attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res* 2010 ; 87 : 424-30.
15. Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction. *Circ Res* 2013 ; 113 : 1004-12.
16. Lorchner H, Poling J, Gajawada P, et al. Myocardial healing requires Reg3beta-dependent accumulation of macrophages in the ischemic heart. *Nat Med* 2015 ; 21 : 353-62.
17. Meyer IS, Jungmann A, Dieterich C, et al. The cardiac microenvironment uses non-canonical WNT signaling to activate monocytes after myocardial infarction. *EMBO Mol Med* 2017 ; 9 : 1279-93.
18. Mongue-Din H, Patel AS, Looi YH, et al. NADPH oxidase-4 driven cardiac macrophage polarization protects against myocardial infarction-induced remodeling. *JACC Basic Transl Sci* 2017 ; 2 : 688-98.
19. King KR, Aguirre AD, Ye YX, et al. IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction. *Nat Med* 2017 ; 23 : 1481-7.
20. Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, et al. Proliferation and recruitment contribute to myocardial macrophage expansion in chronic heart failure. *Circ Res* 2016 ; 119 : 853-64.
21. Lavine KJ, Epelman S, Uchida K, et al. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 16029-34.
22. Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1382-92.
23. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell* 2017 ; 169 : 510-22-e20.
24. Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3 : a003947.
25. Kohl P, Gourdie RG. Fibroblast-myocyte electrotonic coupling: does it occur in native cardiac tissue? *J Mol Cell Cardiol* 2014 ; 70 : 37-46.
26. Frangogiannis NG. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014 ; 63 : 185-95.
27. Monnerat G, Alarcon ML, Vasconcellos LR, et al. Macrophage-dependent IL-1beta production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13344.
28. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 2011 ; 333 : 1456-8.
29. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011 ; 480 : 104-8.

TIRÉS À PART

J.S. Silvestre



Tarifs d'abonnement m/s - 2018

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 890 dans ce numéro de m/s

