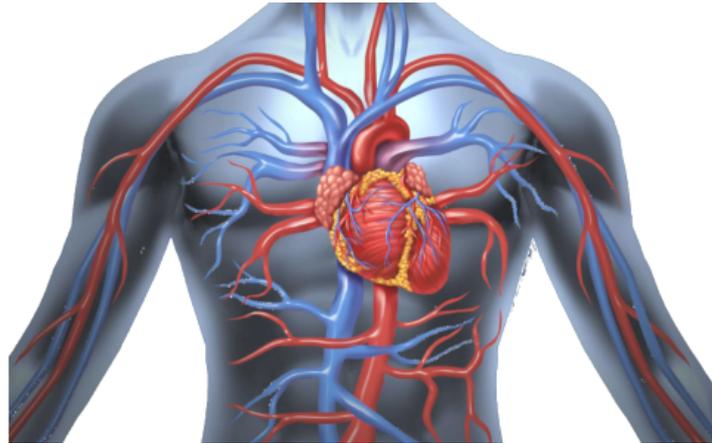


Physiologie cardiovasculaire

2018-2019

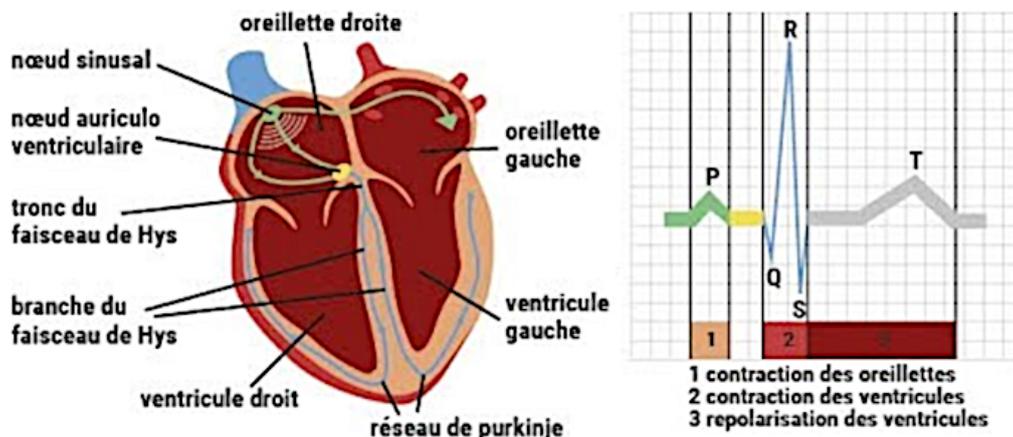
1 Fonctions de l'appareil circulatoire



La physiologie circulatoire décrit les structures permettant la circulation du sang, tissu liquide composé de cellules et solutés. Cette circulation est fondamentale pour le métabolisme (apports des nutriments et élimination des déchets) mais est aussi indispensable aux échanges d'informations par les hormones distribuées via le sang.

Le système cardiovasculaire est un circuit fermé contenant le sang en mouvement. Deux pompes permettent la circulation du sang : le cœur droit pompe le sang vers la petite circulation dont la fonction est l'oxygénation du sang, alors que le cœur gauche alimente la grande circulation qui distribue le sang aux organes. Deux types de vaisseaux conduisent le sang : les artères mènent le sang de la pompe aux organes, alors que les veines permettent le retour du sang vers la pompe (nb : il existe des veines qui ne vont pas de l'organe au cœur mais d'un organe à un autre. On parle de "veine porte").

2 Physiologie cardiaque



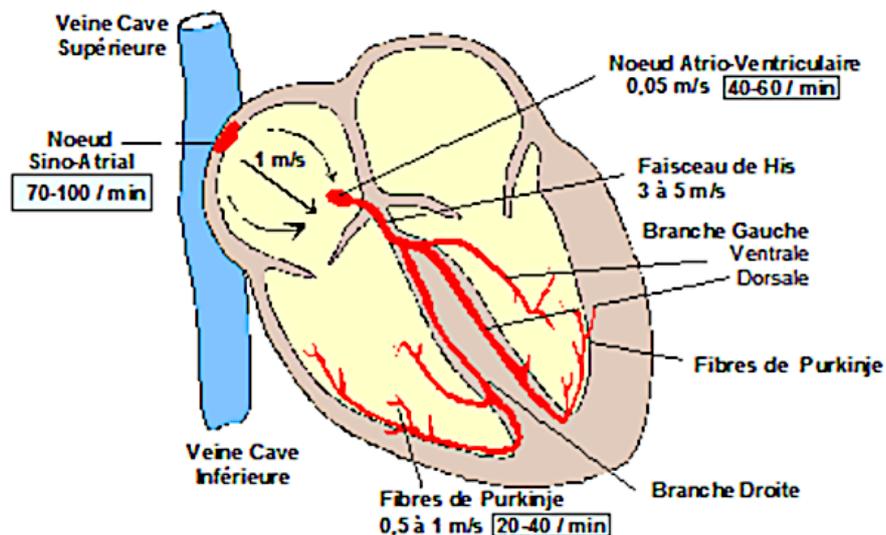
Le cœur est l'organe qui contient les deux pompes responsables de la circulation du sang : le cœur

droit et le cœur gauche. Il fonctionne de manière automatique et autonome, même si le système nerveux végétatif régule son action. Sa contraction est déclenchée par des impulsions électriques régulières provenant de zones spécialisées contenant les cellules pacemaker. Ces impulsions sont transmises par les voies dédiées (tissu nodal) et permettent aux cardiomyocytes de se contracter de façon coordonnée, assurant l'efficacité de la pompe.

2.1 Contraction macroscopique

Le cœur contient une innervation intrinsèque, le tissu nodal, qui coordonne la contraction du tissu musculaire myocardique.

2.1.1 Le tissu nodal

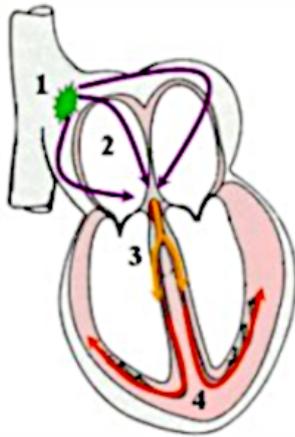


Le tissu nodal a quatre propriétés fondamentales : l'**automatisme cardiaque** est la dépolarisation spontanée qui commande le rythme cardiaque, l'**excitabilité** est la capacité à se dépolariser brutalement à partir d'un potentiel électrique, la **conduction** est la faculté de propagation de l'influx électrique et la **repolarisation** termine le cycle. Ces quatre capacités déterminent un cycle régulier de dépolarisation/repolarisation qui synchronise le cycle de contraction/relaxation cardiaque nécessaire au maintien de la fonction hémodynamique.

Les différentes parties du tissu nodal envoient automatiquement des signaux nerveux réguliers, à de fréquences différentes. La fréquence du nœud sinusal est la plus grande à 100/min, le nœud auriculo-ventriculaire déclenche à 50/min, 30-40/min pour le faisceau de His et 5/min pour le réseau de Purkinje. La fréquence la plus grande entraîne les autres donc dans les conditions normales la fréquence du cœur est celle du nœud sinusal.

La vitesse de propagation des potentiels d'action est plus rapide dans le tissu nodal que dans le reste du muscle cardiaque (faisceau de His : 4m/s, muscle cardiaque : 1m/s) ce qui permet une contraction cardiaque très homogène.

2.1.2 Trajet nerveux et séquence de contraction



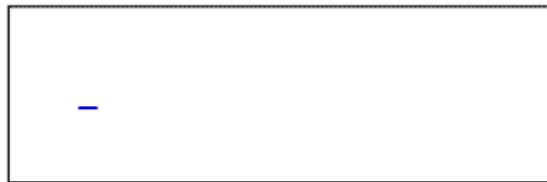
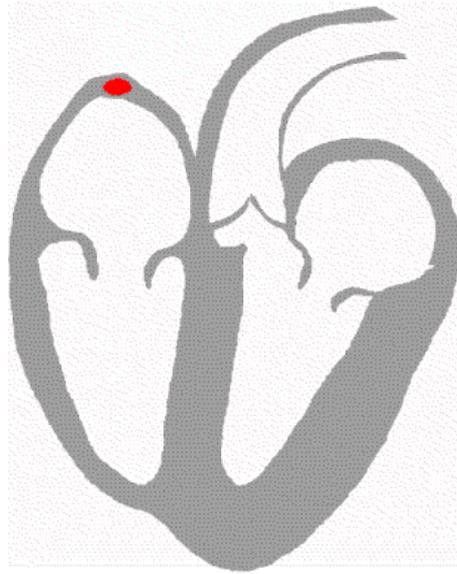
- 1 - Impulsion automatique du nœud sinusal
 - 2 - Diffusion du signal dans les oreillettes par conduction de proche en proche dans le myocarde
- L'impulsion atteint le nœud atrio-ventriculaire où le signal est ralenti
- 3 - L'impulsion suit le faisceau de His qui se divise en 2 branches : une pour chaque ventricule
 - 4 - Le réseau de Purkinje diffuse le signal nerveux dans le myocarde ventriculaire

Le signal part du nœud sinusal, il parcourt les oreillettes en déclenchant leur contraction alors que le trigone fibreux isolant l'empêche de passer prématurément dans les ventricules.

La conduction est ralentie dans le nœud atrio-ventriculaire à la partie basse des oreillettes, puis le signal continue son chemin à travers les ventricules en déclenchant leur contraction. Il traverse le faisceau de His qui se divise en une branche droite et une branche gauche puis se ramifie pour former un réseau appelé réseau de Purkinje au niveau du tiers interne (3 à 4mm) de la paroi du muscle ventriculaire (1cm). Le potentiel d'action se propage comme un front d'onde depuis le réseau de Purkinje, il avance de la partie interne du myocarde vers la partie externe et supérieure de la paroi ventriculaire : la base du ventricule gauche est activée en dernier.

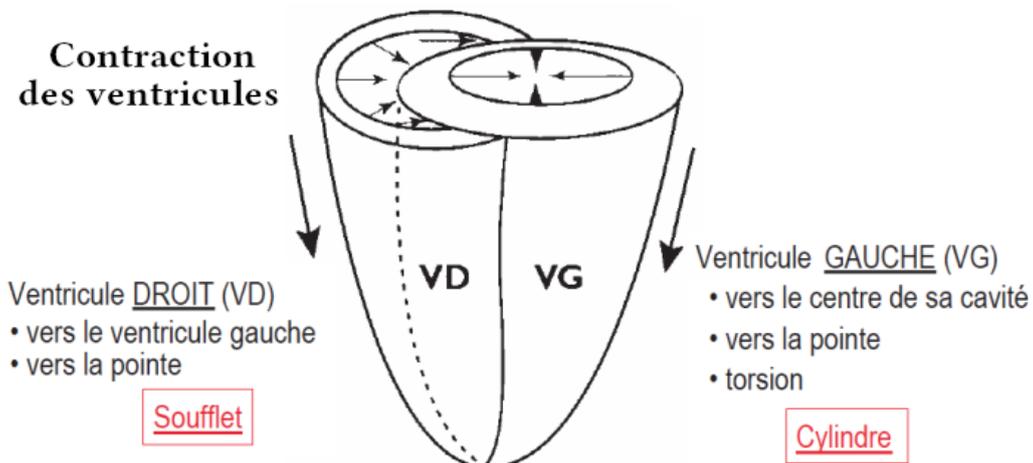
2.1.3 Contraction cardiaque et ECG

À la séquence d'activation électrique provenant du nœud sinusal correspond une séquence de courants macroscopiques détectables à la surface du corps et une séquence de contraction des fibres musculaires des différentes parties du cœur.



Correspondance entre le tracé de l'électrocardiogramme (ECG) et l'activation électrique et physique du cœur.

2.1.4 Contraction des ventricules



Le ventricule gauche réalise une contraction puissante qui permet le maintien de la pression artérielle générale. La contraction concentrique est efficace car la diminution du volume du ventricule équivaut au carré de la réduction du rayon du cylindre. La paroi se contracte dans toutes les directions, entraînant aussi des phénomènes de torsion.

Le ventricule droit, « cravaté » au ventricule gauche, utilise les modifications morphologiques du ventricule gauche pour éjecter le sang. On l'assimile à un soufflet dont le faible déplacement de la paroi libre permet l'éjection d'un grand volume : les volumes éjectés par les 2 ventricules sont égaux.

2.1.5 Modulation de la contraction cardiaque

- Une modification de la fréquence cardiaque est appelée effet **chronotrope** (positif pour une accélération ou négatif pour un ralentissement)
- L'excitabilité des cellules cardiaques est parfois modifiée : on parle d'effet **bathmotrope** (positif quand la dépolarisation est facilitée et négatif quand elle est inhibée)
- Un changement dans la conduction du signal électrique s'appelle effet **dromotrope** (positif pour une facilitation de la conduction et négatif pour un frein)
- La force de contraction cardiaque s'appelle **inotropie**, elle peut être augmentée ou diminuée.

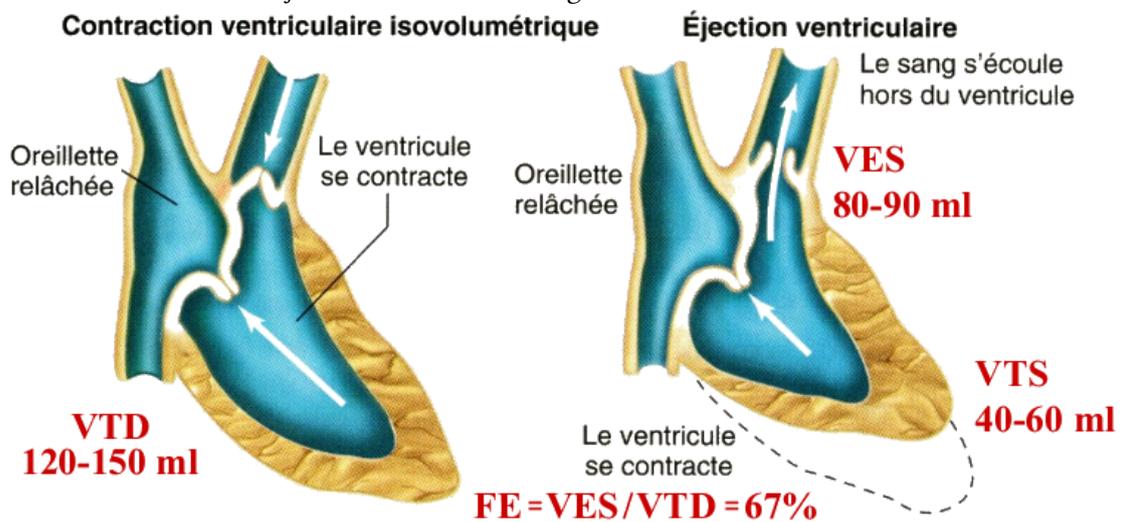
Le rythme cardiaque est modulé physiologiquement par les deux composantes du système nerveux végétatif. Le système parasympathique est cardio-modérateur par le biais du tonus du nerf vague (X) et de son médiateur, l'acétylcholine (Ach). Il se distribue essentiellement au niveau du nœud sinusal. Le système orthosympathique est cardio-accélérateur par le biais son médiateur, la noradrénaline (NA). Il se distribue surtout au niveau du ventricule et possède une action bathmotrope et dromotrope positive.

2.2 Hémodynamique

L'hémodynamique correspond aux phénomènes mécaniques liés à la révolution cardiaque. Les phénomènes mécaniques de contraction et de relaxation sont à l'origine de variations de pression responsables des mouvements passifs des valves et du déplacement du sang (remplissage et éjection).

2.2.1 Systole

La systole commence au moment où le ventricule se contracte. Elle se décompose en 2 temps : un premier temps de contraction isovolumétrique où le muscle est recruté sans déformation de la cavité (la pression ventriculaire augmente) et un second temps où la contraction entraîne la diminution du volume ventriculaire et l'éjection artérielle du sang.



Dans ce schéma du ventricule droit, on s'intéresse aux volumes mis en jeu :

- Le volume télédiastral VTD est le volume ventriculaire en fin de diastole
- Le volume télésystolique VTS est le volume ventriculaire en fin de systole
- La différence des 2 donne le volume d'éjection systolique $VES = VTD - VTS$

En fin de diastole il y a entre 120 et 150 ml de sang dans chaque ventricule. Le ventricule se contracte et la valve atrio-ventriculaire se ferme car la pression dans le ventricule augmente. Quand la pression du ventricule dépasse celle de l'artère, la valve sigmoïde s'ouvre et l'éjection ventriculaire débute. Le ventricule se vide du volume éjecté dans l'artère : le volume d'éjection systolique (VES), de 80 à

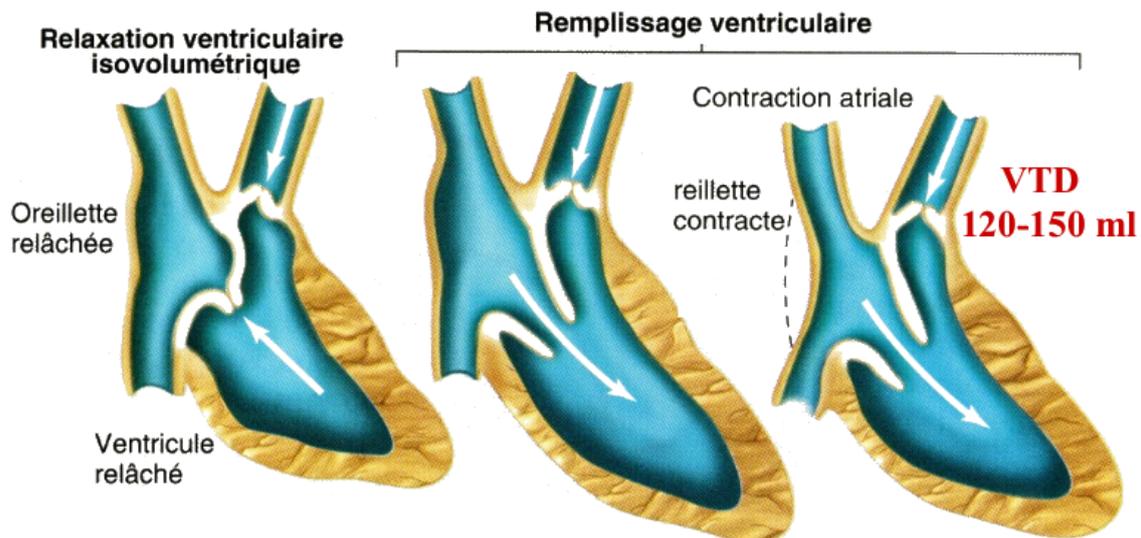
90 mL. Il reste en fin de systole le volume télésystolique VTS dans le ventricule, entre 40 et 60 mL. La fraction d'éjection FE est le rapport entre le VES (volume éjecté) et le VTD (volume maximal du ventricule).

La fraction d'éjection du ventricule gauche FEVG est un paramètre crucial en pratique médicale, sa valeur normale se situe entre 50 et 70% au repos.

2.2.2 Diastole

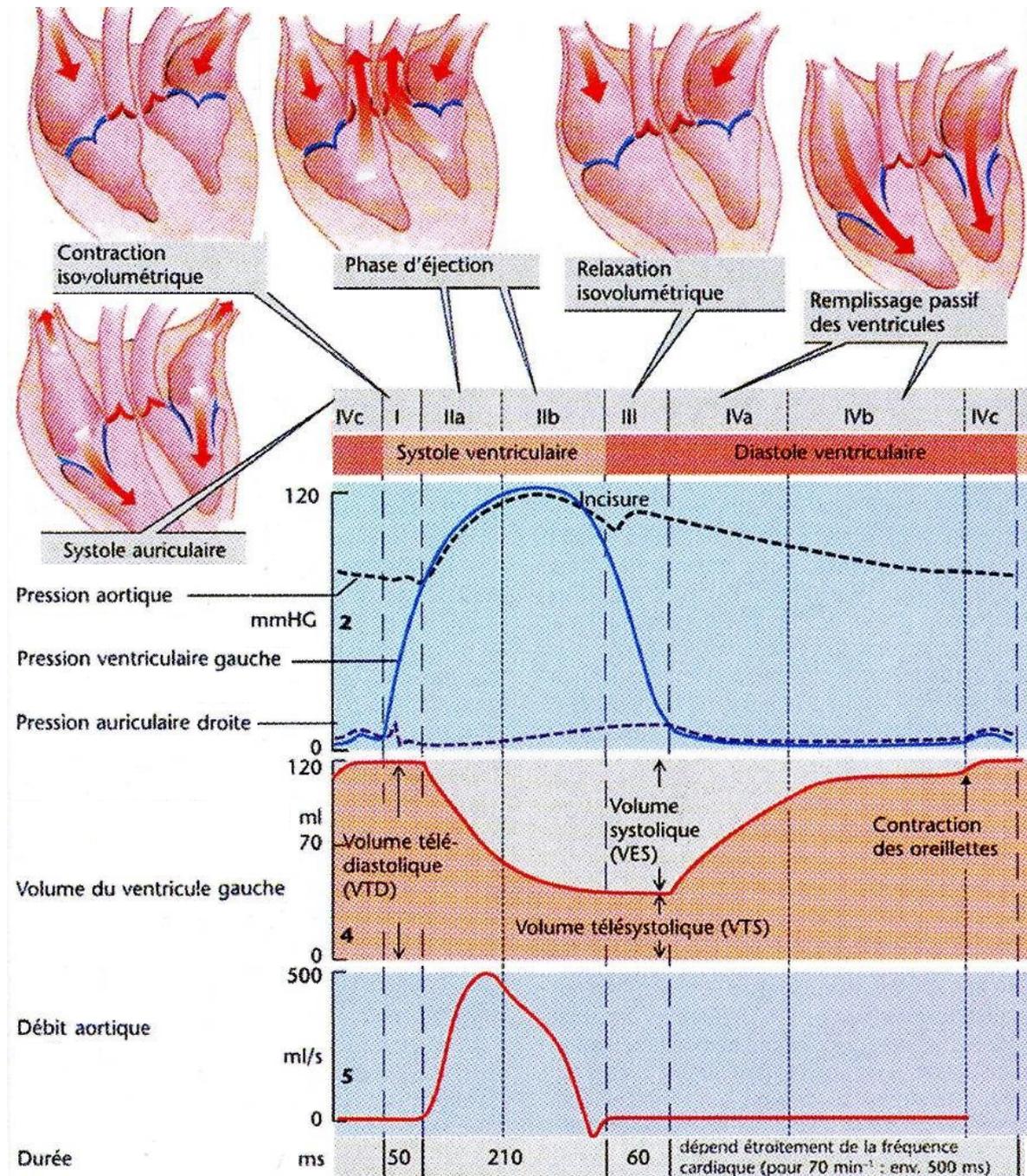
A la fin de la systole commence la diastole. Le ventricule se relaxe de manière active, entraînant une chute de la pression. Lorsque la pression dans le ventricule devient inférieure à celle de l'artère la valve sigmoïde se ferme, on entre dans la phase de relaxation ventriculaire isovolumétrique qui marque le début de la diastole.

La pression continue à diminuer, passant en dessous de la pression atriale : la valve atrio-ventriculaire s'ouvre et le remplissage ventriculaire « passif » débute. Il est complété par la phase de remplissage « actif » dû à la contraction atriale. Au repos le remplissage ventriculaire passif représente 80-85% alors que le remplissage actif représente de 15 à 20% du remplissage total.



La relaxation est très consommatrice d'énergie, en particulier en début de diastole : elle représente 1/3 de la consommation énergétique du ventricule (contre 2/3 pour la contraction). La consommation d'énergie diastolique permet un remplissage ventriculaire rapide, il y a des répercussions importantes quand cette fonction est altérée.

2.2.3 Variations de volume et de pression

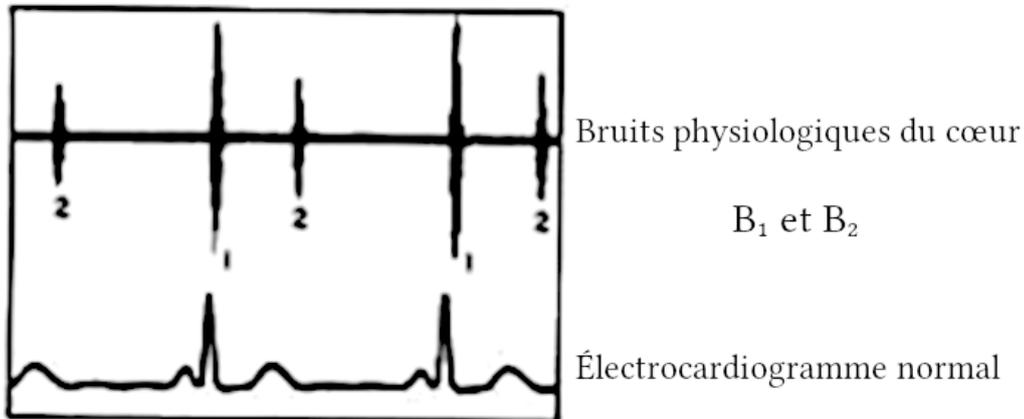


Le graphique permet de visualiser l'ensemble du cycle. Les pressions minimales et maximales des différents compartiments :

| mmHg | Min. | Max. |
|------|-------|---------|
| O.G. | 2 | 8 |
| V.G. | 2 | 120-130 |
| Ao. | 70-80 | 120-130 |
| O.D | -3 | 3 |
| V.D | 0 | 25 |
| A.P | 8 | 25 |

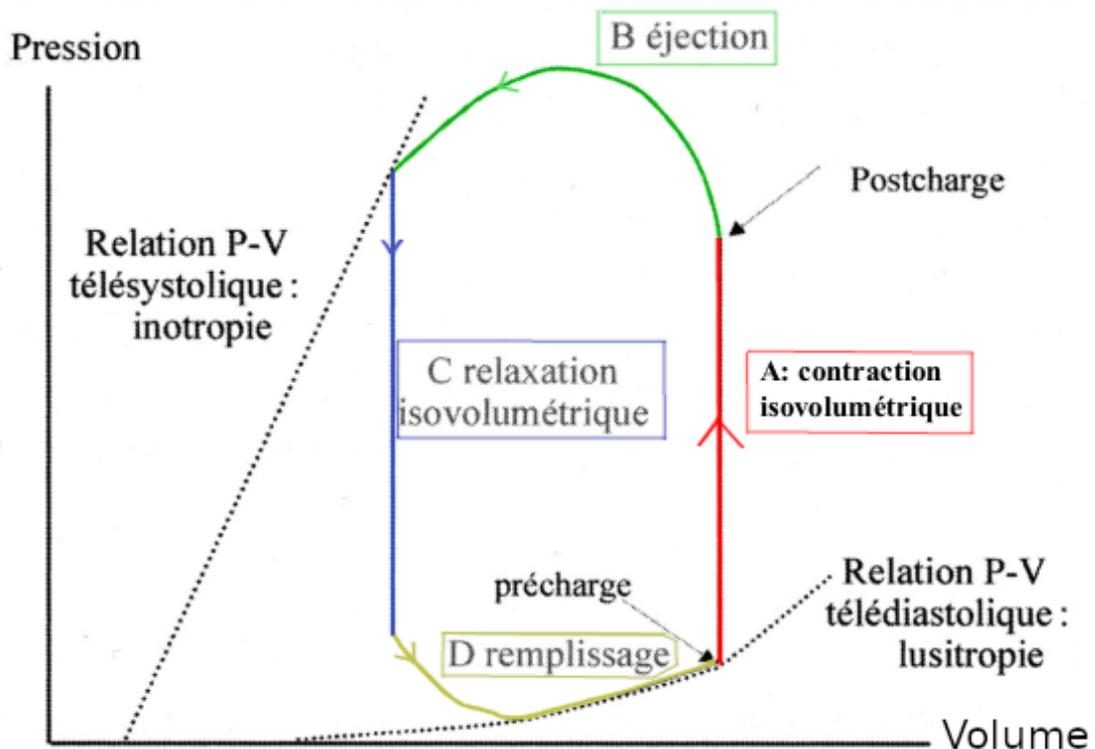
Les valeurs en jaune sont utiles en clinique. On peut noter que les pressions maximales sont 5 fois plus faibles dans la petite circulation que dans la grande.

2.2.4 Bruits du cœur



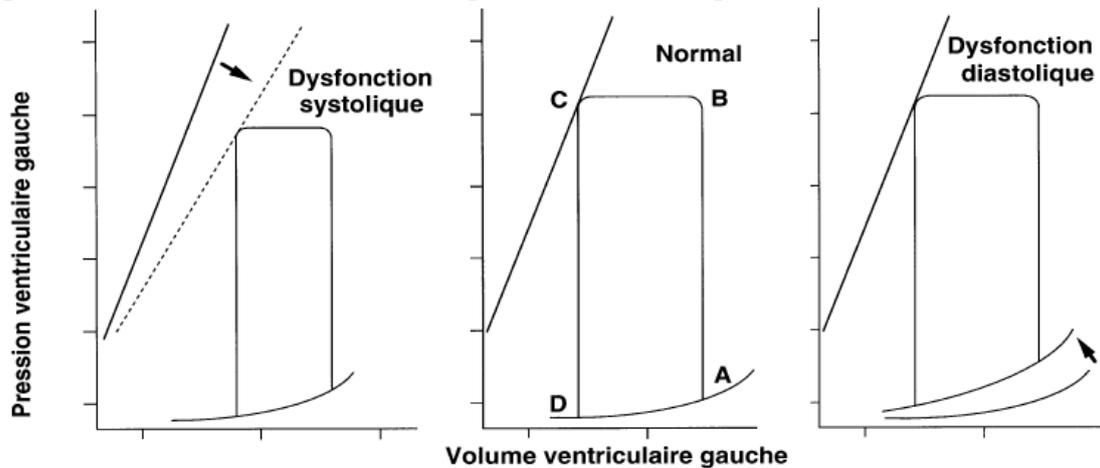
Deux événements produisent normalement un bruit au cours de la révolution cardiaque : il s'agit d'abord de la fermeture des valves atrio-ventriculaires (mitrale et tricuspide) qui correspond aux premiers bruits du cœur (B₁), puis de la fermeture des valves sigmoïdes (aortique et pulmonaire) qui correspond au second bruit du cœur (B₂) en fin de systole. Tandis que B₁ a un bruit plus sourd et plus long (Toum), B₂ a un bruit plus sec et bref (Tac). Ces bruits sont perçus à l'auscultation grâce au stéthoscope.

2.2.5 Courbe pression-volume



Le cycle cardiaque débute en bas à droite (courbe rouge) par la systole, et on suit la relation entre la pression et le volume ventriculaire durant le cycle. Les courbes verticales montrent bien les variations

de pression sans modification de volume (phases isovolumétriques).



2.2.6 Le débit cardiaque

Le débit cardiaque (DC) est égal au produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES) : $DC = FC \times VES$. Chez un adulte jeune au repos, le débit cardiaque se trouve compris en 5 et 6 l/min. Le volume sanguin chez un adulte est en moyenne de 5L : le sang fait un tour complet à la minute.

Pour être plus précis en prenant en compte les différences de taille et de surface corporelle, on utilise l'index cardiaque égal au rapport du débit cardiaque par la surface corporelle, dont la valeur normale est de $3,5 \pm 0,3$ l/min/m².

Il existe plusieurs facteurs qui influent sur le débit cardiaque :

- La posture (↘ de 10% ou 15%) : le passage de la position couchée à debout ralentit le retour veineux, entraînant une diminution transitoire du débit cardiaque.
- La digestion (↗ de 20%) : le débit augmente de façon notable en post-prandial car le tube digestif réclame davantage de sang pour assurer l'absorption et la digestion des nutriments.
- La température : l'hyperthermie augmente le rythme et le débit cardiaque et l'hypothermie diminue le rythme et le débit cardiaque.
- L'activité physique (↗ jusqu'à 600%) : c'est la variation la plus importante du débit en réponse à un stress physiologique.

Pour son fonctionnement normal, le corps nécessite une bonne perfusion sanguine, c'est à dire un apport sanguin avec un débit et une pression suffisants. Un bon débit cardiaque est indispensable à la bonne perfusion des organes.

3 Fonctionnement cellulaire

Le cœur est un organe constitué de tissus eux même composés de cellules cardiaques. On étudie les cellules cardiaques pour comprendre plus précisément comment le cœur fonctionne.

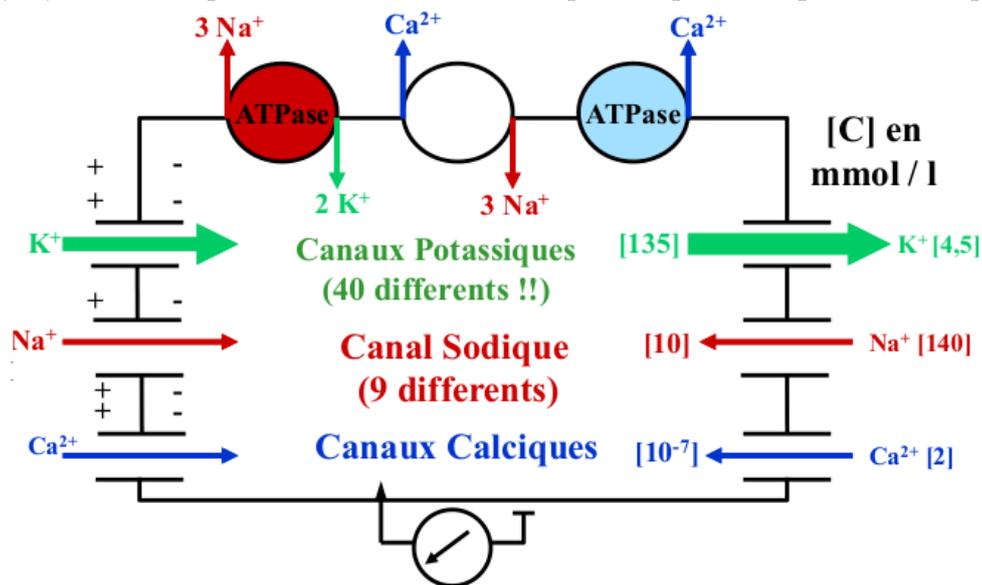
3.1 Équilibre ionique et potentiel de repos

La membrane plasmique des cellules est imperméable aux ions. Il existe cependant des transferts grâce à des protéines de la membrane, qui permettent le passage sélectif de certains ions. La pompe Na^+/K^+ -ATPase fait entrer les ions potassium K^+ dans la cellule en faisant sortir les ions sodium Na^+ : il en résulte des gradients de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ce phénomène se produit dans toutes les cellules et plus particulièrement dans les cellules nerveuses et musculaires.

| Composant | Concentration intracellulaire (mM) | Concentration extracellulaire (mM) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Cations | | |
| Na ⁺ | 12 | 145 |
| K ⁺ | 140 | 4 |
| Mg ²⁺ | 0,8 | 1,5 |
| Ca ²⁺ | 0,0001 | 2 |
| Anions | | |
| Cl ⁻ | 5 | 110 |
| HCO ₃ ⁻ , PO ₄ ³⁻ , protéines, acides nucléiques, etc. | 148 | 42 |

Ces gradients génèrent des différences de potentiel électrique entre l'intérieur de la cellule et le milieu extracellulaire : on parle de « potentiel d'équilibre » pour un ion donné. L'ouverture d'un canal ionique entraîne des mouvements passifs des ions à travers la membrane plasmique dans le sens du gradient. Au repos, le potentiel d'équilibre du K⁺ s'établit entre -90 et -100mV, alors que celui du Na⁺ atteint +60mV.

Le potentiel membranaire varie vers le potentiel d'équilibre de l'ion dont le plus de canaux ioniques sont ouverts. Au repos, les canaux potassiques sont majoritairement ouverts et les canaux sodiques fermés : le potentiel des cellules cardiaques s'approche de celui du K⁺ : il va de -90mV pour les cardiomyocytes à -60mV pour les autres cellules cardiaques. On parle de « potentiel de repos ».



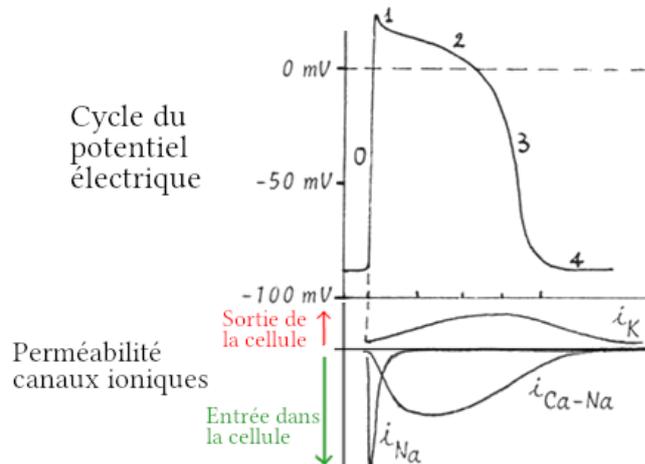
L'autre ion important pour la cellule cardiaque est l'ion calcium Ca²⁺ qui possède un rôle dans la contraction.

La dépolarisation cellulaire correspond à un changement de conformation des canaux ioniques qui entraîne une rupture du potentiel de repos. Cet événement permet la transmission d'informations nerveuses (neurones) mais aussi le déclenchement de la contraction cellulaire (cellules musculaires).

3.2 Cycle électrique des cellules myocardiques

La contraction des cardiomyocytes est réglée par un cycle électrique de dépolarisations. Ce dernier est activé par les cellules cardionectrices décrites plus bas. La phase 0 du cycle électrique des cellules myocardiques est déclenchée par la dépolarisation d'une cellule voisine qui ouvre les canaux sodium voltage-dépendants.

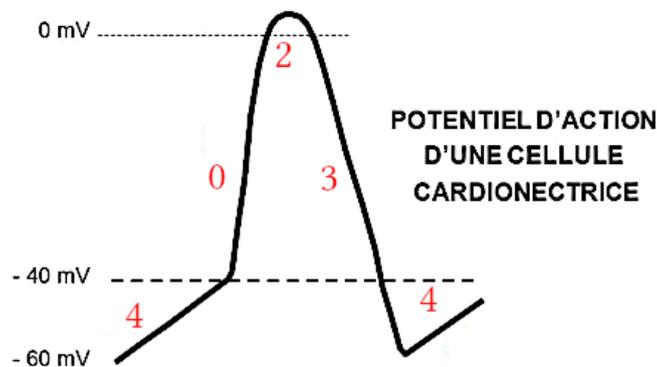
Ce sont les ouvertures/fermetures de canaux ioniques qui entraînent les changements de potentiels de membrane, et c'est l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire qui permet la contraction.



- Phase 0 : L'ouverture des canaux sodium (rapides) déplace le potentiel de membrane vers l'équilibre du Na^+ : c'est la dépolarisation très rapide, brève (1ms) et de grande amplitude.
- Phase 1 : Repolarisation initiale par ouverture de canaux potassiques précoces, vers un potentiel proche de 0mV.
- Phase 2 : Plateau. Les canaux calciques voltage dépendants sont ouverts par la dépolarisation, les ions calcium Ca^{2+} entrent dans la cellule, compensés par la sortie d'ions potassium K^+ . L'augmentation du calcium intracellulaire déclenche l'ouverture des canaux RyR (récepteurs à la ryanodine) à la surface du réticulum endoplasmique, par lesquels les ions calcium s'échappent du réticulum endoplasmique vers le cytoplasme. Cette accumulation de Ca^{2+} intracellulaire déclenche la contraction musculaire : c'est la systole.
- Phase 3 : Les canaux calciques voltage dépendants se ferment alors que les canaux potassiques voltage-dépendants retardés s'ouvrent, entraînant la repolarisation rapide. La pompe ATP-asiq SERCA2 renvoie les ions calcium dans le réticulum endoplasmique.
- Phase 4 : Phase diastolique, l'action de la pompe Na/K-ATPase ramène les potentiels à l'équilibre.

3.3 Cellules cardionectrices

Les cellules cardionectrices du tissu nodal, en particulier celles du nœud sinusal, sont responsables de l'automatisme cardiaque. Leur cycle électrique est différent de celui des cardiomyocytes par l'instabilité du potentiel en phase 4 : une dépolarisation lente s'opère, responsable de l'apparition automatique du nouveau cycle. La phase 0 est moins rapide, la phase 1 n'existe pas et la phase 2 fait plutôt un dôme qu'un plateau. Ce signal est transmis aux cellules musculaires cardiaques par les voies conductrices et permet la contraction régulière et coordonnée de la pompe cardiaque.



Le courant en phase 4 est appelé I_h pour courant d'hyperpolarisation (ou I_Q pour queer ou I_f pour funny current). Il est dû à la protéine HCN (de l'anglais Hyperpolarisation-activated Cyclic-Nucleotide modulated Cation Non-selective Channel), canal ionique qui s'ouvre en réponse à une hyperpolarisation de la membrane. Il est perméable à la fois au potassium (flux sortant) et au sodium (flux entrant), son potentiel d'inversion se situe autour de -30mV , ce qui dépolarise la cellule dans la gamme de potentiel où les autres canaux dépendant du voltage peuvent être activés.

Grâce à la cinétique du courant I_h , la période du cycle est très précise. Divers facteurs peuvent modifier cette cinétique (modifier la fréquence) par variation du taux d'AMPc dans la cellule (médicaments, hormones, etc).

3.4 Régulation hormonale

Lors de l'activation du système orthosympathique, l'adrénaline libérée vient activer des récepteurs sur les cellules musculaires. Les récepteurs α_1 activent une cascade de signalisation qui passe par la libération d' IP_3 , qui vient ouvrir des canaux calciques au niveau du réticulum endoplasmique. Les récepteurs β ouvrent directement des canaux calciques spécifiques présents à la membrane plasmique.

4 Tension artérielle

4.1 Les cellules musculaires lisses vasculaires

4.1.1 Rôle

Les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) régulent le débit sanguin local et la pression artérielle moyenne grâce à leur contraction ou relaxation.

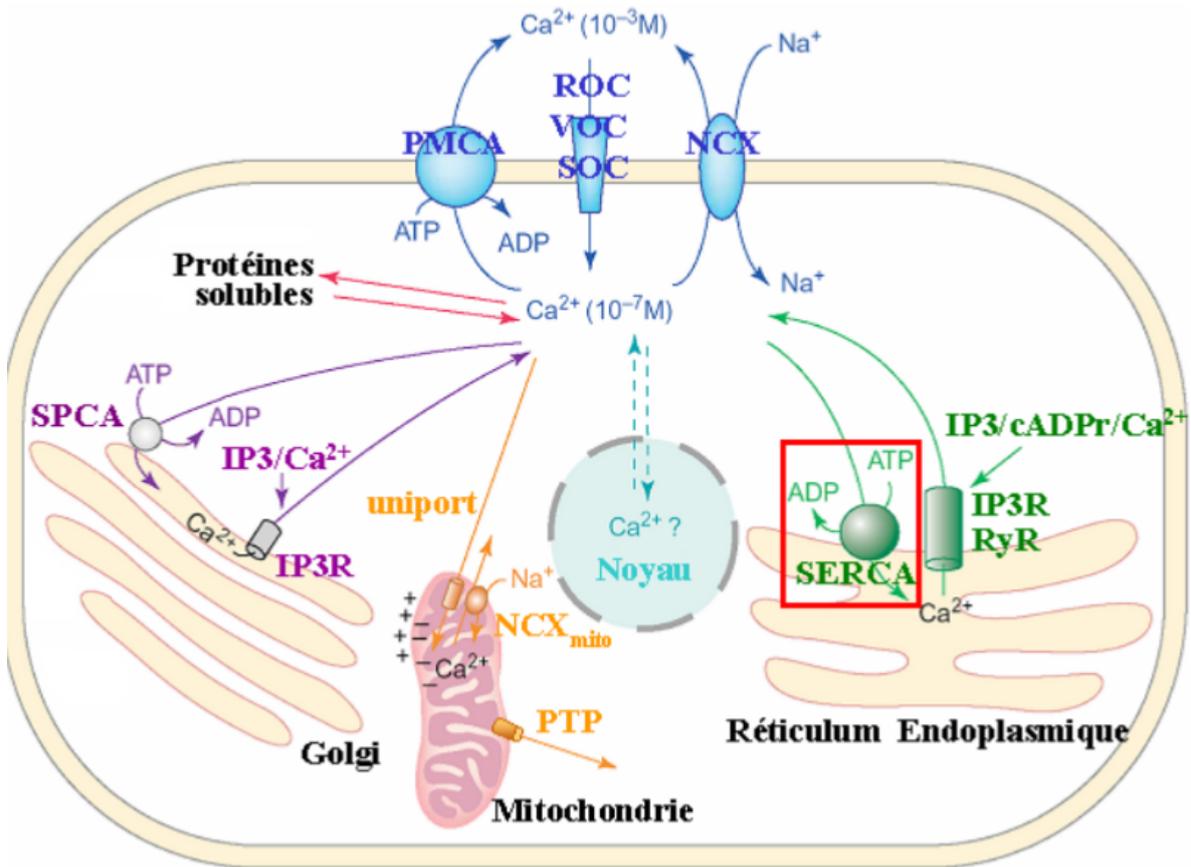
- Le stress ou l'exercice provoquent une redistribution des débits sanguins, l'apport de sang devenant plus important au niveau du cœur et des muscles au détriment des organes digestifs et de la peau.
- Au moment de la digestion, le flux sanguin augmente dans les organes impliqués.
- La régulation du débit sanguin dans la peau permet une thermorégulation du corps.
- En cas de brèche vasculaire une vasoconstriction réflexe limite la perte de sang.
- En cas d'hypovolémie les CMLV permettent de maintenir un apport en oxygène constant dans les organes vitaux, en réalisant une redistribution des débits aux dépens des autres organes.

Les CMLV participent au maintien d'une pression artérielle (PA) moyenne constante : si cette PA est trop basse le débit sanguin est trop faible, par contre une PA trop élevée augmente le risque d'accident vasculaire. Chez l'homme, la norme de pression artérielle est de 125 mmHg durant la systole et de 75 mmHg durant la diastole.

4.1.2 État basal

L'état de contraction des CML dépend de la concentration en Ca^{2+} cytoplasmique et de la sensibilité de l'appareil contractile au calcium. La CML est capable d'augmenter et de diminuer sa concentration

de Ca^{2+} rapidement grâce à des pompes et canaux ioniques.



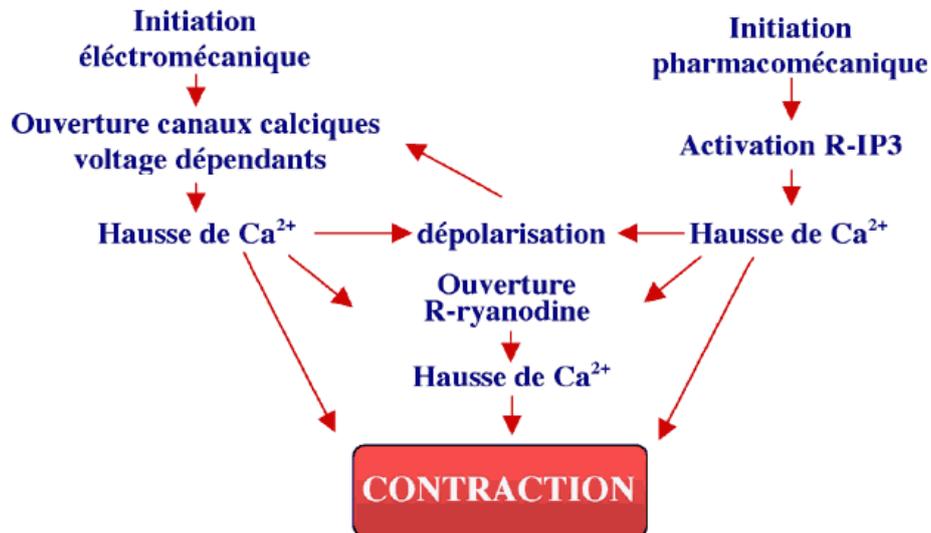
À l'état basal la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} est d'environ $0,1 \mu\text{M}$ alors qu'elle avoisine 1mM dans le compartiment extracellulaire et 10mM pour le réticulum sarcoplasmique. Ce gradient est maintenu par différents mécanismes de transport :

- Le Ca^{2+} est pompé de manière active dans le réticulum sarcoplasmique par la Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA), phénomène prépondérant
- Il est expulsé à l'extérieur de la cellule par une pompe Ca^{2+} -ATPase ainsi que par un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
- Les entrées de calcium par les canaux calciques voltage dépendants (CCVDs) sont faibles.

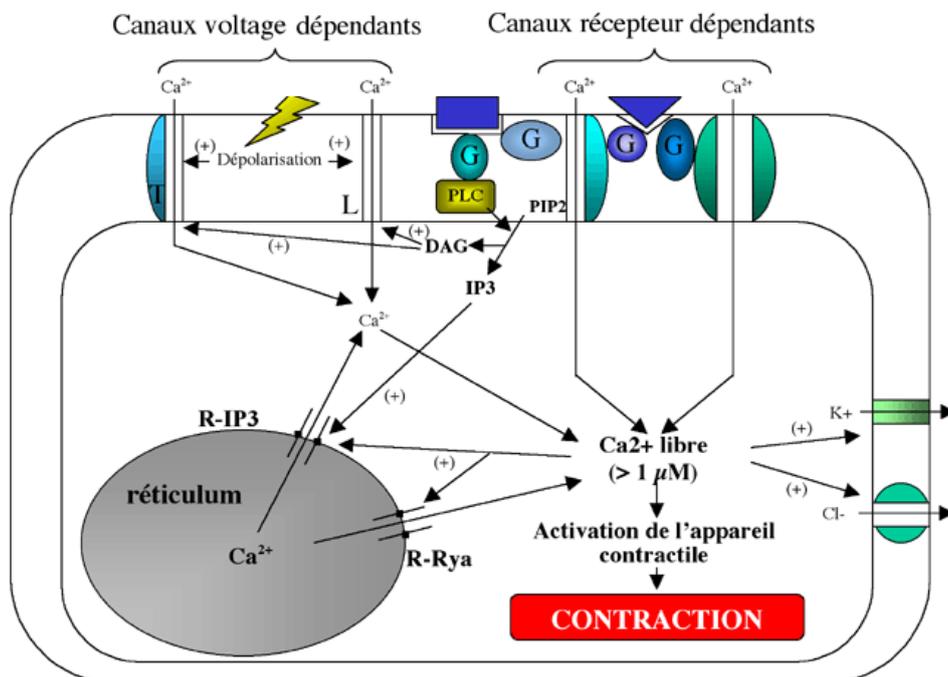
En fonction des territoires vasculaires, les CMLV possèdent un potentiel de membrane entre -45 et -70 mV . Deux types de canaux ioniques interviennent dans la modulation du potentiel de membrane : des canaux K^+ et des canaux Cl^- , tous deux dépendant du Ca^{2+} . Il existe un couplage électromécanique des CMLV : modification du potentiel de membrane permet la contraction ou la relaxation.

4.1.3 Flux de calcium

L'intensité de la contraction de la CML augmente avec la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique. Au dessus de $1\mu\text{M}$ on dit que la cellule se contracte. Cependant, la force de contraction est aussi sous la dépendante du phénomène de sensibilisation qui provoque une contraction même à un plus faible taux.



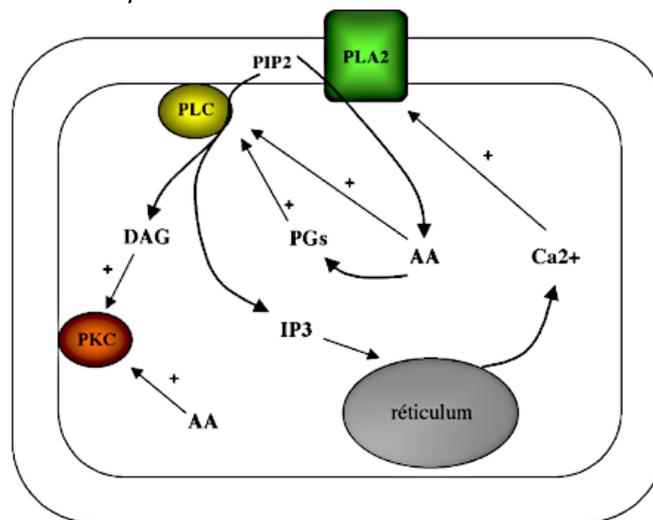
L'augmentation de Ca²⁺ peut être due à une modification du potentiel de membrane qui ouvre des canaux calciques voltage dépendants (**initiation électromécanique**) ou à la liaison d'un agoniste à un récepteur spécifique qui libère le calcium des réservoirs intracellulaires (**initiation pharmacomécanique**). Cette hausse de Ca²⁺ intracellulaire est très brève, le calcium étant rapidement cytotoxique.



- La modification du potentiel de membrane de 3 mV augmente (dépolariation) ou diminue (hyperpolarisation) de deux fois l'entrée de Ca²⁺ par les canaux calciques voltage dépendants. Il existe deux types de canaux calciques voltage dépendants (CCVDs) dans les CMLV : le type L (" long-lasting ") et le type T (" transient "). Les canaux de type T sont activés par des dépolariations moyennes (-30 mV) et sont inactivés rapidement (20 à 60 ms). Les canaux de type L sont activés par de forte dépolariation, à partir de -40mV, mais leur activation est

complète à 0 mV, et ils sont inactivés moins rapidement que les canaux de type T (300 à 600 ms)

- Dans le cas d'un couplage pharmacologique c'est l'activation de la cascade des phosphatidylinositols qui provoque l'augmentation du Ca^{2+} . La majorité des vasoconstricteurs provoquent une contraction des CMLV via leur liaison à un récepteur couplé à la $\text{PLC}\beta$. La $\text{PLC}\beta$ est une enzyme qui forme de l'inositol trisphosphate (IP_3) et du Diacylglycerol (DAG) à partir du phosphatidylinositol bisphosphate (PIP_2) de la bicouche phospholipidique de la membrane. L' IP_3 libéré se fixe sur des canaux calciques récepteurs à l' IP_3 (R-IP_3), ouvrant le canal calcique. Des canaux calciques sensibles au calcium sont activés par le calcium libéré et vont déclencher une rapide sortie du calcium du réticulum : il s'agit des R-IP_3 et surtout des récepteurs canaux de la ryanodine.
- En réponse à la hausse de Ca^{2+} intracellulaire et à la hausse en phosphoinositides, une PKC dépendante du Ca^{2+} et des phospholipides est activée. Une fois activées, les PKC favorisent la contraction des CMLV par phosphorylation de CCVDs, mais aussi en sensibilisant l'appareil contractile. La phospholipase A2 (PLA_2) est dépendante du Ca^{2+} libère l'acide arachidonique (AA) qui joue un rôle dans la contraction de la CMLV : il sensibilise l'appareil contractile, en activant la PKC et la $\text{PLC}\beta$.



4.1.4 Mécanismes moléculaires de contraction



Le Ca^{2+} intracellulaire se complexer avec la calmoduline, protéine ubiquitaire et multi-fonctionnelle

extrêmement conservée au cours de l'évolution. La fixation réversible du Ca^{2+} induit un changement de conformation de la molécule qui va pouvoir interagir avec la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK). L'activité de la MLCK est dans la CML en concurrence avec une phosphatase : la MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) qui va déphosphoryler la chaîne légère de la myosine et ainsi provoquer l'interruption de l'interaction actine-myosine. Contrairement à la MLCK, l'activité de la MLCP est indépendante de la concentration en calcium. L'appareil contractile de la CML est formé :

- de filaments épais constitués principalement de myosine qui possède une activité ATPase nécessaire à la fonction motrice. La phosphorylation des chaînes légères régulatrices (MLC20) leur permet de se lier avec l'actine (myosine activée).
- de filaments fins constitués principalement d'actine (avec la tropomyosine, la caldésme et la calponine).

Les CMLV ne contiennent pas de troponine C, constituant essentiel du filament fin des cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Cela représente la différence majeure entre les CML et les autres types de cellules musculaires.

La fixation de la myosine activée sur l'actine provoque un changement de conformation de la myosine qui provoque un glissement des filaments fins par rapport aux filaments épais. La force nécessaire est produite par l'activité ATPasique intrinsèque de la myosine. Ce changement de conformation libère l'ADP et permet la fixation d'un nouvel ATP.

La corrélation entre le taux de Ca^{2+} et la contraction n'est pas permanente : le calcium intracellulaire est cytotoxique à des molarités élevées, son taux diminue rapidement dans la CMLV après la contraction. Il existe des mécanismes qui permettent à la CML de rester contractée en absence de Ca^{2+} , expliquant que les CML subissent des contractions prolongées sans souffrir.

4.1.5 Sensibilisation de l'appareil contractile

Divers agents sensibilisants utilisent une cascade de signalisation débutant par l'activation de la phospholipase A2 (PLA2) :

- libération de l'acide Arachidonique (AA) et du diacylglycérol (DAG) à partir des phospholipides membranaires
- Le DAG et l'AA activent une protéine kinase C (PKC)
- Cette PKC active la protéine CPI-17, spécifique du muscle lisse et inhibitrice de la MLCP

Il existe un autre mécanisme qui implique principalement une petite protéine G, Rho, qui active la protéine kinase associée à Rho (ROK) dont l'action est d'inhiber l'activité de la MLCP. De plus ROK pourrait être activée directement par l'AA, et l'AA pourrait en plus directement inhiber la MLCP par dissociation de ces sous-unités.

Ces voies permettent de sensibiliser l'appareil contractile vasculaire par inhibition de l'enzyme freinatrice MLCP.

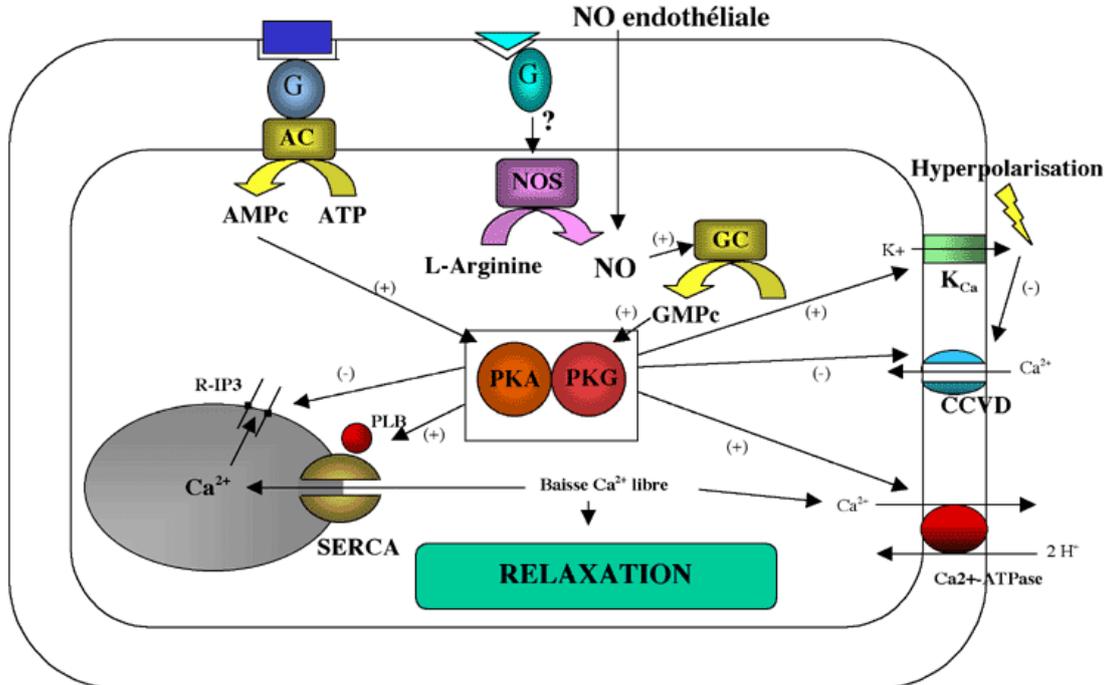
Une autre voie passe par une action sur des protéines régulatrices associées aux filaments fins d'actine telles que la Caldésme et la Calponine. Leur phosphorylation lève l'inhibition de ces molécules sur l'activité de la myosine.

4.1.6 Désensibilisation de l'appareil contractile

- La désensibilisation a pour effecteur principal la protéine kinase G (PKG) qui active la MLCP, en s'opposant à l'action de la ROK.
- Par ailleurs, la protéine kinase II dépendante de la Ca^{2+} /Calmoduline (CaMK II) peut phosphoryler la MLCK ce qui réduit son activité.

- Au niveau des filaments fins, la phosphorylation de la protéine HSP20 (heat shock Protein 20 kDa) par la PKG induit et est nécessaire à la relaxation de CMLV.

4.1.7 Relaxation des CMLV

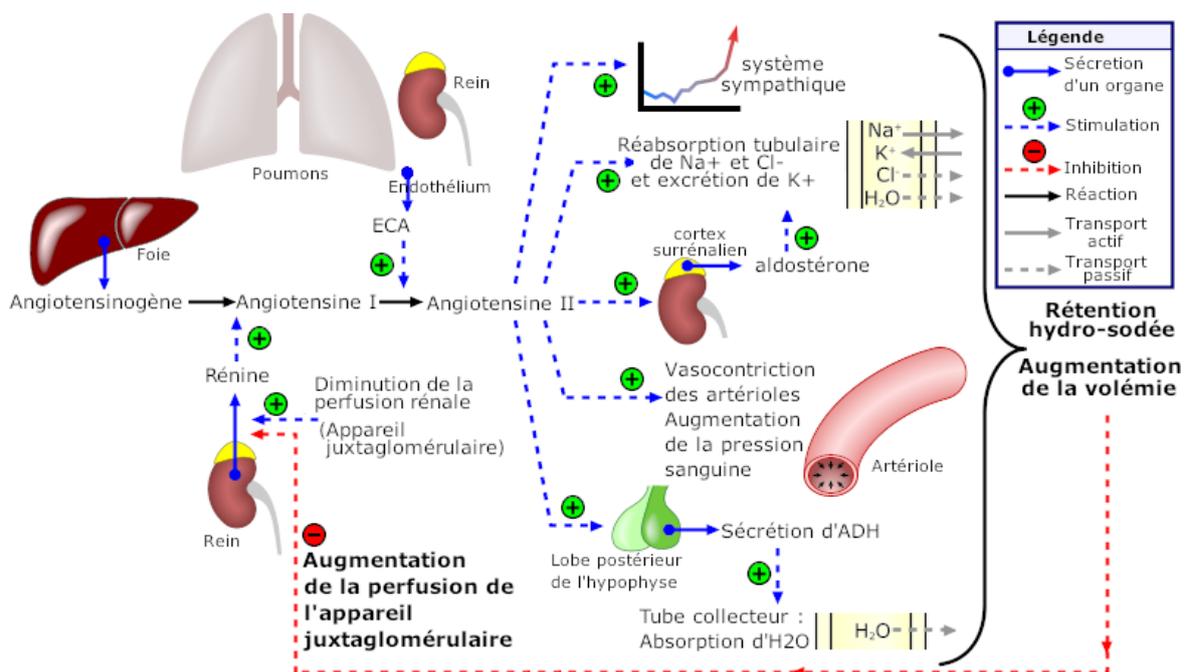


La relaxation passive par retrait d'un agent vasoconstricteur permet l'activation des pompes calciques membranaires et des SERCAs qui diminuent le taux de calcium intracellulaire entraînant une relaxation et un retour à l'état basal.

Dans le cas de l'action d'un vasodilatateur, la vasorelaxation peut être induite par trois mécanismes distincts : la baisse du Ca²⁺ intracellulaire, la baisse de la sensibilité au calcium de l'appareil contractile et l'action directe sur les protéines du cytosquelette.

4.2 Le système rénine-angiotensine-aldostérone

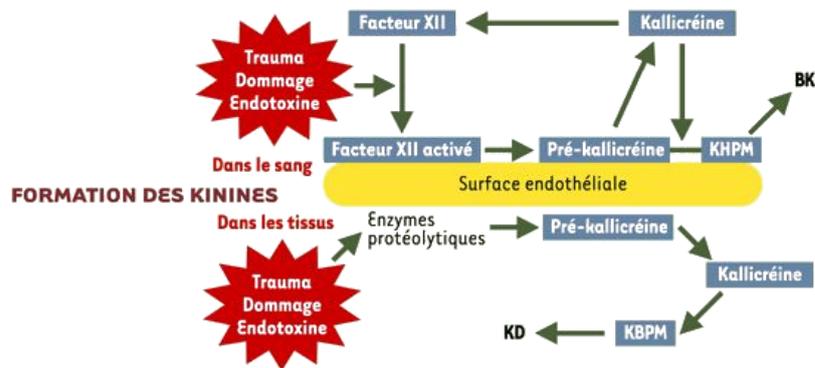
Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. C'est un système hormonal dont le rein est le principal effecteur et qui permet de préserver l'homéostasie hydrosodée.



1. L'**angiotensinogène** est produit par le foie.
2. La **rénine** produite par le rein produit de l'**angiotensine I** et d'autres (angiotensine 1-7)
3. L'**enzyme de conversion de l'angiotensine ECA** produite au niveau de l'endothélium des poumons, du cœur, des vaisseaux et du rein convertit l'angiotensine I en **angiotensine II** qui active les **récepteurs AT1 et AT2**.
4. L'activation d'AT1 entraîne :
 - une **vasoconstriction**
 - stimule le système orthosympathique
 - augmente la libération de vasopressine (ADH)
 - entraîne la réabsorption tubulaire de $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ et l'excrétion de K^+
 - favorise la libération d'adrénaline et d'**aldostérone** par la glande surrénale.
5. L'aldostérone agit sur les **récepteurs aux minéralocorticoïdes (RM)** et entraîne la réabsorption de $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ et l'excrétion de K^+ au niveau du tubule rénal ainsi que la synthèse de collagène.
6. AT2 est peu connu et module négativement AT1 (rétrocontrôle).

4.3 Le système kinine ou kalllicréine-kinine

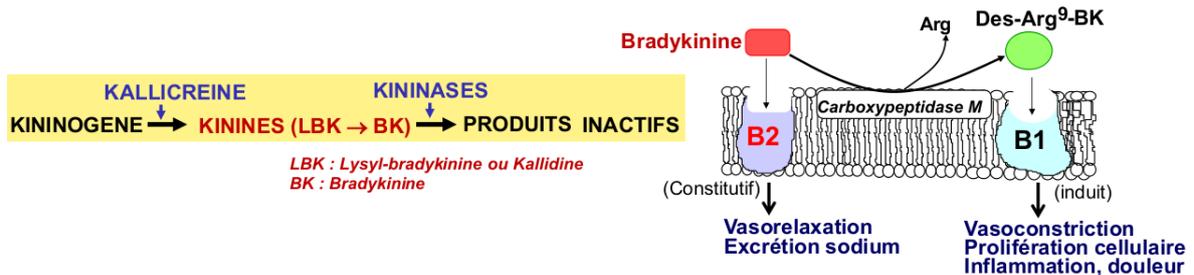
C'est une cascade régulatrice moins connue qui possède un rôle dans la régulation de la tension artérielle, mais aussi dans l'inflammation et la coagulation.



Le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et le kininogène de bas poids moléculaire (KBPM) sont des précurseurs des kinines :

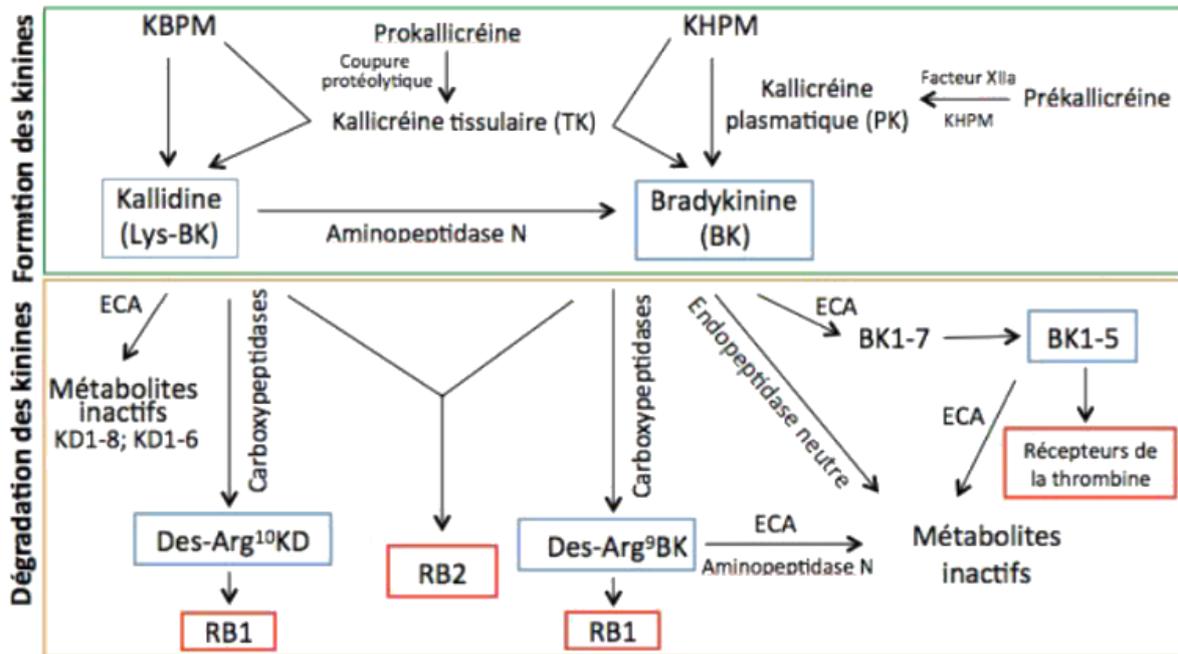
- KHPM est produit par le foie avec la prékallibréine. Il agit principalement comme cofacteur sur la coagulation et l'inflammation, et il est dépourvu d'activité catalytique intrinsèque.
- KBPM est produit localement par de nombreux tissus, et sécrété avec la kallibréine tissulaire.

Les kallibréines (tissulaire et plasmatique) sont des protéases à sérine qui libèrent les kinines à partir des kininogènes. Ces kinines sont des polypeptides dont les deux principaux sont la **bradykinine (BK)** et la **kallidine (KD)** qui possèdent une action similaire.



La **bradykinine** (9 aa) agit de manière constitutive sur le récepteur B2 constitutif (type RCPG). La bradykinine perd son arginine terminale sous l'action d'une carboxypeptidase pour donner la D9R-BK qui agit sur les RCPG B1 inductibles lors de l'inflammation.

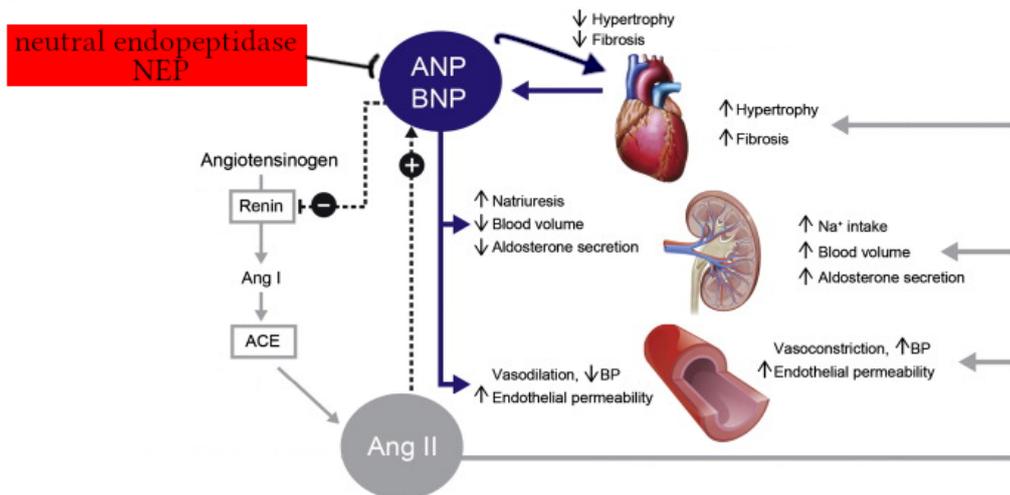
Le **récepteur B2** entraîne une vasorelaxation et une excrétion de sodium, alors que le **récepteur B1** induit au contraire une vasoconstriction, avec prolifération cellulaire, inflammation et douleur.



L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), appelée également kinase II, inactive un certain nombre de médiateurs peptidiques, y compris la bradykinine.

4.4 Le BNP et ANP

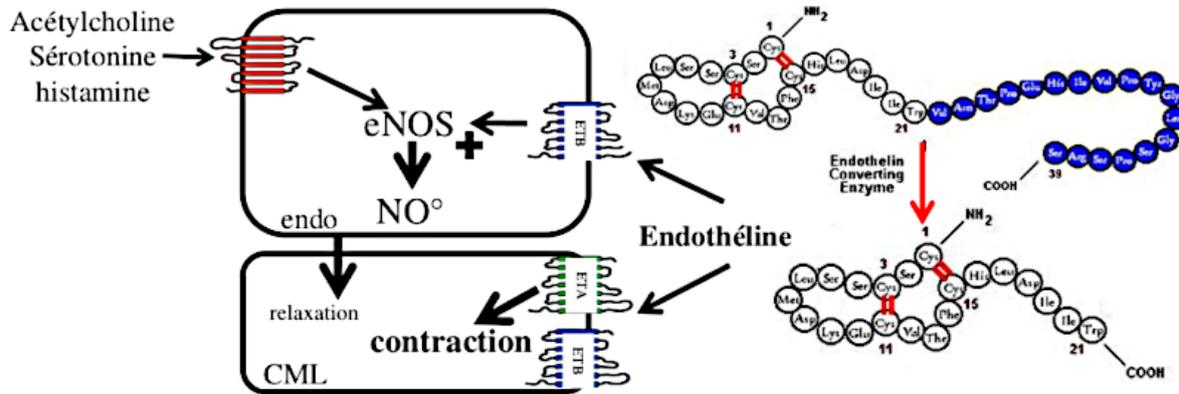
- Le BNP, **peptide natriurétique cérébral** ou encore peptide natriurétique de type B fait partie des peptides natriurétiques, c'est-à-dire, provoquant l'excrétion de sodium par les reins.
- L'ANP, **peptide natriurétique atrial** (auriculine, atriopeptine ou cardionatine) est une hormone polypeptidique essentiellement synthétisée par l'atrium droit du cœur. Il participe à l'homéostasie du sodium, du potassium et de l'eau en agissant sur l'excrétion rénale, et possède une action vasodilatatrice. Cette hormone est normalement produite sous l'effet de l'étirement mécanique de la paroi de l'atrium droit du cœur en cas d'hypertension et favorise ainsi par son action la baisse de la pression artérielle.



L'endo-peptidaseneutre (NEP) ou **néprilysine** est l'enzyme qui clive ces peptides natriurétiques en composés inactifs. Les peptides natriurétiques (ANP, BNP) sont sécrétés par le cœur en surcharge et minoritairement par le cerveau pour induire une vasodilatation et une diurèse.

Si on bloque la NEP, il y aura augmentation des ANP et BNP et donc une augmentation de la diurèse et de la vasodilatation, avec cependant un effet est moins puissant que celui du système rénine-angiotensine-aldostérone.

4.5 L'endothéline



L'endothéline est un neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire, ayant un effet vasoconstricteur puissant sur les cellules musculaires lisses. C'est également un stimulateur de la prolifération cellulaire, de la fibrose et de l'inflammation.

Elle agit sur le **récepteur ET-A** de la cellule musculaire lisse, induisant l'effet vasoconstricteur le plus puissant connu. Elle agit aussi sur le **récepteur ET-B** présent sur la cellule musculaire lisse et sur la cellule endothéliale. Au sein de la cellule endothéliale il permet l'activation de la eNOS (et donc la relaxation de la CML) et au niveau de la cellule musculaire lisse il induit également la synthèse de NO.

Sa dégradation est aussi réalisée par l'endopeptidase neutre NEP.