

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

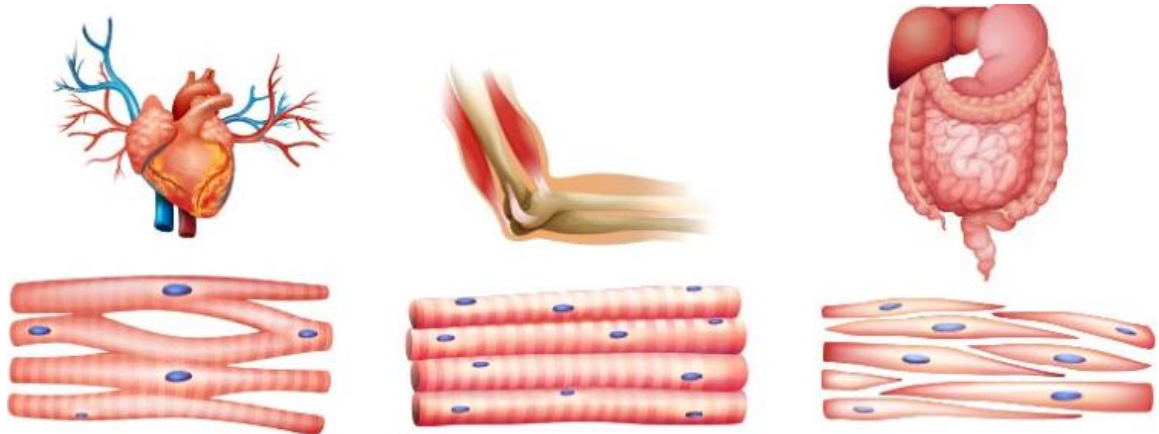
Support de cours

Destiné aux étudiants en
M1 Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

De

Physiologie et Physiopathologie de la Cellule Musculaire

Réalisé par : Dr. Nousseiba ABED



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

INTRODUCTION

CHAPITRE. 1: Cellule musculaire squelettique

CHAPITRE. 2: Cellule musculaire lisse

CHAPITRE. 3: Cellule musculaire cardiaque

CHAPITRE 1:

CELLULE MUSCULAIRE SQUELETTIQUE

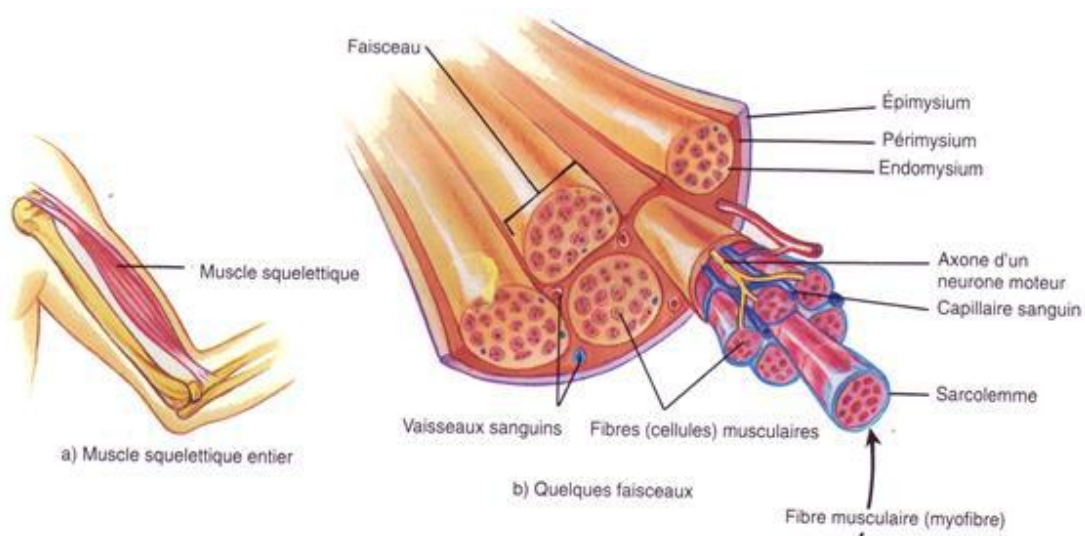
1. Organisation structurale

1.1. Anatomie macroscopique

Le muscle squelettique est entouré de plusieurs gaines et tissus conjonctifs qui se convergent et relie le muscle au tendon qui le fixe à l'os. De l'extérieur à l'intérieur on a :

- Le fascia, recouvre les muscles d'un même groupe fonctionnel
- L'épimysium, enveloppe plusieurs faisceaux qui constituent le muscle
- Le périmysium, enveloppe chaque faisceau musculaire, qui contient des milliers de fibres musculaires.
- L'endomysium, revêtement conjonctival lâche entoure chaque fibre musculaire.

Ces gaines renforcent le muscle et sont le lieu d'entrée et de sortie des vaisseaux sanguins et des neurofibres.



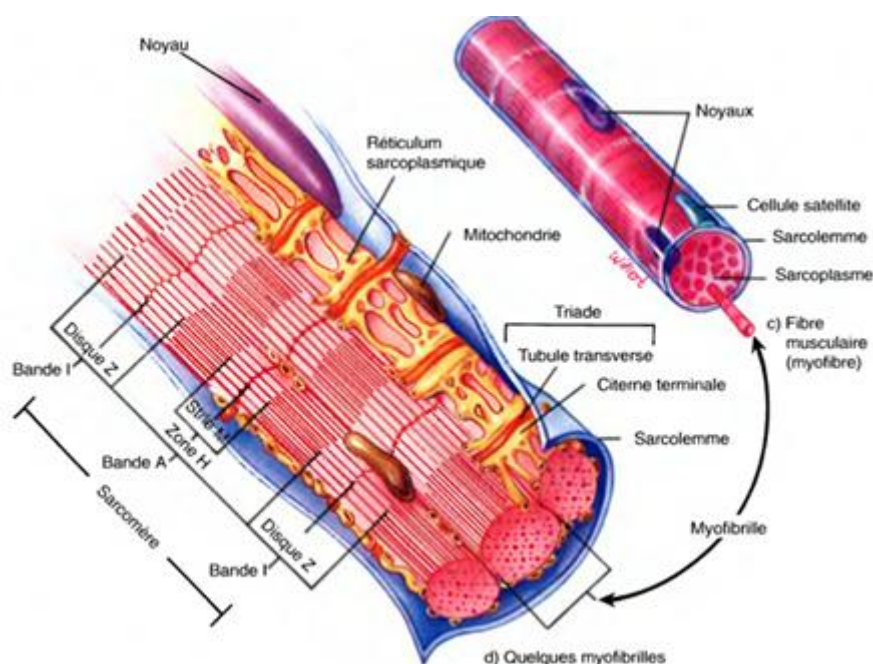
1.2. Anatomie microscopique

La fibre musculaire est une cellule spécialisée cylindrique énorme, qui s'étend d'un tendon à un autre, d'un diamètre de 10-100 μm et sa longueur peut atteindre les 30 cm ; (la longueur des fibres musculaires du muscle biceps brachial est d'environ 20 cm). La fibre musculaire est entourée d'une membrane, le sarcolemme. Elle contient de nombreux noyaux périphériques situés en périphérie et de nombreuses mitochondries qui servent à produire de l'énergie nécessaire à la contraction. La membrane de la fibre musculaire, sarcolemme, présente de nombreuses invaginations verticales en direction des myofibrilles, ce sont les tubules transverses ou système T. Le sarcolemme et son système tubulaire présentent la propriété d'être électriquement excitable et donc de transmettre le signal de dépolarisation.

En parallèle avec les myofibrilles on trouve le réticulum sarcoplasmique formé par des tubules longitudinaux qui se terminent par une citerne qui fait face à une autre citerne. Les deux citernes sont séparées par un tubule transverse du système T et l'ensemble forme une triade.

La caractéristique de la fibre musculaire est sa forte teneur d'éléments contractiles (les myofibrilles d'un diamètre de 1-3 μm , constituées de filaments protéiques d'actine et de myosine), qui représentent 80% de la masse de la fibre musculaire. Au microscope optique, chaque fibre musculaire est la répétition linéaire d'un sarcomère, segment de myofibrille compris entre deux stries Z, d'environ 2,5 μm de long.

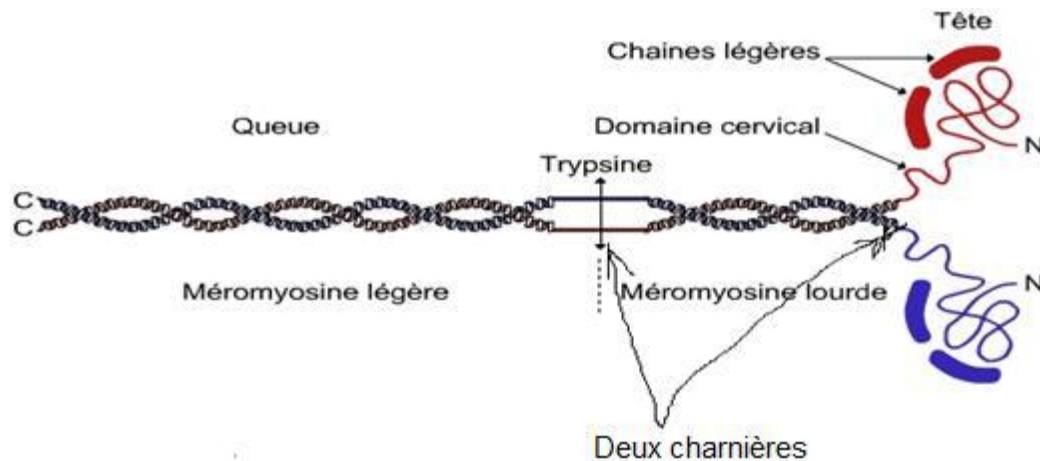
Le sarcomère est l'unité contractile de la fibre musculaire. Il a été décrit en 1868 par KRAUSE. Les extrémités du sarcomère sont formées par deux demi-bandes claires (deux demi-bandes I), qui encadrent une bande sombre (bande A). C'est la répétition de ces bandes qui donne l'aspect strié au muscle squelettique. La bande A est séparée en son milieu par une zone claire (bande H), visible lorsque la fibre musculaire est au repos. Le sarcomère est constitué de deux types de filaments protéiques : des filaments fins (l'actine) et des filaments épais (la myosine). Les extrémités du sarcomère ou (les deux demi-bandes I) sont constituées seulement de filaments d'actine. La bande A est constituée à ses deux extrémités par les deux types de filaments (les filaments fins d'actine insérés entre les filaments épais de myosine), alors que la bande H au centre ne contient que des filaments épais de myosine. Au niveau la strie Z, les filaments fins d'actine s'attachent entre eux et aux actines des sarcomères voisins.



1.3. Ultrastructure et composition moléculaire des myofilaments

1.3.1. Filaments de myosine

Les filaments de myosines sont des filaments épais de 16 nm de diamètre et de 300 à 500 µm de long. La molécule de myosine est constituée d'une tige qui comporte deux chaînes polypeptidiques lourdes identiques entrelacées ; la trypsine divise la tige en deux segments (la méromyosine légère et la méromyosine lourde). La tige se termine par une formation sphérique comportant deux lobes (ou double tête).



Alors sur le plan fonctionnel la molécule de myosine comporte trois parties :

- Un premier segment en forme de bâtonnet (méromyosine légère), assez long, auquel fait suite
- Un deuxième segment en forme de bâtonnet (méromyosine lourde), assez court et formant un angle avec le 1er segment, et enfin
- Une double tête globuleuse.

Les deux chaînes lourdes s'enroulent l'une autour de l'autre en hélice. Chacune de ces deux chaînes s'enroule sur elle-même pour former, chacune, une des deux têtes de la molécule de myosine

La molécule de myosine est composée de 6 chaînes polypeptidiques, 2 chaînes polypeptidiques lourdes, qui forment le corps de la molécule de myosine, et 4 chaînes polypeptidiques légères qui font les têtes de la molécule de myosine (deux chaînes légères par tête).

La molécule de myosine contient deux angles ou charnières, la première charnière entre le 1er et le 2eme segment de myosine et la deuxième charnière entre le 2eme segment et la double tête de la myosine. Ces deux charnières font que les têtes de myosines sont flexibles dans ces deux points ou angles.

Les têtes de myosine ont une fonction ATPasique (c.-à-d. celles contiennent des sites de liaison pour l'ATP et des enzymes ATPases). Elles sont les sites actifs ou ponts d'union où se lient les filaments d'actine lors de la contraction musculaire.

1.3.2. Filaments d'actine

Les filaments d'actine sont des filaments fins de 7-8 nm de diamètre et de 1 micron de long. L'axe central du filament d'actine est formé d'une double hélice en chapelet d'une protéine fibreuse, l'actine F. Chaque brin de la double hélice se compose de molécules polymérisées, globuleuses, l'actine G. Les molécules d'actine G portent des molécules d'ADP qui sont les sites actifs où vont interagir les ponts d'unions lors de la contraction musculaire. Le filament d'actine contient également 2 autres protéines :

- Deux brins de tropomyosine : cylindriques, entourant le centre de l'actine et la rigidifient. Au repos, ces deux brins de tropomyosine bloquent les sites actifs d'actine.
- La troponine : portée sur la tropomyosine, une molécule de troponine tous les 40 nm ; c'est un complexe de 3 polypeptides

2. Jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire désigne la structure par laquelle une terminaison nerveuse motrice prend contact avec la fibre musculaire qu'elle innerve. La jonction neuromusculaire est constituée de :

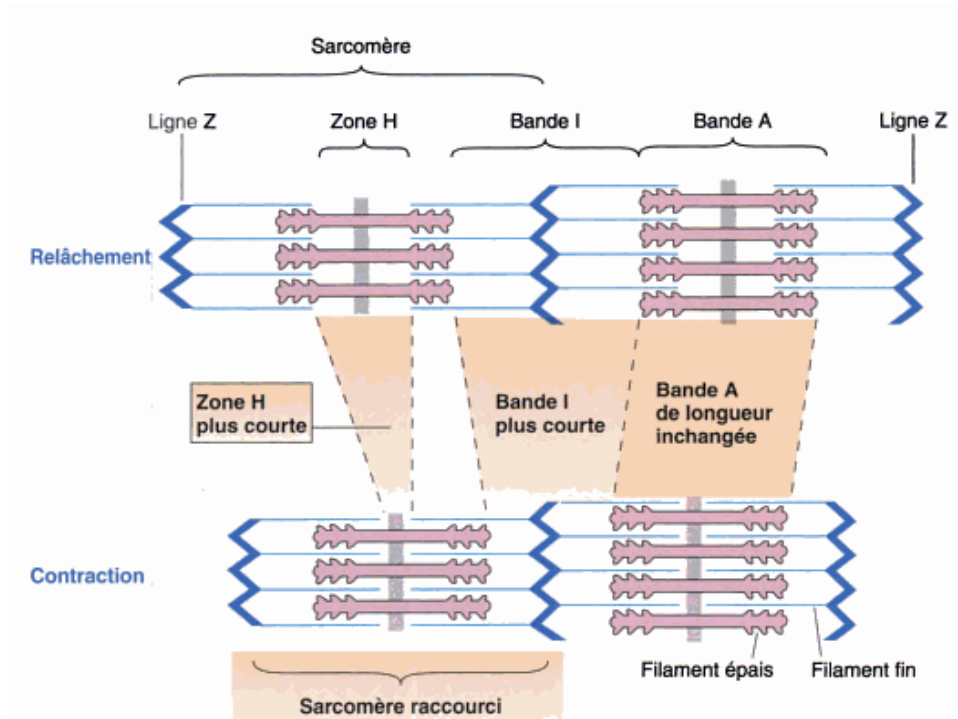
2.1. Un élément présynaptique : représente par les ramifications d'un axone d'un motoneurone alpha, ces ramifications forment à leurs extrémités de multiples boutons synaptiques ; qui représentent les éléments présynaptiques, qui se caractérisent par la présence de vésicules de stockage du neurotransmetteur et de nombreuses mitochondries

2.2. Un élément post-synaptique : représente forme par la membrane plasmique de la fibre musculaire, cette membrane invagine en de profondes gouttières synaptiques. Au sommet des gouttières se concentrent les récepteurs de l'acétylcholine. Par contre au niveau de la base des gouttières des on trouve beaucoup plus des canaux sodique voltages dépendants.

2.3. Une fente synaptique : l'élément présynaptique et l'élément post synaptique sont séparés par une fente synaptique. Au niveau de la fente synaptique on trouve l'acétylcholinestérase, enzyme qui hydrolyse l'acétylcholine.

3. Mécanisme moléculaire de la contraction musculaire

La contraction musculaire se fait par glissement des filaments d'actine entre les filaments de myosine, ce qui entraîne la disparition progressive de la bande I et H et la diminution de la distance entre les lignes Z.



4. Couplage excitation-contraction

L'activation de la jonction neuromusculaire par l'arrivée d'un PA à l'extrémité axonale d'un motoneurone, déclenche la libération d'acétylcholine (le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire) en regard de la plaque motrice de la fibre musculaire. La fixation d'acétylcholine aux récepteurs nicotiniques (qui sont des récepteurs ionotropiques) de la plaque motrice engendre un potentiel de plaque motrice (PPM) qui dans les conditions physiologiques atteint le seuil et déclenche un PA dans les deux directions de la fibre musculaire qui se propage par des courants locaux le long de la membrane de la fibre musculaire (sarcolemme) et ses invaginations (tubules transverses) ou système T (électriquement excitable) qui entourent les myofibrilles.

Au niveau des triades, le PA qui arrive au niveau des tubules transverses déclenche par un mécanisme non encore établi, la libération du Ca^{2+} par les citernes du réticulum sarcoplasmique.

Le couplage excitation contraction fait le lien entre le PA du sarcolemme et la libération du Ca^{2+} stocké dans les citernes du réticulum sarcoplasmique. La théorie la plus défendue est que l'arrivée du PA dans la membrane des tubules transverses ouvre des canaux calciques, ce qui engendre une entrée du Ca^{2+} du milieu extracellulaire vers le milieu-intracellulaire, et tellement que les tubules transverses sont très proches des citernes sarcoplasmiques au niveau des triades (les deux membranes sont distantes d'environ 15 nm), ce Ca^{2+} se lie à une protéine de la membrane de la citerne terminale qui est appelé récepteur à la ryanodine qui est un canal calcique ; cette liaison entre le Ca^{2+} et le récepteur à la ryanodine ouvre ce canal et on aura une sortie du calcium de la citerne sarcoplasmique vers le sarcoplasme en regard des myofibrilles.

L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire est crucial dans la contraction musculaire car c'est la présence du Ca^{2+} et sa fixation à la troponine C qui démasque les sites actifs où vont se lier les têtes de myosine.

5. Etapes de la contraction musculaire

La présence du complexe troponine-tropomyosine sur le filament d'actine inhibe la liaison entre filament d'actine et myosine lorsque le muscle est relâché (au repos). Au moment de la contraction musculaire l'effet inhibiteur de ce complexe est lui-même inhibé par les ions Ca^{2+} qui se lient à la troponine C, ce qui crée des liaisons entre les têtes des filaments de myosine et les filaments d'actine en présence d'ATP et de magnésium. Les têtes de myosine agissent de façon asynchrone tirant pas à pas le filament d'actine vers le centre du filament de myosine dans un cycle continu et alternatif. Le glissement du filament d'actine vers le centre du sarcomère repose sur les étapes suivantes :

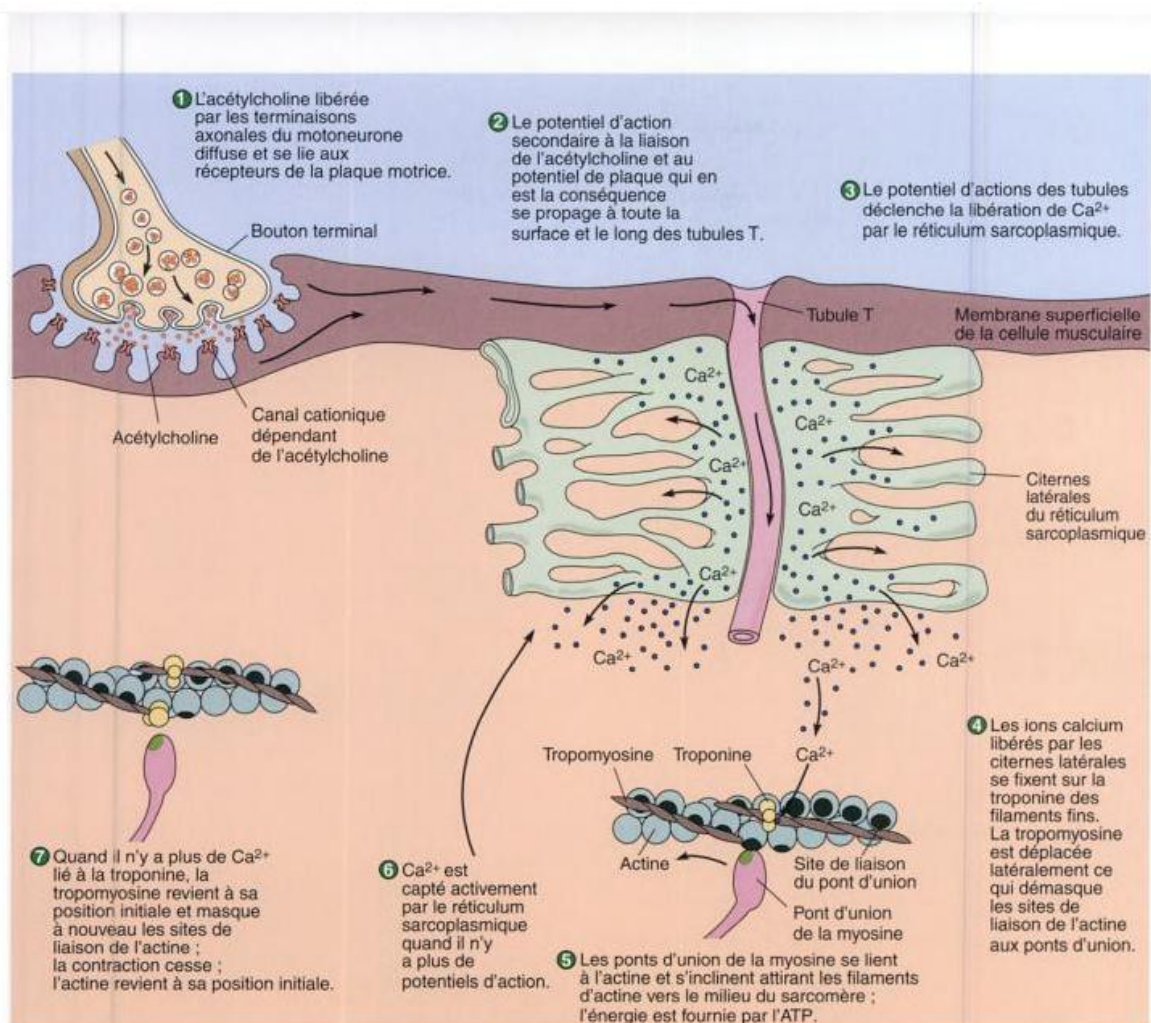
- Etape initiale : une molécule d'ATP se fixe sur la tête de molécule de myosine.
- 1ère étape : la tête de myosine hydrolyse la molécule d'ATP en ADP et P_i , les produits de cette réaction restent attachés à la tête de myosine
- 2ème étape : le calcium vient se fixer sur la troponine. Celle-ci subit un changement de la conformation spatiale qui entraîne un déplacement de la molécule adjacente de tropomyosine. Il en résulte un démasquage des sites de fixation des têtes de myosine sur les filaments d'actine (démasquage des sites actifs de l'actine G qui étaient couverts par le complexe troponine-

tropomyosine). La tête de myosine vient ensuite en contact avec la molécule d'actine, une molécule de phosphate Pi est alors libérée et la tête s'attache fermement à l'actine.

- 3ème étape : lorsque la tête de myosine est attachée à l'actine, elle s'incline vers le centre du sarcomère et pivote de 45° à 90° grâce à la présence de la double charnière et fait avancer le filament d'actine au centre du sarcomère ce qui entraîne le raccourcissement de ce dernier.

- 4ème étape : lorsque l'inclinaison se termine, la molécule d'ADP se détache et une autre molécule d'ATP se fixe.

La fixation d'une autre molécule d'ATP réduit l'affinité de la tête de myosine pour le filament d'actine ce qui entraîne son détachement ; et un nouveau cycle peut commencer.



Libération de calcium et couplage excitation-contraction. Le couplage entre la libération du neurotransmetteur, l'excitation électrique de la cellule musculaire et la contraction correspondent aux étapes allant de 1 à 5. Les étapes 6 et 7 ont trait au relâchement du muscle.

6. Energétique musculaire

La source d'énergie nécessaire à la contraction musculaire est l'ATP. Le stock musculaire d'ATP étant faible, il doit être constamment renouvelé et ce d'autant plus rapidement que la contraction est puissante, le nombre de molécules d'ATP consommées par unité de temps augmentant avec la force de contraction. Trois processus métaboliques concourent au renouvellement de l'ATP:

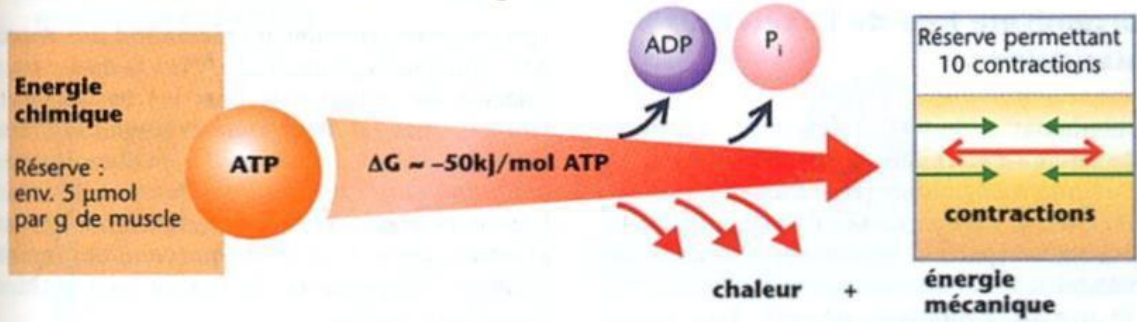
➤ **La voie anaérobie alactique:** L'hydrolyse de la créatine- phosphate (CP), molécule riche en énergie permet la régénération rapide de l'ATP. Toutefois, présente en quantité restreinte dans le muscle, la créatine-phosphate ne permet que des efforts de durée brèves (quelques secondes) Ce système est mis en jeu essentiellement lors d'efforts violents et brefs. Le facteur limitant est l'épuisement du stock de créatine phosphate.

➤ **La voie anaérobie lactique ou glycolyse anaérobie lactique:** La dégradation du glycogène musculaire ou du glucose sanguin aboutit à la formation d'acide pyruvique qui en l'absence d'oxygène est réduit en acide lactique. Ce système n'atteint son fonctionnement maximal que dans un délai de 25 à 30 secondes et la vitesse de renouvellement de l'ATP est deux fois moins rapide que celle de la voie de la créatine- phosphate. Les facteurs limitants sont l'accumulation d'acide lactique dans la cellule musculaire et la baisse du Ph intracellulaire.

➤ **La voie aérobie ou glycolyse aérobie:** Cette voie atteint son efficacité maximale lors des efforts dépassant 3 minutes. Elle nécessite la présence d'oxygène, indispensable aux réactions oxydatives liées à la chaîne respiratoire mitochondriale. Lors d'une contraction modérée, l'énergie provient exclusivement du métabolisme aérobie (oxydatif).Ce système peut fonctionner sur une durée prolongée en utilisant comme substrats le pyruvate issu de la glycolyse anaérobie et les acides gras libérés à partir des réserves stockées dans les adipocytes et dans le muscle lui-même sous forme de triglycérides. Dans cette voie,les substrats sont transformés en Acetyl –CoA qui, via le cycle de Krebs, aboutit à la formation d'ATP,de gaz carbonique et d'eau. L'apport d'oxygène est le facteur limitant de la voie aérobie, qui permet des exercices de très longue durée. La puissance maximale globale de cette voie dépend de l'apport en oxygène aux fibres musculaires et des capacités oxydatives des cellules elles mêmes.

Les principaux substrats énergétiques sont les glucides (glycogène) et les lipides (acides gras libres sanguins ou triglycérides musculaires)

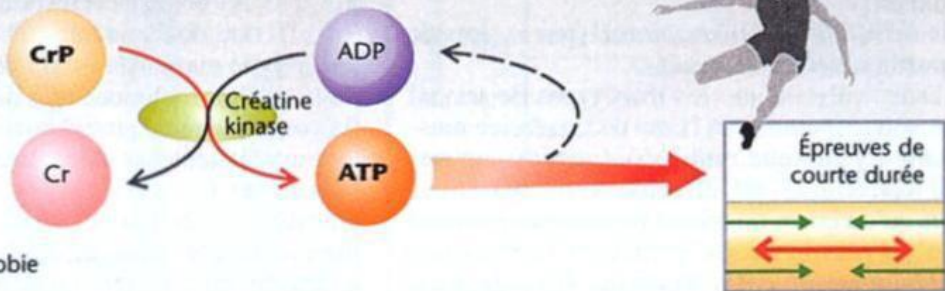
A. L'ATP comme source directe d'énergie



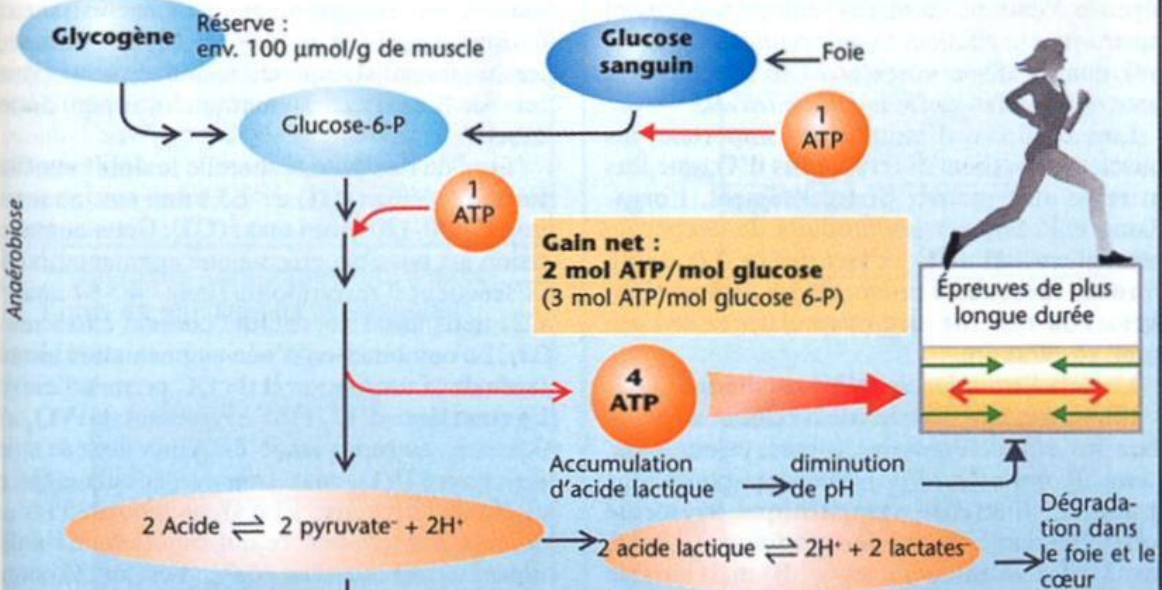
B. Régénération de l'ATP

1 Décomposition de la créatine phosphate

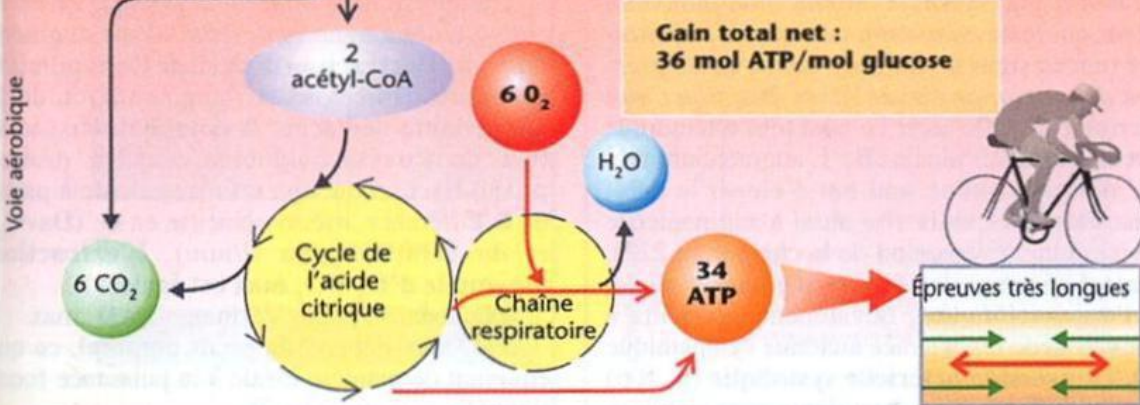
Réserve : env. 25 $\mu\text{mol/g}$ de muscle



2 Glycolyse anaérobie



3 Oxydation du glucose



7. Pathologies

Longtemps, le terme de myopathie a renvoyé à la myopathie décrite par Duchenne de Boulogne au milieu du XIX^{ème} siècle, touchant le jeune garçon, transmise par les femmes. Aujourd'hui plusieurs dizaines de maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques, histopathologiques, et la définition moléculaire de nombre d'entre elles est acquise. Plusieurs traités récents ont été consacrés à ces affections. Les principales affections musculaires sont regroupées selon leur physiopathologie connue ou présumée (voir tableau) :

1. Dystrophie musculaire caractérisée par une altération primaire des fibres musculaires et une disparition progressive de celles-ci,
2. Myopathies dites congénitales où le développement de la fibre musculaire au cours de la période fœtale est perturbé, conduisant à des altérations de la structure interne des fibres,
3. Myopathies dites métaboliques car secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses), de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales),
4. Affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire (syndromes myotoniques, paralysies périodiques),
5. Affections musculaires acquises, d'origine inflammatoire, toxique et iatrogène, endocrinienne,
6. Syndromes myasthéniques, dus à une perturbation de la transmission neuromusculaire.

CHAPITRE 2:

CELLULE MUSCULAIRE LISSE

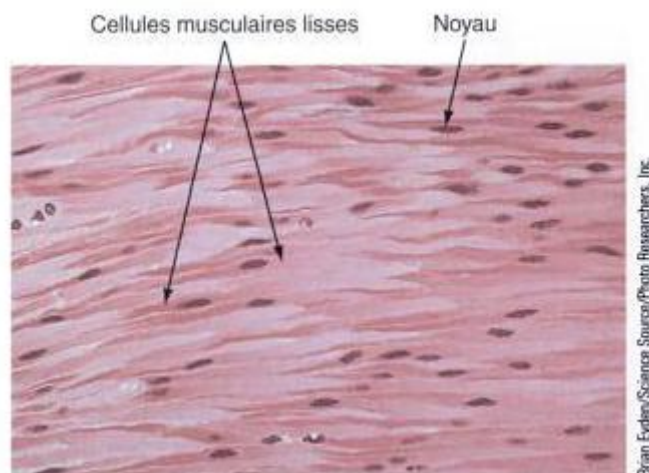
1. Organisation structurale de la cellule musculaire lisse

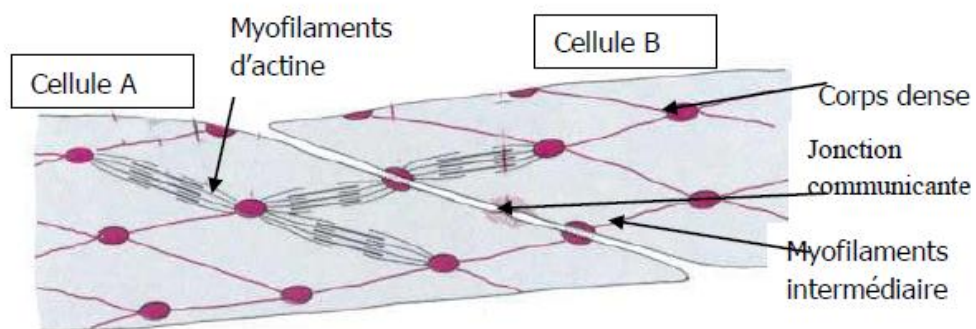
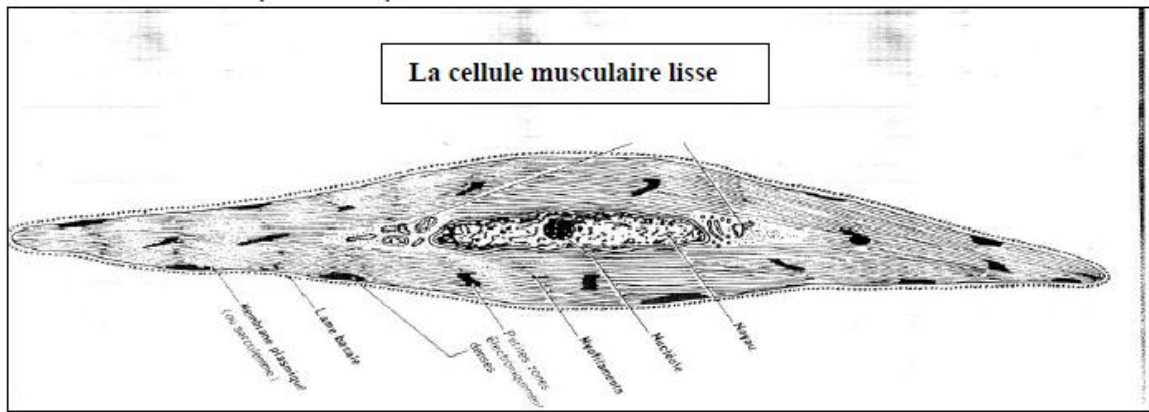
La cellule musculaire lisse est fusiforme avec un corps cellulaire renflé et deux extrémités effilées. Sa longueur varie de 15 μm (au niveau des petits vaisseaux sanguins) à 500 μm (au niveau de l'utérus). Le noyau allongé, central, renferme un à deux nucléoles. Le cytoplasme (le sarcoplasme) est homogène contient les organites groupés dans les deux cônes du noyau (centrioles, appareil de golgi, mitochondries réticulum sarcoplasmique granulaire, ribosome libres et des grains de glycogène. La partie restante est entièrement occupée par des trousseaux de myofilaments orientés parallèlement au grand axe de la cellule. La cellule est limitée par une membrane plasmique lisse appelée sarcolemme. Les muscles lisses sont des muscles blancs. Il n'existe pas de tubule T.

Le matériel protéique contractile (les myofilaments sont de deux types) :

- Les filaments fins d'actine : (50-80 \AA de diamètre) bien visible en microscope électronique. L'actine est 15 fois plus abondante que la myosine.
- Les filaments épais de myosine : (135-175 \AA de diamètre) et 1.5 μm de long.
- Il existe un troisième type les filaments **intermédiaires**, 100 \AA n'interviennent pas dans la contraction mais réalise une sorte de squelette pour la cellule, on les trouve au centre et la périphérie de la cellule

Les filaments d'actines sont maintenus en place par deux structures : les **ancrages** (en contact avec **la membrane plasmique**) et les **corps denses** (situés **dans le sarcoplasme** sur lesquels se fixent les filaments d'actine). Les corps denses sont similaire aux stries Z des muscles striés.





2. Organisation et distribution des cellules musculaires lisses (léiomyocytes) dans l'organisme

A. Les cellules musculaires sont isolées dans du tissu conjonctif

- Dans de la capsule ou le stroma de certains organes pleins tels que la prostate
- Dans le tissu sous cutané tels que le scrotum et le mamelon.
- Dans le chorion des villosités intestinales.
- Dans les capsules de certains organes comme la rate.

B. Le plus souvent elles sont groupées pour former des tuniques: tels que les vaisseaux sanguins, vaisseaux lymphatiques, tube digestif, voies aériennes, urinaires et génitales.

C. Soit groupées pour former un véritable petit muscle tel que le muscle arrecteur du poil.

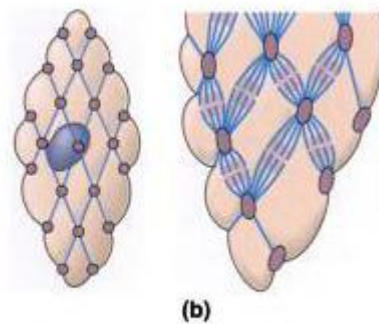
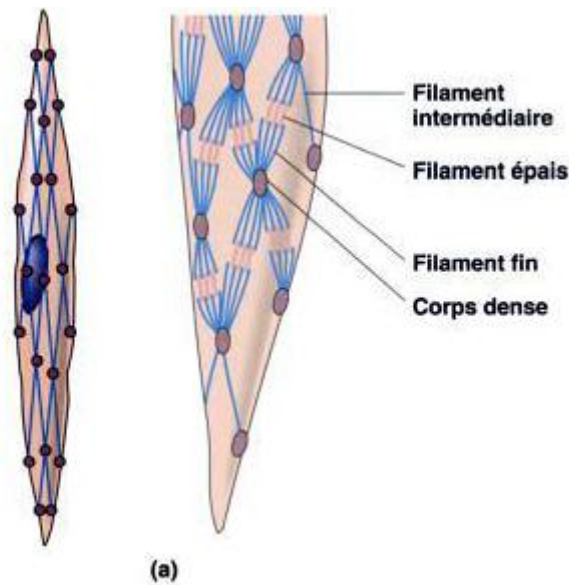
D. Soit pour former la plus grosse partie de la paroi d'un organe creux : l'utérus constituant le myomètre.

Cas particulier : il existe d'autres cellules contractiles diffuses dans divers tissus :

- **Péricytes** : entourent les capillaires et contrôlent le diamètre luminal et gèrent le débit vasculaire.
- **Myofibroblastes** : jouent un rôle important dans la plasticité et la migration cellulaire dans le tissu conjonctif.
- **Les cellules myoépithéliales** : elles participent au contrôle mécanique et facilite l'évacuation de la sécrétion glandulaire (exp : glande mammaire, glande salivaire).

3. Appareil contractile

Il n'y a pas de myofibrilles ni de disques Z. Les filaments fins et épais sont à peu près organisés transversalement et reliés par les corps denses (équivalents des disques Z) où s'attachent les filaments fins et le réseau des filaments intermédiaires (desmine, vimentine). La composition des filaments est semblable à celle du muscle sauf en ce qui concerne l'absence de troponine et nébuline et la présence de caldesmone et calponine. Il y a 2 fois plus d'actine et tropomyosine que dans le muscle et 1/4 de la myosine → alignements de 3-5 filaments épais entourés de nombreux filaments fins. L'appareil contractile de cellules contiguës est couplé par les zones denses.



Disposition des filaments épais et fins dans une cellule musculaire lisse contractée et relâchée. a) Cellule musculaire lisse relâchée. b) Cellule musculaire lisse contractée.

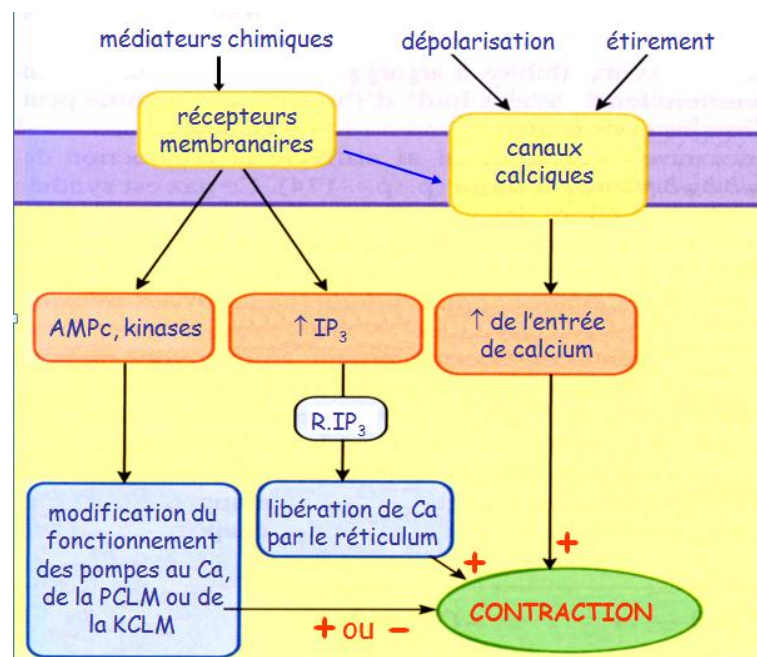
4. Contraction de la cellule musculaire lisse

Quand la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique est supérieure à $1 \mu\text{M}$, la cellule se contracte. A contrario, quand la concentration intracellulaire est inférieure à cette valeur, la cellule est plutôt dans un état relâché. Il faut donc une hausse de Ca^{2+} cytoplasmique pour que la cellule se contracte. Cependant, la force de contraction est aussi sous la dépendance d'un phénomène dit de sensibilisation. Cette sensibilisation va provoquer une contraction à un plus faible taux de Ca^{2+} intracellulaire.

4.1 Mécanisme de l'élévation du Ca^{2+} intracellulaire

Le Ca^{2+} d'origine extracellulaire et/ou sarcoplasmique peuvent être utilisés par la CMLV pour augmenter la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} et ainsi provoquer la contraction de la cellule. Ces deux sources de Ca^{2+} ont un rôle différent dans le processus de la contraction

musculaire et sont dépendantes du mode d'initiation de la contraction. L'augmentation de Ca^{2+} peut être due à une modification du potentiel de membrane (initiation électromécanique) qui va provoquer l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants et permettre l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire. La hausse de Ca^{2+} peut également résulter de la liaison d'un agoniste à un récepteur spécifique (initiation pharmacomécanique), ce qui augmente le taux de Ca^{2+} par la libération du calcium des réservoirs intracellulaires. Ces deux systèmes sont dépendants et agissent en synergie. Dans tous les cas, cette hausse de Ca^{2+} intracellulaire est très brève, le calcium étant rapidement cytotoxique, par activation des protéases dépendantes du Ca^{2+} (calpaïne) ou encore des phospholipases ou des endonucléases.



4.1.1 Couplage électromécanique : modification du potentiel de membrane

4.1.1.1 Potentiel de membrane

En fonction des territoires vasculaires, le potentiel de membrane des cellules musculaires lisses varie entre -45 et -70 mV. Deux types de canaux ioniques interviennent dans la modulation du potentiel de membrane dans les CMLV : des canaux K^+ et des canaux Cl^- , tous deux dépendant du Ca^{2+} . Dans le cas d'une augmentation de la concentration en Ca^{2+} , ces canaux sont activés. Le canal chlore dépendant du Ca^{2+} va provoquer une sortie de Cl^- , et donc une dépolarisation de la membrane plasmique. Au contraire, l'activation par le Ca^{2+} des canaux potassiques dépendants du Ca^{2+} provoque une sortie de K^+ et donc une hyperpolarisation et par voie de conséquence une diminution du tonus vasculaire.

4.1.1.2 Canaux calciques dépendants du voltage

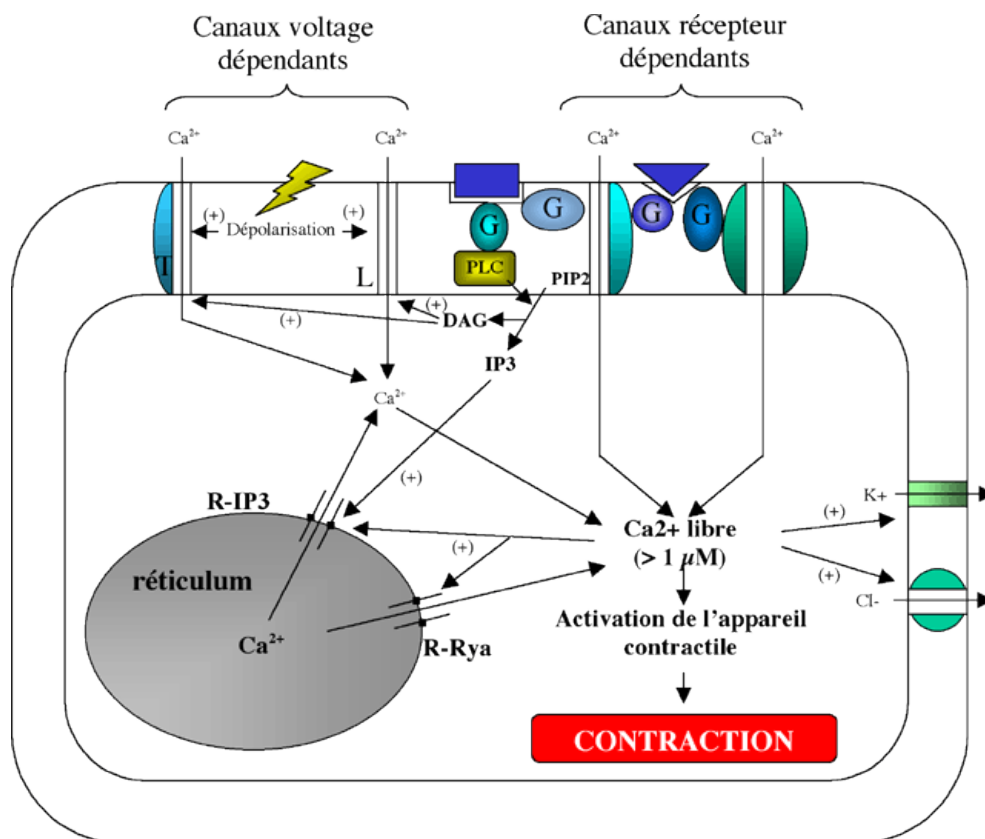
La modification du potentiel de membrane de 3 mV augmente (dépolariation) ou diminue (hyperpolarisation) de deux fois l'entrée de Ca^{2+} par les canaux calciques voltage dépendants.

4.1.2 Couplage pharmacomécanique

Dans le cas d'un couplage pharmacologique, la hausse de Ca^{2+} intracellulaire n'est pas due à une dépolariation de la membrane. Il faut noter cependant que la modification du potentiel de membrane peut apparaître secondairement. Différents mécanismes ont été proposés pour ce couplage pharmacomécanique : le plus important est l'activation de la cascade des phosphatidyl-inositols qui provoque l'augmentation de l'IP₃. Un autre, plus controversé, serait une stimulation de l'influx de Ca^{2+} sans dépolariation, par augmentation de la probabilité d'ouverture des canaux de type L, ou encore par activation d'un récepteur canal calcique par liaison de son ligand.

4.1.2.1 Voie PLC/IP₃

La majorité des vasoconstricteurs provoquent une contraction des CMLV via leur liaison à un récepteur couplé à la PLC β . La liaison de ce type de ligand provoque dans un premier temps la libération de Ca^{2+} des compartiments intracellulaires, puis un flux transmembranaire de Ca^{2+} , mais cela peut varier selon les récepteurs ou les vaisseaux.

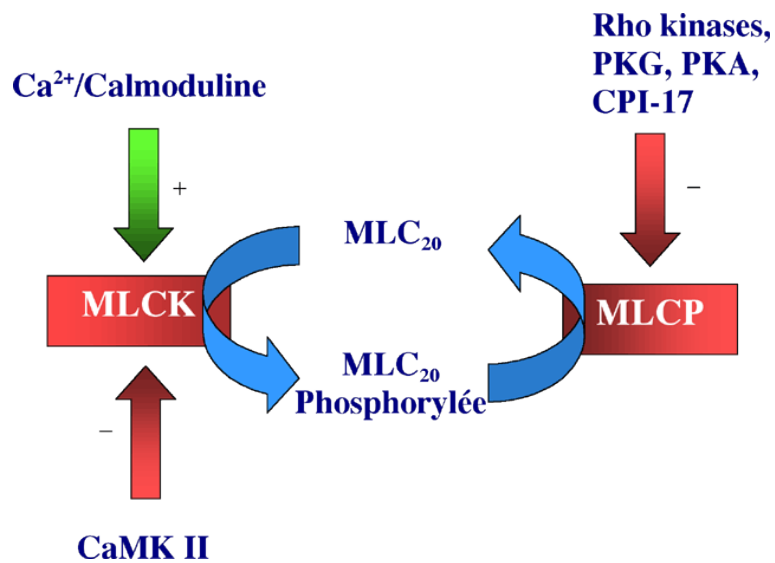


Mécanisme de la contraction des CMLV

La PLC β est une enzyme dont il existe en fait plusieurs isoformes. La PLC va former, à partir du phosphatidylinositol bisphosphate (PIP₂) de la bicouche phospholipidique de la membrane, de l'inositol trisphosphate (IP₃) et du Diacylglycerol (DAG). L'IP₃ libéré va ensuite venir se fixer sur des canaux calciques récepteurs à l'IP₃ (R-IP₃) ce qui va ouvrir le canal et ainsi libérer du calcium selon son gradient de concentration. Ce mécanisme n'est pas spécifique à la CML, mais est très ubiquitaire. Ensuite un mécanisme de libération de calcium induit par le calcium ou " calcium induced calcium release " (CICR) va se mettre en place et provoquer une sortie massive de calcium de ces réservoirs intracellulaires. Des canaux calciques sensibles au calcium sont activés par le calcium libéré via les récepteurs canaux sensibles à l'IP₃ et vont déclencher une rapide sortie du calcium du réticulum. Ce mécanisme a d'abord été mis en évidence dans le muscle squelettique puis dans le cœur et enfin dans les CML. Cette libération de Ca²⁺ induite par le Ca²⁺ fait suite à une activation des R-IP₃ et surtout des récepteurs canaux de la ryanodine. Le récepteur canal à la ryanodine (RyR) a été cloné à partir de CMLV.

4.2. Mécanisme moléculaire de la contraction de la CML

Le Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire va ensuite se complexer avec différentes molécules dont la calmoduline, et former ainsi des complexes Ca^{2+} /calmoduline (une molécule de calmoduline pour quatre ions calciques). La calmoduline est une protéine ubiquitaire et multifonctionnelle, 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).



CHAPITRE 3:

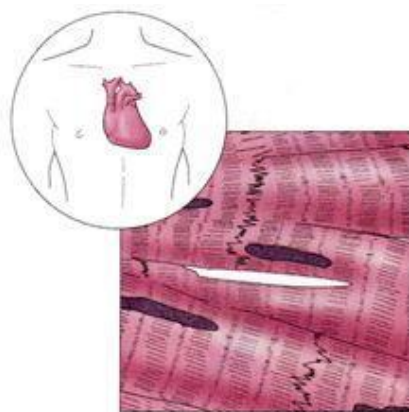
CELLULE MUSCULAIRE CARDIAQUE

1. Organisation structurale de la cellule musculaire cardiaque

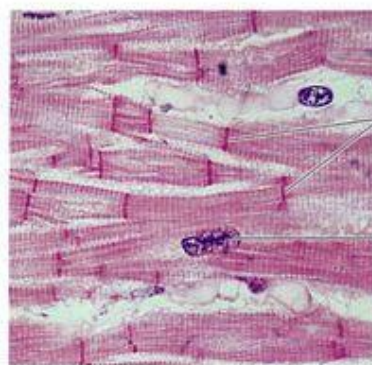
Comme les cellules musculaires striées, les cellules du muscle cardiaque (ou cellules myocardiques) possèdent des myofilaments d'actine et de myosine mais elles diffèrent des précédentes par différents points : les cellules musculaires cardiaques sont mononucléées ; elles sont beaucoup plus courtes et forment des fibres par la mise bout à bout de plusieurs cellules liées par des systèmes de jonction ; les cellules satellites n'existent pas et de ce fait, la régénérescence des cellules lésées est impossible.

Les cellules myocardiques sont allongées s'associent les unes aux autres pour former des travées anastomosées séparées les unes des autres par du tissu conjonctif très vascularisé. Sur ces travées, on retrouve une striation identique à celle du muscle strié liée à la présence des myofibrilles d'actine et de myosine. Il existe également des densifications transversales : les traits scalariformes d'Eberth qui correspondent aux systèmes de jonction liant les extrémités des cellules entre elles. La cellule musculaire cardiaque mesure 15 à 20 μm de diamètre et environ 100 μm de longueur. Elle possède un noyau central et est entourée d'un sarcolemme.

La majeure partie du sarcoplasme est occupée par les myofibrilles semblables à celles de la cellule musculaire striée. Entre les myofibrilles, se trouvent des mitochondries de petite taille et très nombreuses. Sur la partie longitudinale du trait scalariforme, se trouvent des jonctions communicantes ou nexus qui facilitent le passage de l'excitation membranaire.



(b) Schéma : Tissu musculaire cardiaque



Photomicrographie : Muscle cardiaque (800x)

Le sarcolemme s'invagine pour donner naissance à des tubules T beaucoup plus larges que dans la cellule striée et situés en regard des stries Z. Ils sont reliés entre eux par des tubes longitudinaux et s'associent aux tubules du réticulum sarcoplasmique, qui ne possèdent pas de citernes terminales. Il se forme ainsi des diades.

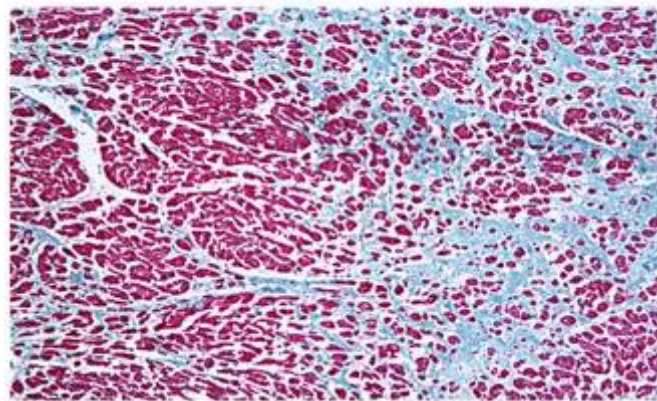
2. Variétés de cardiomyocytes

Les caractéristiques décrites ci-dessus concernent les cardiomyocytes dits contractiles ou de travail, c'est-à-dire la grande majorité des des cardiomyocytes. Toutefois, deux autres catégories de cardiomyocytes sont à distinguer : les cellules cardionectrices et les cellules myoendocrines.

2.1. Cellules cardionectrices

Elles sont des cardiomyocytes pauvres en myofibrilles et spécialisés dans l'initiation et la conduction de la contraction musculaire. Les cellules cardionectrices dites nodales se regroupent au sein d'enchevêtrements de fibroblastes et forment, entre autres, le noeud sino-auriculaire, le "pace-maker" de l'excitation cardiaque. D'autres cellules cardionectrices assurent non pas une fonction d'initiation mais de transmission de l'excitation. Ces cellules forment alors des faisceaux circulant dans la paroi myocardique. C'est le cas du faisceau de His.

noeud sino-auriculaire



2.2. Les cellules myoendocrines

Ce sont des cardiomyocytes pauvres en myofibrilles et qui exercent des fonctions endocrines. Elles renferment de nombreuses vésicules de sécrétion qui contiennent le facteur auriculaire natriurétique (FAN). Le FAN intervient dans la régulation du volume plasmatique en induisant l'augmentation de la diurèse et en particulier de la natriurèse. La synthèse de FAN est stimulée par la distension mécanique rapide des cellules myoendocrines.

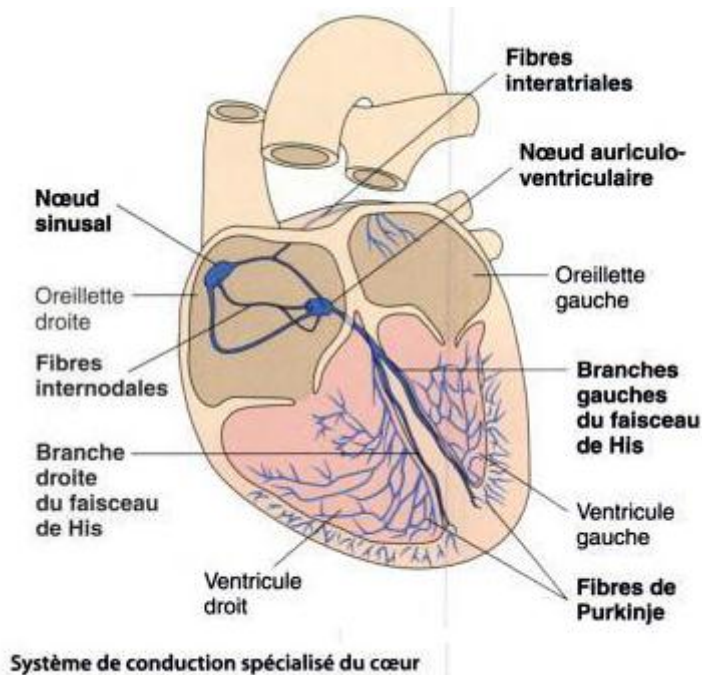
3. Tissu nodal

Le tissu nodal qui produit des impulsions électriques entraînant une contraction myocardique. La majorité des cellules du tissu nodal peuvent générer l'automatisme cardiaque mais les plus rapides imposent leur rythme aux autres.

Le tissu nodal comporte un premier amas cellulaire situé dans la paroi atriale droite à proximité de l'abouchement de la veine cave supérieure : le nœud sinusal de Keith et Flack (également appelé sino-atrial). Il génère spontanément des potentiels d'action, à une fréquence modulée en permanence en fonction des besoins de l'organisme, provoquant une dépolarisation qui se propage de myocyte en myocyte dans les parois auriculaires droite et gauche entraînant ainsi la contraction atriale avant de buter sur l'anneau auriculo-ventriculaire non conducteur. La fréquence de dépolarisation du nœud sinusal (entre 60 et 100 bpm) s'impose à l'ensemble du tissu nodal.

La stimulation est relayée par un deuxième amas de myocytes automatiques : le nœud atrio-ventriculaire d'Aschoff et Tawara, doué lui aussi d'automatisme et qui présente une fréquence de déclenchement spontanée des potentiels d'action plus basse, de sorte que la dépolarisation provenant du nœud sinusal l'atteint avant l'apparition de son potentiel d'action spontané.

A partir du nœud atrio-ventriculaire, un réseau de myocytes automatiques assure la conduction rapide de la dépolarisation à l'ensemble du myocarde ventriculaire, par le faisceau de His : tronc, branches droite et gauche (elle-même subdivisée en hémibranches antérieure et postérieure gauches) puis les fibres de Purkinje. Le septum interventriculaire est dépolarisé de la gauche vers la droite puis les ventricules de l'endocarde vers le myocarde. La contraction des ventricules se produit quelques fractions de seconde après celle des oreillettes, compte tenu du temps de propagation de l'onde de dépolarisation.



En pathologie, l'origine de l'automatisme peut ne pas être sinusal :

4. soit lorsqu'il existe un foyer de cellules générant une impulsion à une fréquence plus rapide que celle du nœud sinusal et donc inhibant celui-ci (tachycardie anormale).

- soit lorsque le nœud sinusal est déficient ou alors lorsque la conduction est défaillante entraînant des risques d'arrêt transitoire (syncope) ou permanents (mort subite) de l'activité cardiaque. Dans ce cas un autre groupe cellulaire du tissu nodal, constituant des *pacemakers* de réserve et prend le relais pour générer l'automatisme cardiaque. Les pacemakers de relais sont localisés dans la jonction auriculo-ventriculaire (pacemaker jonctionnel) et le myocarde ventriculaire (pacemaker ventriculaire). Plus le pacemaker prenant le relais est bas et plus la fréquence cardiaque d'échappement est basse. Ainsi le pacemaker jonctionnel stimule à une fréquence cardiaque de 40 à 60 bpm et le pacemaker ventriculaire à une fréquence cardiaque variant entre 15 et 30 bpm

Inversement il peut exister des voies de conduction supplémentaires entre les oreillettes et les ventricules pouvant exposer le patient à des troubles rythmiques potentiellement graves.

4. Electrophysiologie cardiaque

4.1. Potentiel de repos - Potentiel d'action

Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane traversée par des canaux qui, lorsqu'ils sont ouverts, laissent passer des ions, et génèrent un courant.

4.1.1 Potentiel de repos

Les cellules au repos sont polarisées : - à l'intérieur, + à l'extérieur, en raison des différences de concentration en ions de part et d'autre de la membrane: -Na et Ca à l'extérieur
- K à l'intérieur

4.1.2. Potentiel d'action

Lorsqu'elles sont excitées par un stimulus, les cellules myocardiques répondent par un potentiel d'action, variation du potentiel membranaire en fonction du temps

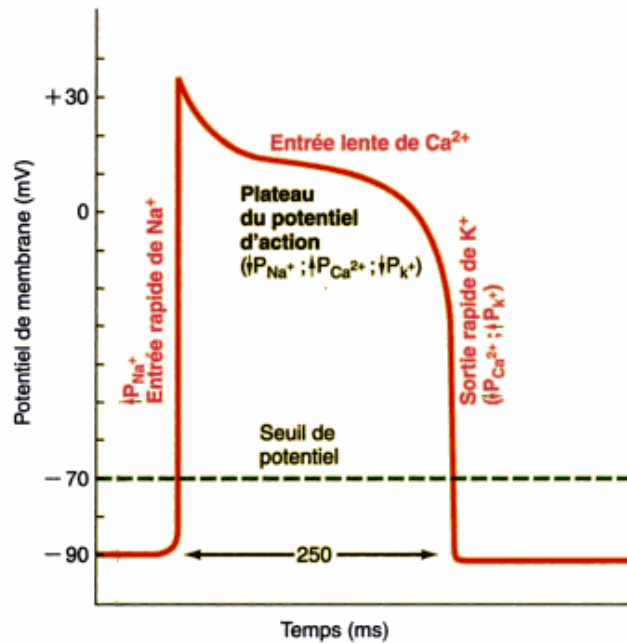
- Les fibres myocardiques à réponse rapide (oreillettes, ventricules, système de His-Purkinje) montrent un potentiel d'action de type sodique en 5 phases :

- phase zéro de dépolarisation rapide liée à une entrée rapide et massive de Na^+ dans la cellule, suivie d'une entrée plus lente d'un courant calcico-sodique; ces mouvements ioniques sont passifs
- phase 1 de repolarisation initiale liée à l'inactivation du courant sodique rapide,
- phase 2 de plateau liée à un courant entrant lent calcico-sodique,
- phase 3 de repolarisation terminale liée à un courant sortant de K^+ ,
- phase 4 de diastole : la pompe à sodium rétablit les concentrations initiales de Na et K de part et d'autre de la membrane (dépolarisation diastolique lente pour le tissu nodal)

- Les fibres à réponse lente (noeud sinusal, noeud auriculo-ventriculaire) ont une polarisation membranaire plus faible, et la phase zéro du potentiel d'action dépend d'un courant entrant lent calcique ; le potentiel d'action est de type calcique, de plus faible amplitude, de montée lente, n'a pas de phase 1 et peu ou pas de phase 2.

Pour que soient possibles entrée passive de Na et Ca, et sortie passive de K, il faut qu'interviennent en sens inverse des mécanismes restaurant les concentrations ioniques normales, intra et extracellulaires

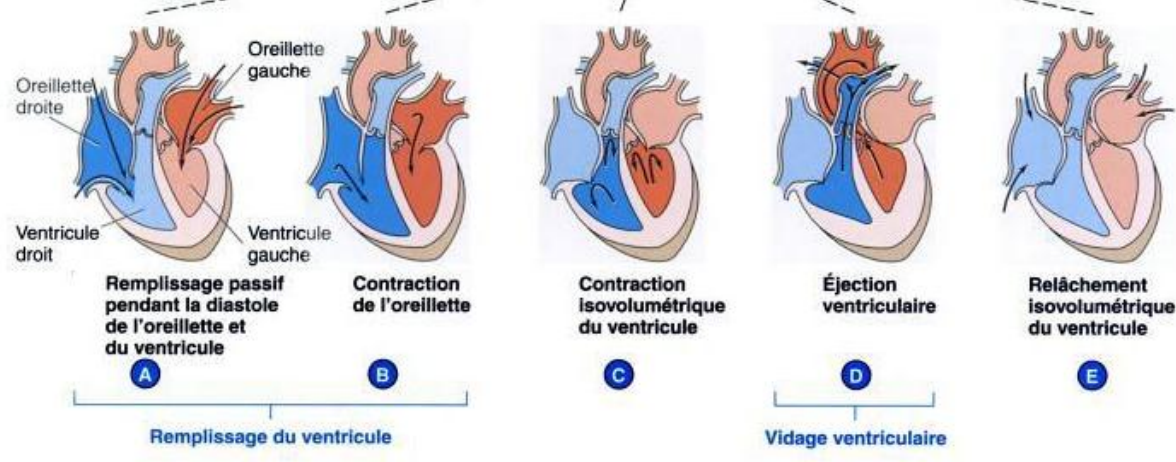
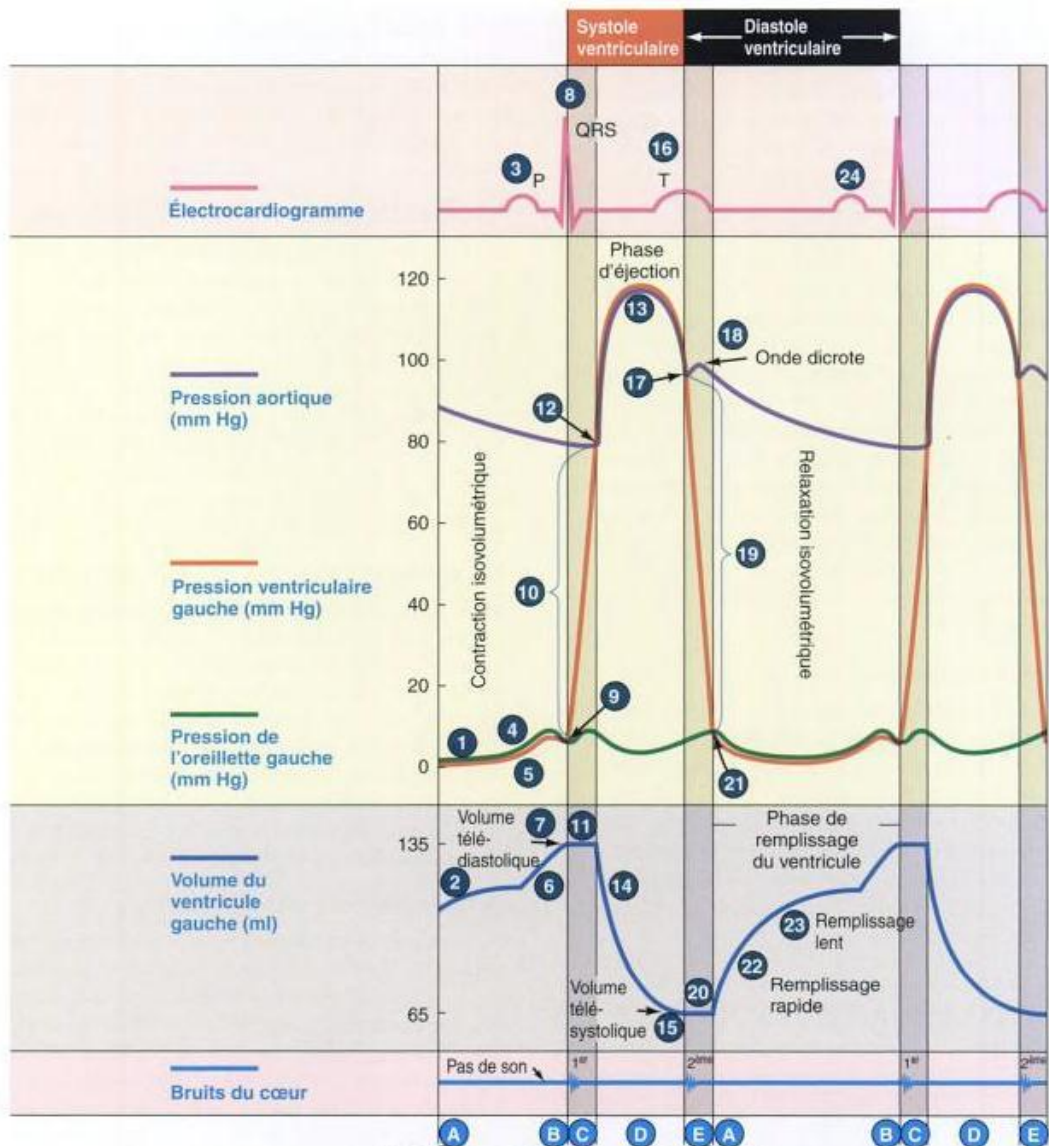
- pompe Na- K : récupération de K et extrusion de Na - échange Na - Ca



Potentiel d'action d'une cellule musculaire contractile des ventricules
 Le potentiel d'action des cellules contractiles est très différent de celui d'une cellule « pacemaker »

4.2. Enregistrement de l'activité électrique du cœur

- L'onde P représente la dépolarisation auriculaire, monophasique dans la majorité des cas, elle va permettre la contraction des oreillettes.
- L'espace PR, du début de l'onde P au début du complexe QRS (en fait au pied de l'onde R) représente la conduction auriculo-ventriculaire.
- Le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire qui va permettre la contraction des ventricules. Il a des morphologies différentes selon la dérivation où on le lit.
- Le segment ST, se raccroche au complexe QRS au point nommé J. Ce segment est posé sur la ligne isoélectrique. Le raccordement à l'onde T qui suit, est progressif.
- L'onde T représente la repolarisation des ventricules. Elle est normalement asymétrique avec une première pente lente, un sommet arrondi et une deuxième pente rapide. Selon la dérivation l'onde T est positive ou négative.
- L'espace QT se mesure du début du QRS à la fin de l'onde T. Il exprime le temps global des phénomènes électriques ventriculaires.



4.3. Influences du système nerveux végétatif

4.3.1. Stimulation sympathique, ou drogues bêta adrénergiques

- Augmentation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée, accélération de la fréquence, ++ le nœud sinusal

- Accélération de la conduction

4.3.2. Drogues bêta bloquantes : ralentissement de fréquence et de conduction A-V

4.3.3. Stimulation para sympathique, ou drogues vagomimétiques :

- diminution de la fréquence sinusale

- ralentissement de la conduction dans le nœud A-V

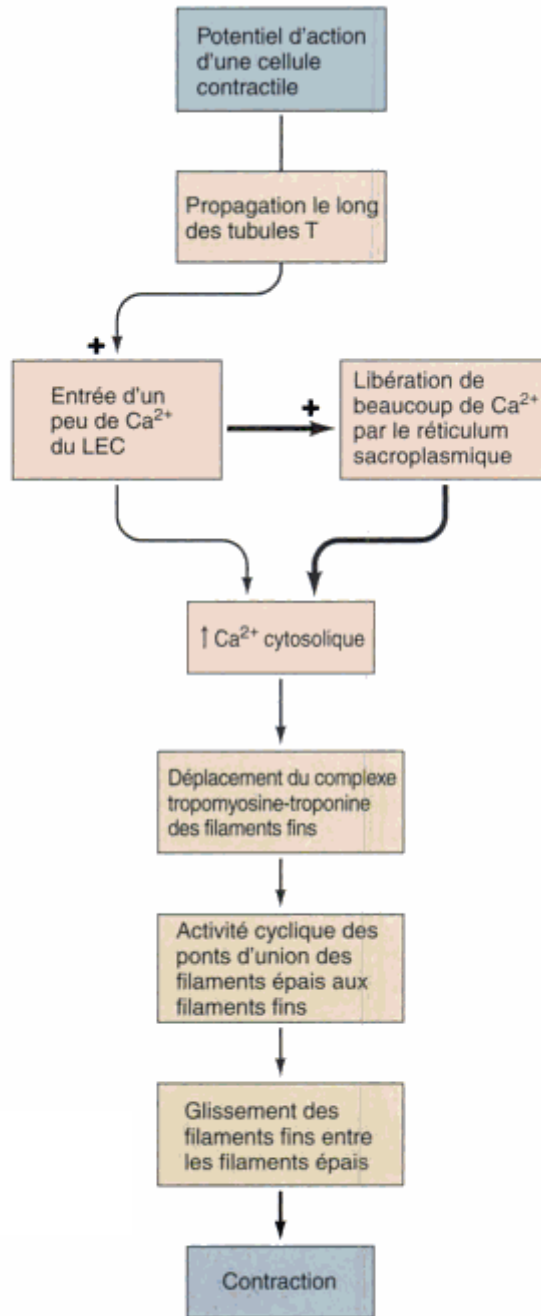
4.3.4. Atropine : effet opposé

5. Contraction musculaire

La contraction du muscle cardiaque est contrôlée par la concentration en ions Ca^{++} d'une façon identique à celle de la cellule musculaire striée mais :

- Le système T est formé d'invaginations plus volumineuses
- Le réticulum sarcoplasmique est moins régulier et moins bien organisé
- Les diades sont en regard des stries Z et non pas en regard de la jonction A-I
- La propagation de l'onde de contraction dans l'ensemble du myocarde est assurée par les jonctions de type nexus des traits scalariformes.

L'activité contractile permanente nécessite un besoin énorme d'énergie et donc une vascularisation importante. Celle-ci est apportée par les artères coronaires droite et gauche : A gauche, l'artère coronaire se divise en deux branches principales qui irriguent la face antérieure du cœur. L'artère coronaire droite irrigue la face postérieure.



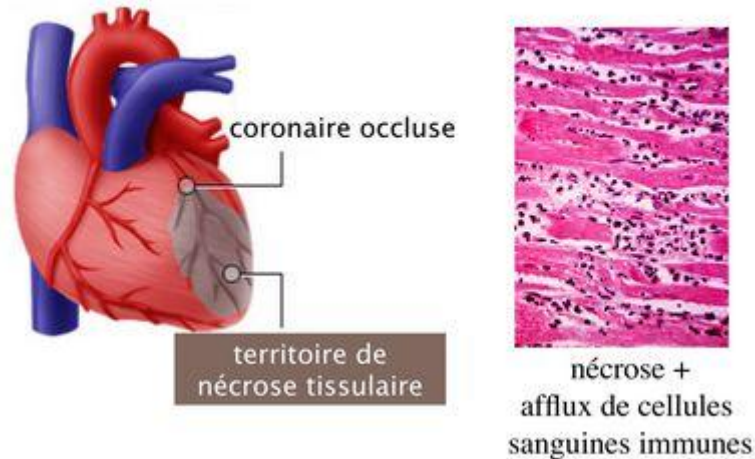
Couplage excitation-contraction des cellules contractiles du cœur

6. Pathologie du muscle myocardique

6.1. l'infarctus du myocarde : lié à l'obstruction d'une ou plusieurs des artères nourricières du tissu myocardique : les artères coronaires. Elle se manifeste par une nécrose plus ou moins localisée du myocarde avec infiltration secondaire de cellules immunes dérivant du sang (essentiellement des macrophages). Le diagnostic biologique s'appuie sur le dosage sanguin de la **créatine phospho-kinase** (CPK) et de son isoforme spécifiquement cardiaque, la **CPK-MB**.

On peut également observer une augmentation précoce du taux sérique de **myosine** et de **troponine**.

Infarctus du myocarde



6.2. les troubles de la conduction : les troubles de la conduction sont essentiellement secondaires à une atteinte des cellules cardionectrices au niveau du nœud sinusal ou du faisceau de HIS. On parle respectivement de **bloc sinusal** et de **bloc auriculo-ventriculaire**. Les troubles de conduction induisent généralement la survenue d'épisodes de bradycardie voire d'arrêt cardiaque transitoire responsable d'une perte de connaissance.

6.3. les cardiomyopathies génétiques : Les troubles de conduction induisent généralement la survenue d'épisodes de bradycardie voire d'arrêt cardiaque transitoire responsable d'une perte de connaissance. il s'agit le plus souvent de **cardiomyopathies hypertrophiques** caractérisées par une épaissement de la paroi ventriculaire gauche. Elles constituent l'une des principales causes de mort subite du sujet jeune et la première cause de décès chez les athlètes de moins de 35 ans. Les gènes en cause sont le gène de la myosine dans son isoforme myocardique et le gène de la troponine.