

جامعة باجي مختار – عنابة

Université Badji Mokhtar Annaba

كلية العلوم

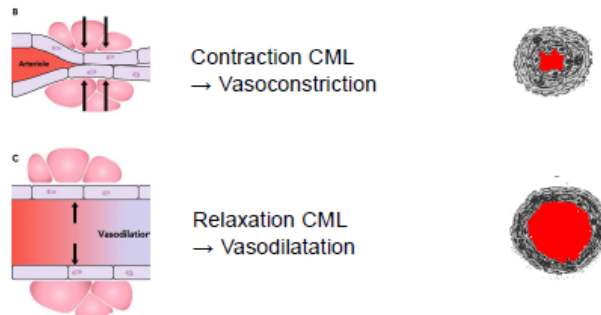
Faculté des sciences

قسم البيولوجيا

Département de biologie

Régulation des **G**randes **f**onctions

Les Vaisseaux Sanguins & Régulation de la Pression Artérielle



Master I : ECOPHYSIOLOGIE ANIMALE

Pr. Kamel KHELILI

Partie I. LES VAISSEAUX SANGUINS

- 1/ Introduction
- 2/ Structure des vaisseaux sanguins
- 3/ L'épaisseur et la composition des parois varient selon le type de vaisseau
- 4/ Les capillaires, lieu d'échange entre sang et liquide extracellulaire

Partie II. LA VASOMOTRICITE DES ARTERIOLES

I. Localisation, structure et fonction des CMLV

- 1) Structure d'un vaisseau sanguin
- 2) Ultrastructure de la CMLV
- 3) Rôle de la CMLV dans le système vasculaire

II. Mécanisme de la relaxation/contraction de la CMLV

- 1) Homéostasie du calcium intracellulaire : état basal
- 2) Contraction de la CMLV
- 3) Relaxation de la CMLV

III. C- Régulation de la contraction/relaxation de la CML

- 1) Contrôle par le système nerveux autonome
- 2 Contrôle hormonal

Partie III. REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

- 1/ Introduction
- 2/ Mécanismes Nerveux (Régulation A Court Terme)
- 3/ Mécanismes Rénaux (régulation a moyen et long terme)

Partie I. LA CIRCULATION DANS LES VAISSEAUX

LES VAISSEAUX SANGUINS

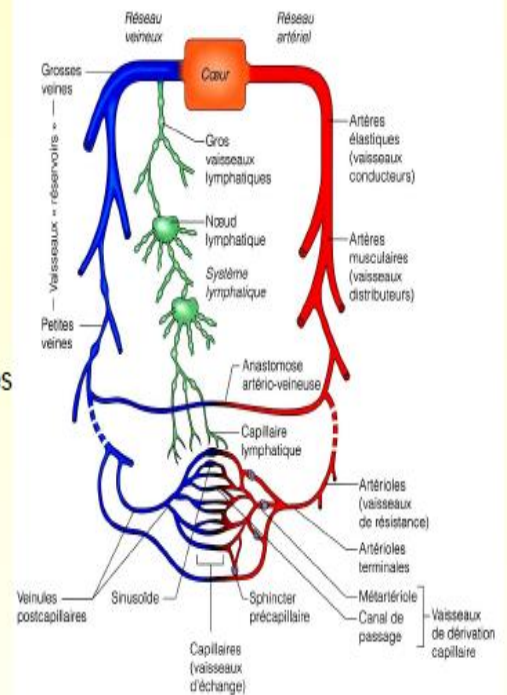
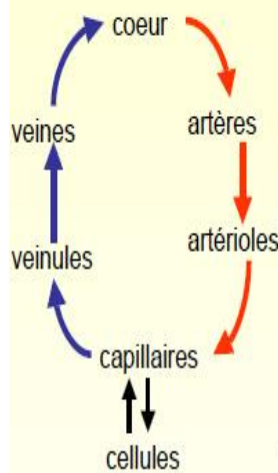
1/ Introduction

Les vaisseaux sanguins ont pour fonction d'acheminer le sang propulsé par la pompe cardiaque à l'ensemble des cellules de l'organisme. Le sang est mis en mouvement dans les vaisseaux par les contractions ventriculaires du cœur. Le sang est canalisé dans un système de vaisseaux de plusieurs km.

Le système vasculaire peut être divisé en 3 catégories :

- les **artères** transportant le sang provenant des **ventricules** de cœur
- les **veines** ramenant le sang en direction des oreillettes du cœur
- les **capillaires** sanguins placés entre artères et veines et dont la fonction est de permettre les échanges entre plasma et liquide interstitiel.

Les vaisseaux sanguins forment un circuit fermé (100,000 km de long!)



2/ Structure des vaisseaux sanguins

RESUME

I. STRUCTURE ET FONCTION

- Le **sang** est transporté dans l'organisme par un réseau de **vaisseaux sanguins** :
- les **artères (haute pression)** envoient le sang **hors du cœur**,
- les **veines (basse pression)** ramènent le sang **dans le cœur**.
- Les **artères** se ramifient en vaisseaux de plus en plus petits pour donner les **artérioles**.
- Les **veinules**, puis les **veines**, convergent et fusionnent pour former les vaisseaux de plus en plus gros qui amènent le sang vers le cœur.
- Les **capillaires sanguins** (= reliés directement à la fois aux artérioles et aux veinules) permettent les échanges entre le sang et le liquide interstitiel dans lequel baignent les cellules ⇒ apport de nutriments aux cellules, ⇒ prise en charge des déchets issus du métabolisme cellulaire.

II. STRUCTURE DES PAROIS VASCULAIRES

Les parois des artères et des veines sont composées de 3 couches :

❖ **INTIMA (TUNIQUE INTERNE)** : C'est un épithélium simple (= tapisse la lumière des vaisseaux) appelé **endothélium**. L'endothélium est en continuité avec l'endocarde. Les vaisseaux de diamètre supérieur à 1 mm présentent une couche sous-endothéliale constituée de tissu conjonctif lâche.

❖ **MEDIA (TUNIQUE MOYENNE)** : Elle est constituée de **cellules musculaires lisses**, de **feuillets d'élastine**. Le muscle lisse vasculaire est sous le contrôle des **neurofibres vasomotrices du SNA sympathique**; selon les besoins de l'organisme, elles provoquent : soit, la vasoconstriction ; soit, la vasodilatation ⇒ La tunique moyenne régit ainsi le débit et la pression du sang (= rôle important dans la régulation de la circulation).

❖ **ADVENTICE (TUNIQUE EXTERNE)** : Elle est composée :

- de fibres de collagène dont les rôles sont : de protéger les vaisseaux
- de neurofibres;
- de vaisseaux lymphatiques;
- de minuscules vaisseaux (**vasa vasorum**) qui nourrissent les tissus externes de la paroi des gros vaisseaux.

❖ RÉSEAU ARTÉRIEL

• Les **artères** sont les vaisseaux qui transportent le sang sortant des ventricules du cœur.

• **Circulation systémique :**

• **Circulation pulmonaire :**

• Le **réseau artériel** est constitué de 3 types d'artères :

❖ ARTÈRES ÉLASTIQUES (CONDUCTRICES)

Ce sont les grosses artères situées près du cœur : ont le plus grand diamètre et la plus grande élasticité. Elles contiennent plus d'**élastine** que tous les vaisseaux ⇒ supportent et compensent de grandes fluctuations de pression. Elles se dilatent et se resserrent en fonction des variations du volume sanguin :

Durant la systole ventriculaire, les fibres élastiques s'étirent sous l'effet la pression ⇒ dilatation des artères.

Durant la diastole ventriculaire, elles reviennent à leur degré d'étirement initial ⇒ le sang continue à circuler pendant cette période de repos du myocarde.

Elles ont un rôle peu actif dans la vasoconstriction ⇒ ce sont de simples "tubes" élastiques.

Comme les parois des **artères élastiques** se dilatent et se resserrent passivement selon le volume sanguin éjecté ⇒ le sang y reste toujours sous pression, ⇒ il s'écoule de manière continue .

❖ ARTÈRES MUSCULAIRES (DISTRIBUTRICES)

Elles sont issues des artères élastiques. : leur diamètre varie de 0,3 mm à 1 m. Leur tunique moyenne contient plus de muscle lisse et moins de tissu élastique que celle des artères élastiques : sont donc **moins extensibles** que les artères élastiques;interviennent davantage que les artères élastiques dans la **vasoconstriction**.

❖ ARTÉRIOLES

Leur diamètre varie de 0,3 mm à 10 µm ⇒ sont les plus **petites artères**. Les plus grosses artérioles possèdent 3 tuniques (= la tunique moyenne étant constituée principalement de muscle lisse). Les plus petites sont constituées d'un endothélium entouré de cellules musculaires lisses enroulées en spirale.

Les **artérioles** contrôlent l'écoulement du sang dans les lits capillaires.

Les variations du diamètre des artérioles dépendent de stimulus nerveux ou chimiques locaux :

vasoconstriction des artérioles $\Rightarrow$ le sang contourne les tissus qu'elles desservent;

vasodilatation des artérioles $\Rightarrow$ $\uparrow$ du débit sanguin dans les capillaires locaux

. **CAPILLAIRES**

Les **parois des capillaires** sanguins ne sont formées que de cellules endothéliales (= constituent un endothélium ou tunique interne $\Rightarrow$ 1 seule couche de cellules).

Ce sont les vaisseaux sanguins les plus petits : long $\approx$ 1mm, diamètre $\approx$ 8 à 10 μ m. Ils ne possèdent qu'une tunique interne $\Rightarrow$ leurs parois ne sont formées que de cellules endothéliales. En général, les tissus sont riches en capillaires sanguins **sauf** :

les tendons et les ligaments, le cartilage et les épithéliums $\Rightarrow$ reçoivent leurs nutriments des vaisseaux des tissus conjonctifs environnants).

leur **fonction** : les échanges de substances entre le sang et le liquide interstitiel (= puis entre le liquide interstitiel et les cellules) : O₂, CO₂, nutriments, hormones, etc

Lits Capillaires : Les capillaires **se regroupent en réseaux** pour former les lits capillaires. Un lit capillaire relie une artériole à une veinule : la microcirculation est la circulation du sang dans un lit capillaire. Les lits capillaires sont composés de **2 types de vaisseaux** :

Une **dérivation vasculaire** constituée d'une **métartériole** et d'un **canal de passage** $\Rightarrow$ relie directement l'artériole (= terminale) et la veinule (= post-capillaire) situées de part et d'autre du lit.

. Des capillaires vrais = lieu des échanges entre le sang et le liquide interstitiel .

. Un **sphincter pré-capillaire** entoure la racine de chaque capillaire vrai (= au niveau de la métartériole) $\Rightarrow$

Rôle des sphincters pré-capillaires : **contrôle de l'écoulement du sang dans le capillaire.**

. Si les sphincters pré-capillaires sont **dilatés** $\Rightarrow$ sont donc ouverts,

$\Rightarrow$ le sang s'écoule dans les capillaires vrais et participe aux échanges avec les cellules du tissu.

Si les sphincters pré-capillaires sont **contractés** $\Rightarrow$ sont donc fermés,

$\Rightarrow$ le sang s'écoule uniquement dans la métartériole et le canal de passage,

$\Rightarrow$ le sang contourne ainsi les capillaires vrais et les cellules.

Le **volume de sang circulant dans un lit capillaire** est contrôlé par :

. des neurofibres vasomotrices, les conditions chimiques locales.

(Ex. : Après un repas, le **sang** circule dans les capillaires vrais du système digestif $\Rightarrow$ **reçoit** les produits de la digestion $\rightarrow$ nutriments.

Entre les repas ou en cas d'exercices intenses, ces mêmes capillaires se ferment $\Rightarrow$ dérivation du sang du système digestif vers les lits capillaires des muscles squelettiques dont les sphincters des capillaires vrais se dilatent $\Rightarrow$ apport de nutriments aux fibres musculaires squelettiques).

❖ **RÉSEAU VEINEUX** Les veines apportent le sang des lits capillaires au coeur.

VEINULES : Ce sont les veines les plus petites. Diamètre : de 8 à 100 μ m . Il existe **2 types** de veinules :

Veinules post-capillaires (= le **canal de passage** débouche sur une **veinule post-capillaire**) : possèdent **1 seule tunique** $\Rightarrow$ endothélium;

Grosses veinules : Possèdent 3 tuniques : tunique interne = endothélium, tunique moyenne : riche en cellules conjonctives et pauvre en cellules musculaires

VEINES : Elles sont constituées de **3 tuniques**, mais leurs parois sont plus minces que celles des artères.

La tunique moyenne des veines est mince : contient peu de muscle lisse et d'élastine (vs celle des artères).

La tunique externe est souvent la plus épaisse et la plus robuste.

La lumière des veines est plus grande que celle des artères

$\Rightarrow$ les veines peuvent contenir un volume de sang important,

$\Rightarrow$ constituent donc un **réservoir sanguin** (= renferment jusqu'à **65% du sang total**).

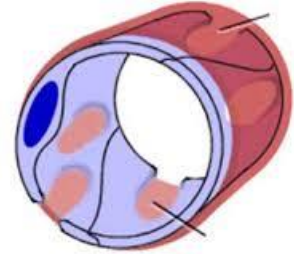
La **pression du sang** est basse dans les veines.

2.1/ Parois artérielles et veineuses

De l'intérieur vers l'extérieur, les parois des artères et des veines sont constituées de 3 couches :

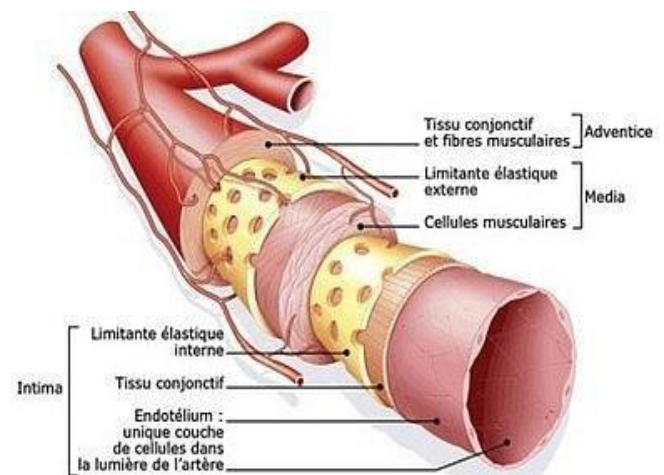
2.1.1/ La couche de l'intima

Très fine, est formée **de cellules épithéliales** et de **tissu conjonctif** formant la membrane basale. Sa surface lisse permet de diminuer les forces de frottement du sang à l'intérieur du vaisseau et l'agrégation plaquettaire à l'origine de la coagulation.



2.1.2/ La couche de la média

Couche la plus épaisse, la média est formée de fibres élastique et de fibres musculaires lisses. Les premières vont être à l'origine des propriétés d'**élasticité des vaisseaux**. Les fibres musculaires vont, selon leur niveau de contraction, permettre soit la diminution du diamètre vasculaire (**vasoconstriction**), soit son augmentation (**vasodilatation**).



Artère de moyen calibre et ses trois tuniques : intima, média, adventice

Cette couche joue un rôle dans la **régulation de la pression artérielle** puisque toute variation du diamètre des vaisseaux aura de fortes conséquences sur le débit cardiaque et la pression artérielle.

2.1.3/ La couche de l'adventice

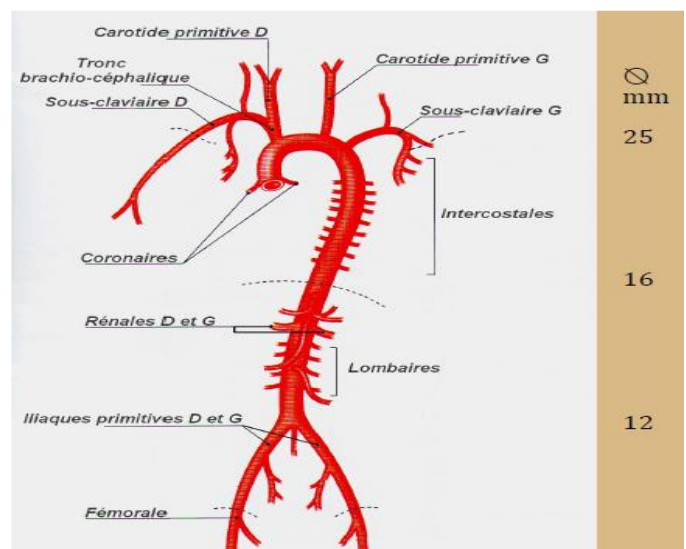
Couche la plus externe, elle est constituée de **tissu conjonctif**, conférant aux vaisseaux une **résistance importante**. Au niveau des plus gros vaisseaux, cette couche englobe des vaisseaux sanguins appelés *Vasa Vasorum* nécessaires à l'irrigation sanguine des cellules des parois vasculaires

2.2/ Les artères

Globalement, la paroi des artères est plus épaisse que celle des veines correspondantes. L'épaisse paroi des artères leur permet de résister à la forte pression sanguine y résidant (surtout pour la circulation systémique), alors que la pression dans les veines est quasiment nulle.

2.2.1/ Les grosses artères

Appelées **artères conductrices**, ont un diamètre compris entre 6 et 15mm (aorte et ses principales branches de la circulation systémique).



Leur média est très riche en **fibres élastiques**. Ceci leur permet de compenser les grandes fluctuations de pression liées à l'activité rythmique du cœur.

Lors de la **systole ventriculaire**, l'onde de pression provoque l'étirement des fibres élastiques qui reviendront à leur niveau d'étirement initial lors de la diastole ventriculaire, rendant la progression sanguine moins « pulsionnelle ».

Les artères allant de 0.3 à 6 mm

Les artères d'un calibre allant de 0.3 à 6mm forment les **artères distributrices** ou musculaires apportant le sang aux différents organes. La média de ces artères est riche en muscles lisses et contiennent peu de fibres élastiques.

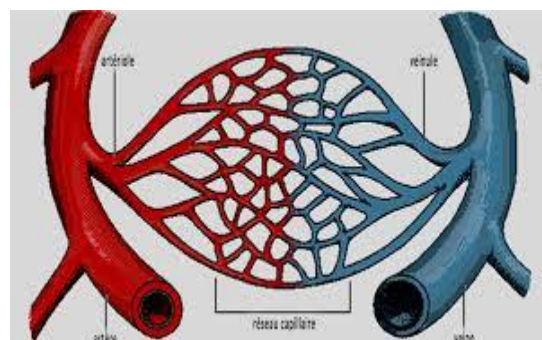
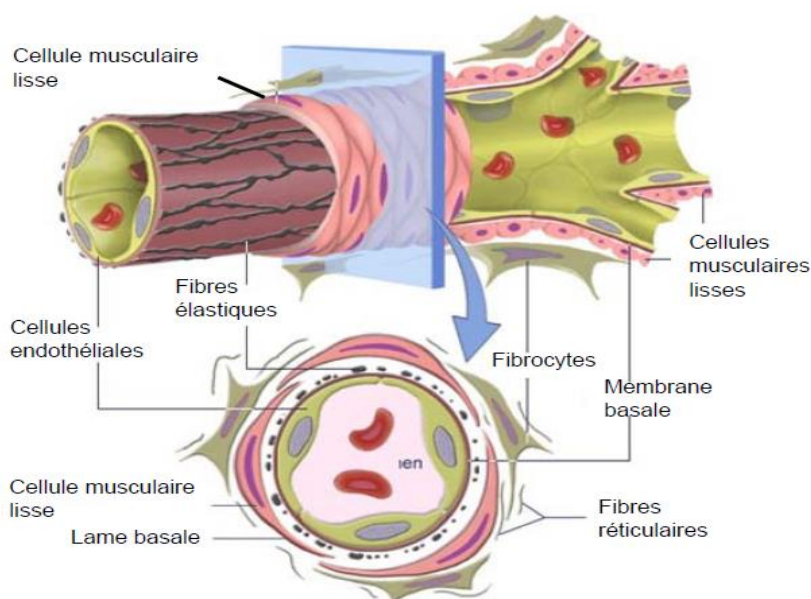
2.2.2/ Les artérioles

Sont les branches artérielles terminales qui s'ouvrent sur les lits capillaires. Elles sont reconnues d'une part par leur petit calibre (diamètre inférieur à 0,3 millimètre) mais aussi par leur structure :

Leur **intima** est réduite à l'endothélium reposant sur la lame basale

La **média** dépend - schématiquement - du calibre :

- Les artérioles de 0,3 mm à 50 μ comportent une limitante élastique interne et 2 à 3 couches de cellules musculaires lisses.
- Les artérioles de moins de 50 μ sont habituellement dépourvues de limitante élastique interne et disposent d'une couche de cellules musculaires lisses circulaires.
- L'adventice est fine et constituée de fibres de collagènes, parfois de fibres élastiques et fusionne avec le tissu conjonctif environnant. Elle reçoit des afférences nerveuses.
- Les artérioles jouent un rôle **vasomoteur** fondamental, participent à la régulation du lit capillaire et sont essentiellement responsables des résistances périphériques (maintien de la pression artérielle).



Les capillaires, lieu d'échange entre sang et liquide extracellulaire

Structure des capillaires

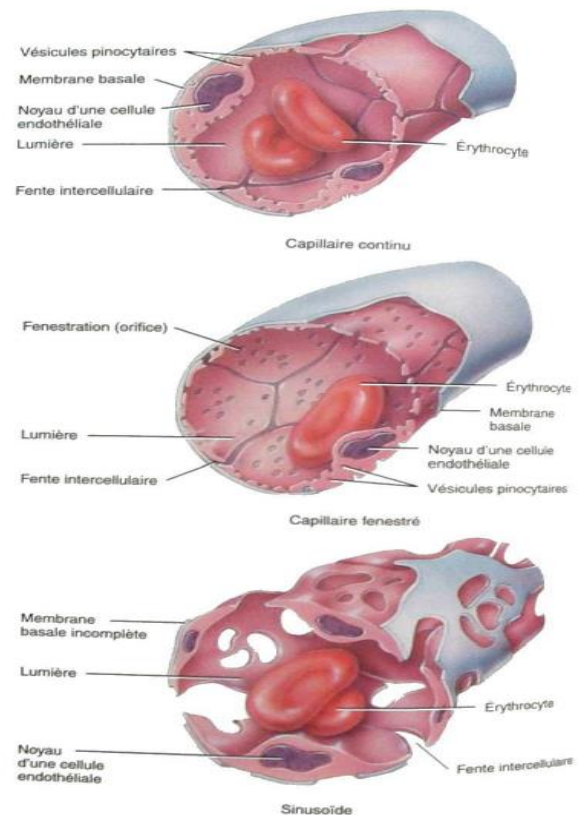
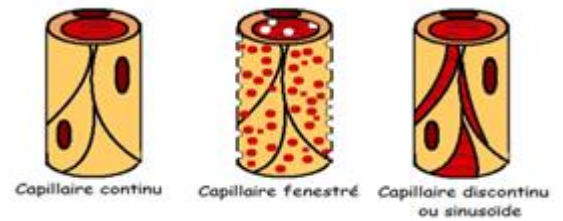
Les **capillaires** sont les plus petits vaisseaux sanguins ($<10\text{ }\mu\text{m}$) par lesquelles les échanges de liquide et de substances entre le compartiment sanguin et le milieu intérieur peuvent se faire. La paroi des capillaires, très fine ($1\mu\text{m}$), est formée d'une seule couche de *cellules endothéliales* recouverte du côté externe d'une *lame basale*. Selon la morphologie des cellules endothéliales, il existe 3 types de capillaires :

- Les **capillaires continus** présentant un revêtement endothélial continu les rendant quasiment imperméables aux protéines. Ce type de capillaire se trouve au niveau des poumons, du cœur, du système nerveux central ou encore au niveau des muscles squelettique.
- Les **capillaires fenestrés** présentent un revêtement formant des fenêtres d'un diamètre de $800\text{ }\text{\AA}$ environ. Plus perméable que les capillaires continus, on les trouve au niveau des reins, des intestins...
- Les **capillaires discontinus** présentent des fenêtres jusqu'à $0.2\mu\text{m}$ non seulement dans le revêtement endothélial mais aussi au niveau de la lame basale. Extrêmement perméables, ces capillaires sont présents dans le foie, la moelle osseuse ou encore la rate.

Les capillaires forment un lit capillaire

Afin de fournir aux cellules les éléments nécessaires à leur vie, les capillaires forment un véritable maillage à l'intérieur des tissus afin que la distance de diffusion des molécules entre le sang et la cellule soit la plus faible possible (on estime qu'une cellule n'est pas à plus d' 1mm d'un capillaire).

Ce maillage, appelé **réseau ou lit capillaire**, est traversé par une **métartériole** reliant artériole à veinule et d'où partent les capillaires.



Lits capillaires: réseau de capillaires.

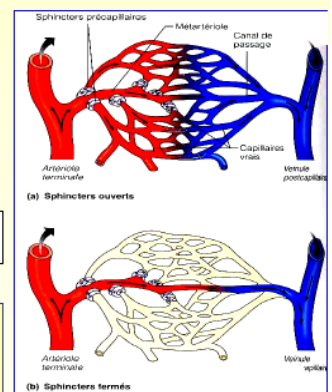
Selon les besoins du corps, le sang peut circuler ou non dans les vrais capillaires.

Ex.: lors d'un exercice physique

le sang circule dans les capillaires des muscles.

le sang ne circule pas dans les capillaires du tube digestif.

Les tissus plus actifs métaboliquement ont un réseau capillaire plus dense.



À l'extrémité artérielle des capillaires est présent un anneau de muscle lisse formant le **sphincter précapillaire**.

Le niveau de contraction de ce sphincter est régi uniquement par des facteurs locaux permettant d'ouvrir ou de fermer le passage du sang dans les capillaires en fonction de la demande.

Exemple: Lors d'une *hypoxie* cellulaire, les sphincters se relâchent, autorisant alors le passage de sang dans les capillaires irriguant ces cellules

Les échanges favorisés par la faible vitesse d'écoulement dans les capillaires

Alors que le **débit** représente le volume de sang passant dans un vaisseau donné par unité de temps, la **vitesse** est la distance parcourue par le sang par unité de temps.

Débit

Le système cardiovasculaire étant un circuit fermé, le débit est le même à travers toutes les sections cumulatives de la circulation et vaut donc le débit cardiaque, soit environ 5 L/min chez l'homme au repos.

Vitesse

La vitesse d'écoulement est inversement proportionnelle à la surface de section cumulative de chaque segment du réseau vasculaire :

La surface de section de l'aorte chez l'homme est d'environ 2.5cm² et la vitesse moyenne y est d'environ **50 cm/s**. La section cumulative de tous les capillaires est d'environ 5000cm², ce qui réduit la vitesse à **0.5mm/s**.

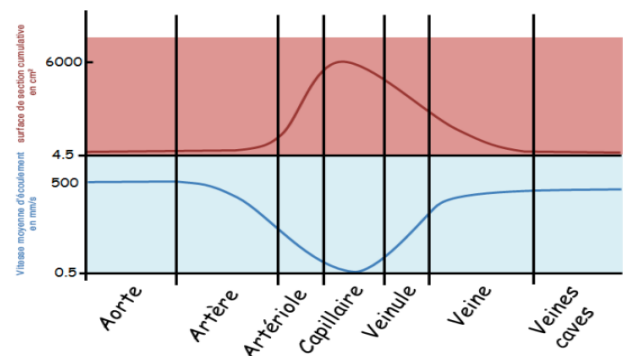
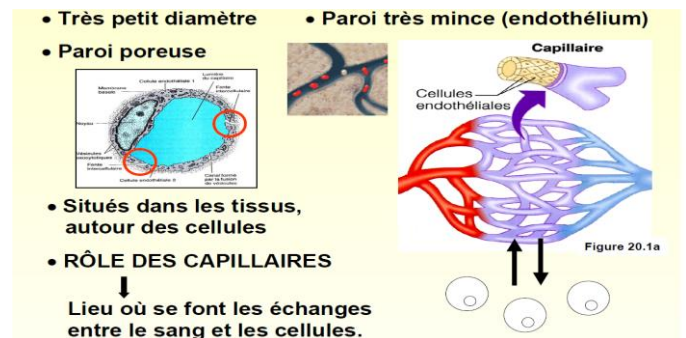
Fondamental: Cette vitesse lente favorise grandement les échanges à travers la paroi capillaire.

Les échanges d'eau au niveau du lit capillaire ne sont pas équilibrés

Les échanges d'eau qui ont lieu à travers la membrane des capillaires sont liés :

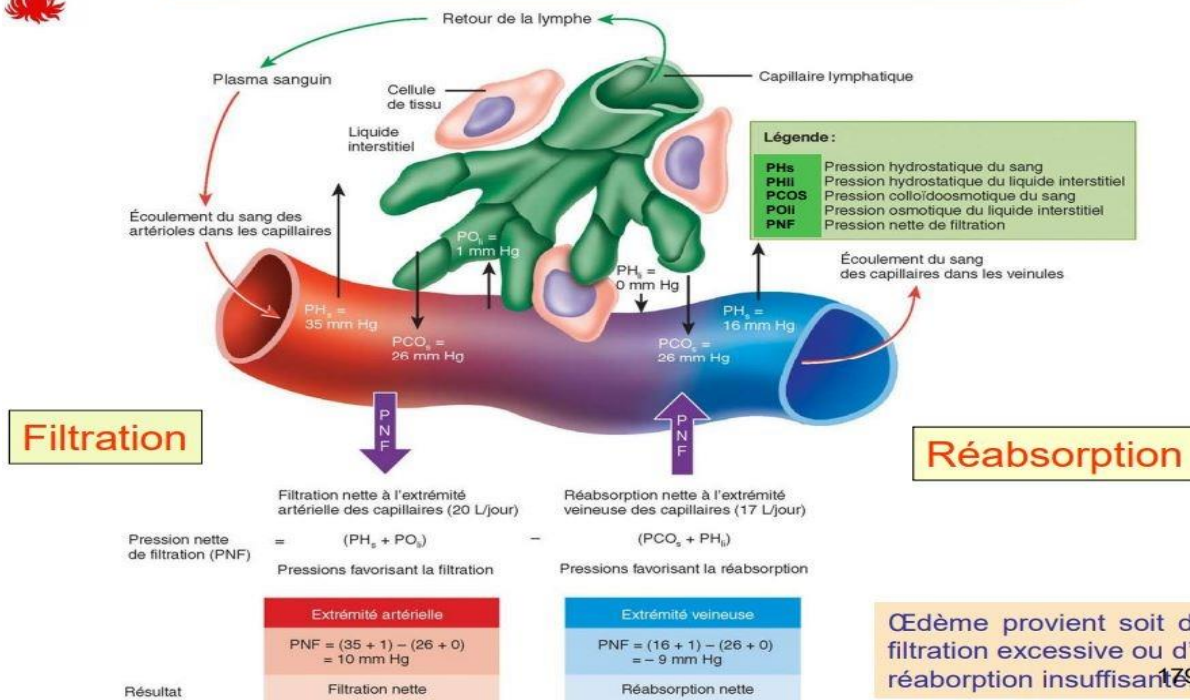
- À la **pression hydrostatique** : cette pression est due aux forces qu'exerce un liquide sur les structures qui contiennent ce liquide. La pression hydrostatique capillaire étant supérieure à la pression hydrostatique interstitielle (la différence est appelée pression transmurale), de l'eau passe du compartiment sanguin vers le compartiment interstitiel à travers la paroi capillaire. Chaque jour, environ 20 L d'eau sont ainsi filtrés chez l'homme.
- À la **pression oncotique** : cette pression, encore appelée pression colloïde osmotique, est due à la présence de grosses molécules (surtout les protéines) qui attirent l'eau.

La pression oncotique du plasma (25mmHg) étant supérieure à celle du liquide extracellulaire (0mmHg) du fait d'une teneur en protéines plus élevée dans le sang, de l'eau passe du compartiment interstitiel vers le compartiment sanguin. Chaque jour, 18 L d'eau sont ainsi réabsorbés chez l'homme.



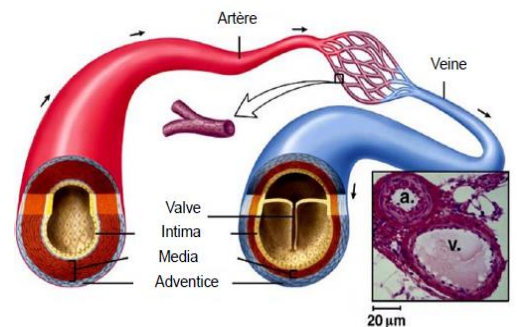


Dynamique des échanges capillaires (phénomène de Starling)



Les veinules

A la sortie des capillaires, on trouve les **veinules** d'un diamètre inférieur à 0.1mm. Ces vaisseaux présentent une certaine **porosité** laissant passer dans le liquide intérieur plasma et globules blancs. Les veinules convergent pour former les **veines périphériques** qui à leur tour convergent pour former la **veine cave inférieure** et la **veine cave supérieure**.



Comparativement aux artères du même niveau, la paroi des veines est beaucoup plus fine et la cavité est plus grande. Ainsi, la quantité de sang contenu dans les veines est plus importante que celle contenue dans les artères. Enfin, la **média des veines** comporte peu de fibres élastiques et de fibres musculaires et certaines présentent des valvules permettant le mécanisme de pompe musculaire vue dans le chapitre consacré au cœur.

Le système lymphatique récupère le liquide filtré et non réabsorbé

Le bilan montre un déséquilibre de 2 L d'eau par jour chez l'homme entre filtration et réabsorption capillaire. Ce volume est en fait ramené dans la circulation sanguine grâce au **système lymphatique**.

Le système lymphatique est un système constitué de vaisseaux lymphatiques permettant la réabsorption d'eau, de protéines et des particules plus grosses comme les bactéries au niveau des **capillaires lymphatiques** en forme de cul-de-sac.

Les capillaires lymphatiques convergent pour former les vaisseaux puis les canaux lymphatiques. Ces derniers débouchent dans les veines de la base du cou où ils déversent la lymphe dans le sang veineux.

Partie II. La Vasomotricité des Artérioles

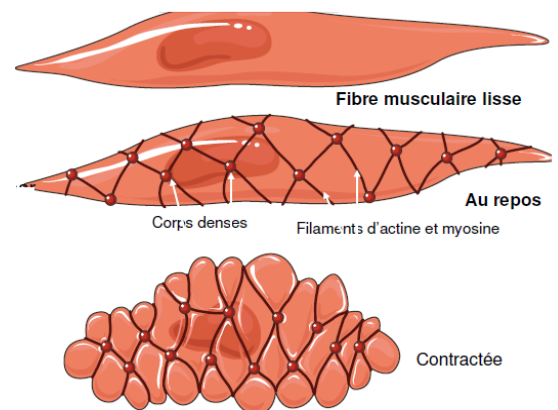
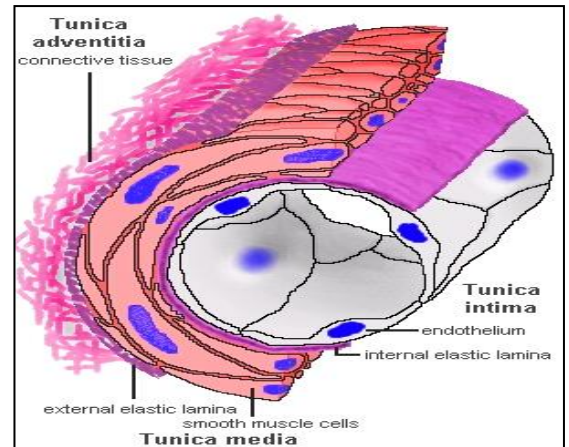
A/ Localisation, Structure et fonction des CMLV

Les **cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV)** se situent dans la paroi des vaisseaux sanguins et régulent le flux sanguin dans les différents organes.

Le système vasculaire est un réseau qui commence et se finit au cœur. Le principe de la circulation sanguine fut découvert dès le XVII^e siècle par W. Harvey, un médecin anglais. Le système vasculaire permet de distribuer dans tous les tissus le sang qui transporte toutes les molécules nécessaires au bon fonctionnement des cellules (oxygène, glucose, etc.), et d'éliminer les déchets en les transportant au niveau des reins ou des poumons par exemple. La répartition du sang dans l'organisme impose une structure allant des plus gros vaisseaux aux vaisseaux les plus fins. Au contraire, pour ramener le sang au cœur, le système veineux rassemble une multitude de petits vaisseaux afin de former les grosses veines. Les systèmes artériels et veineux sont composés de différents types de vaisseaux selon leurs tailles et leurs fonctions.

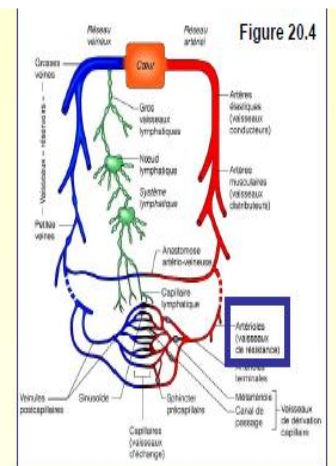
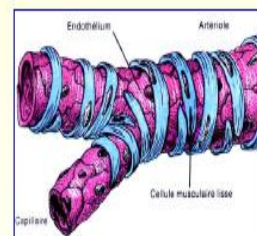
Il existe deux types d'artères : **les artères élastiques** et **les artères musculaires**. Ces artères se divisent pour former différentes **artérioles** qui sont des **vaisseaux importants dans la régulation de la pression artérielle**, d'un diamètre plus petit que les artères mais avec une composition relativement semblable à celle des artères musculaires. Les plus petites artérioles (métartérioles) déversent leur contenu dans le réseau capillaire.

Les métartérioles possèdent plusieurs couches de CML autorisant une fonction de régulation sphinctérienne placée sous la dépendance du système nerveux végétatif et d'hormones circulantes. La présence de ces sphincters pré-capillaires (qui règlent le débit d'entrée) régule l'écoulement dans les capillaires et dirige le sang directement dans les veinules post-capillaires. Ces anastomoses ont une grande importance dans le contrôle de la circulation locale où elles participent aux phénomènes de thermorégulation mais aussi de régulation de la pression sanguine locale (érection, digestion et exercice).



2) ARTÉRIOLES

- Les plus petites artères
- Situées dans les tissus, avant les capillaires
- Faible diamètre



- Paroi très mince

2) Structure d'un vaisseau sanguin

Les vaisseaux sanguins sont constitués de trois tuniques morphologiquement distinctes, de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau : l'intima, la média et l'adventice. L'importance et la complexité de ces trois tuniques dépendent du vaisseau sanguin et peuvent être très grandes ou réduites à une simple mono-couche cellulaire.

2.1 L'intima : L'intima est principalement constituée de l'intérieur vers l'extérieur, d'une mono-couche de cellules endothéliales et d'une fine couche de tissu conjonctif.

2.2 La média : La média contient exclusivement des CML et des constituants extracellulaires : fibres élastiques, fibrilles d'élastine, faisceaux et fibrilles de collagène, protéoglycanes. Cette couche est très variable selon les différents territoires vasculaires, et la présence et l'organisation aussi bien des fibres élastiques que des CML varient selon la fonction des vaisseaux.

Dans les artères élastiques la média est constituée de plusieurs lames élastiques concentriques entre lesquelles on retrouve les CML.

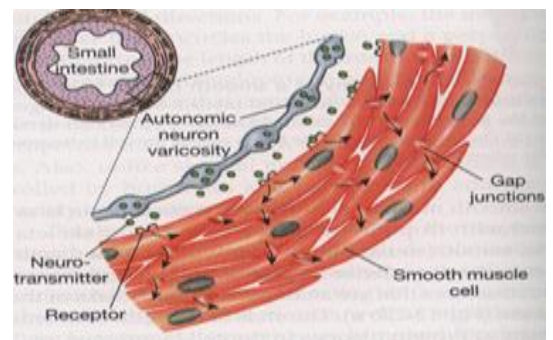
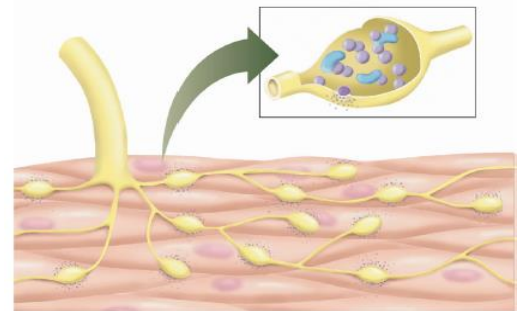
2.3 L'adventice : L'adventice est peu ou très présente selon le type de vaisseaux. En général, l'adventice est constituée de fibres de collagène. Elle contient également quelques fibres élastiques épaisses et des fibroblastes.

2.4 Innervation

Les vaisseaux sont innervés par des fibres nerveuses dont les afférences aboutissent à la limite de la média et de l'adventice. L'arborisation terminale de l'axone forme un réseau périvasculaire, qui va faire que toute la tunique musculaire va répondre à un stimulus et non pas chaque CML individuellement. Ces fibres nerveuses agissent directement sur les CML de la couche la plus externe de la média puis la transmission de l'excitation se fera de proche en proche par couplage électrique entre les cellules.

La densité de l'innervation est inversement corrélée à la taille du vaisseau mais aussi à la résistance du vaisseau. Ainsi, ce sont les petites artérioles pré-capillaires qui sont le plus innervées, ce qui en fait les principales responsables de la résistance vasculaire périphérique. Si la plupart des nerfs vasomoteurs sont noradrénergiques, des terminaisons cholinergiques existent également.

D'autres terminaisons ont été mises en avant : elles sont souvent purinergiques, mais peuvent aussi libérer d'autres substances, principalement le peptide vasoactif intestinal (VIP), l'histamine et la dopamine. La sérotonine, la substance P, les enképhalines et le CGRP pourraient aussi être des neurotransmetteurs vasculaires.

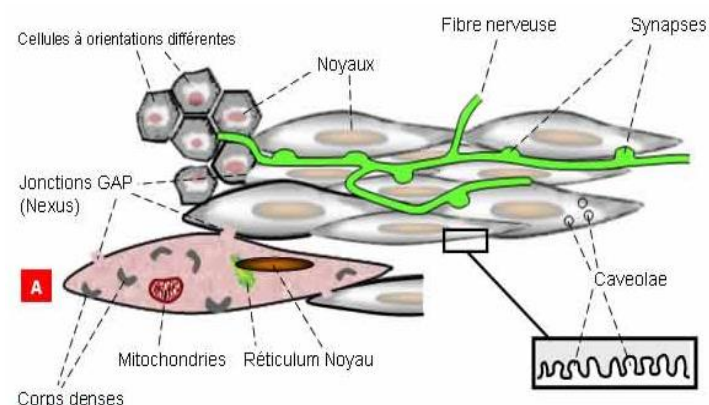
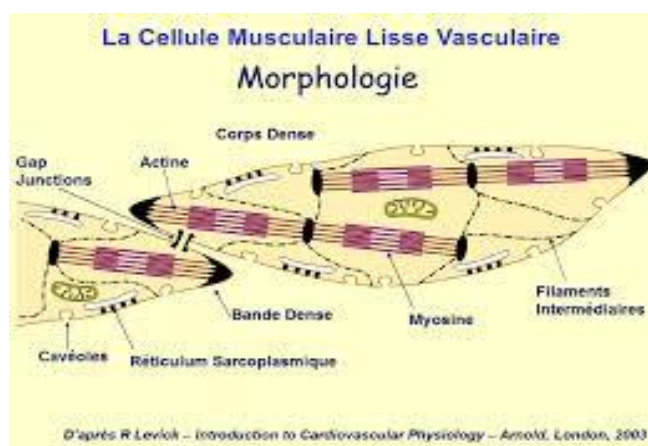
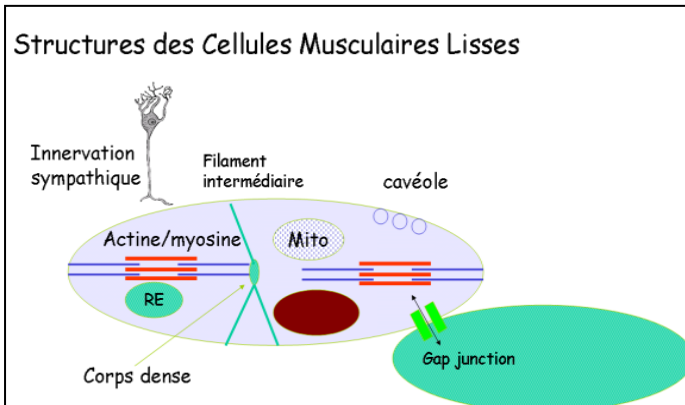


3) Ultrastructure de la CMLV

Les CML sont des cellules allongées de 2-5 μm de diamètre pour une longueur très variable selon le tissu (de 15 μm pour les plus petites à 500 μm pour les CML utérines). Elles sont généralement fusiformes avec des extrémités pointues et parfois bifides. Chaque cellule possède un seul noyau. Les cellules sont organisées en feuillet et sont parallèles les unes aux autres. Elles sont associées entre elles par une charpente de tissu conjonctif renfermant essentiellement du collagène et de l'élastine. Elles ont un

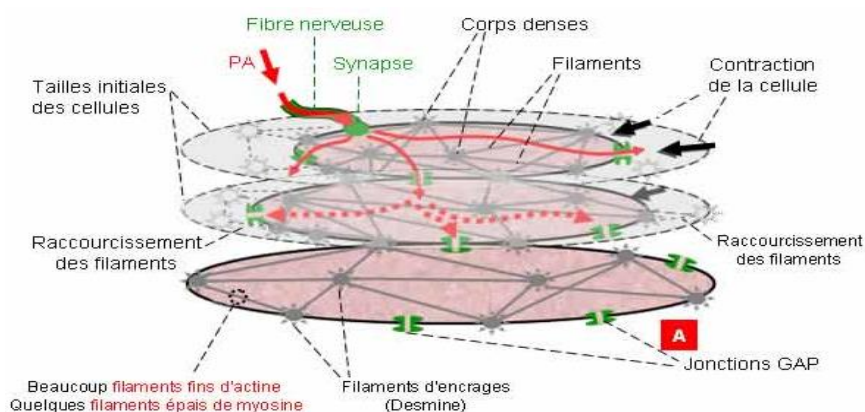
mode de contraction relativement différent des autres types de cellules musculaires (cardiaques et squelettiques).

Les CML contiennent de l'actine et de la myosine. La myosine diffère légèrement de celle des muscles squelettiques d'un point de vue fonctionnel : elle a une activité de dégradation de l'ATP dix fois inférieure et cette activité est contrôlée par le Ca^{2+} .



4) Rôle de la CMLV

Les CMLV ont un rôle essentiel dans le système vasculaire et dans l'organisme. Grâce à leur contraction ou relaxation, elles régulent le débit sanguin local et la pression artérielle moyenne.



B/ Mécanisme de la relaxation/contraction de la CMLV

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 doit être capable d'augmenter la concentration de Ca^{2+} rapidement, et de la diminuer tout aussi rapidement. Il s'avère que la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique est plus faible que la concentration extracellulaire et que la concentration à l'intérieur des stocks intracellulaires (majoritairement le réticulum sarcoplasmique). La hausse du taux de Ca^{2+} va donc être un phénomène plutôt passif alors que la baisse va demander une dépense d'énergie.

1) Homéostasie du calcium intracellulaire : état basal Dans les CML la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} est d'environ $0,1 \mu\text{M}$ alors que pour le compartiment extracellulaire elle avoisine $1 \text{ à } 2 \text{ mM}$ et $10 \text{ à } 15 \text{ mM}$ pour le réticulum sarcoplasmique. Malgré ce gradient de concentration et un potentiel de

membrane favorable (-80 mV), l'entrée du calcium dans la cellule est très faible car les canaux calciques voltage-dépendants sont fermés et que la diffusion passive à travers la bicouche lipidique est négligeable. Ce gradient de Ca^{2+} est maintenu par différents mécanismes de transport (Fig.).

Figure : Homéostasie du calcium (Ca^{2+}) dans les CMLV. A l'état basal, les entrées de calcium dans les CMLV par les canaux calciques voltage dépendants (CCVDs) sont faibles. Le Ca^{2+} est pompé de manière active dans le réticulum par les SERCAs et à l'extérieur de la cellule par différentes pompes ou échangeurs. La diffusion à travers la bicouche phospholipique est quasi nulle

1.1 Transport de Ca^{2+} à travers la membrane plasmique

Ce transport est assuré par une **Ca^{2+} -ATPase** bien caractérisée. Cette enzyme est considérée comme étant neutre d'un point de vue du potentiel de membrane, pompant 2 ions H^+ pour chaque ion Ca^{2+} expulsé.

Il existe un autre transporteur : **un échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$** ; cet antiport a une faible affinité pour le Ca^{2+} mais une grande capacité de transport. Il est admis que ce transporteur est électrogène, faisant sortir un ion Ca^{2+} pour 3 ions Na^+ entrés dans la cellule.

1.2 Transport à travers les membranes intracellulaires

Le **reticulum sarco/endoplasmique** joue un rôle primordial dans la régulation du Ca^{2+} intracellulaire. Le pompage du Ca^{2+} dans le réticulum est assuré par des **ATPases Ca^{2+} -dépendantes du RS** (Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase : **SERCA**). Dans ce réservoir, le Ca^{2+} peut être sous une forme liée ou sous une forme libre.

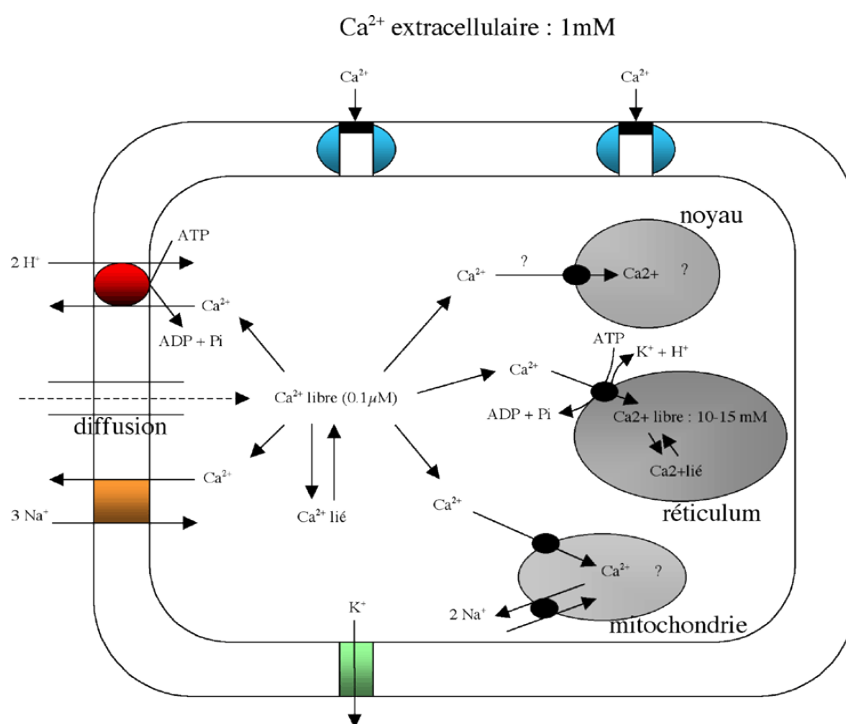
Les SERCAs agissent en conjonction avec les transporteurs calciques dépendants de l'ATP de la membrane plasmique et probablement avec l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ pour maintenir un faible niveau cytoplasmique de Ca^{2+} . La plupart des auteurs considèrent que le transport par les SERCAs serait le mécanisme le plus important pour le maintien de cette faible concentration cytoplasmique en Ca^{2+} .

2) Contraction de la CMLV

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.

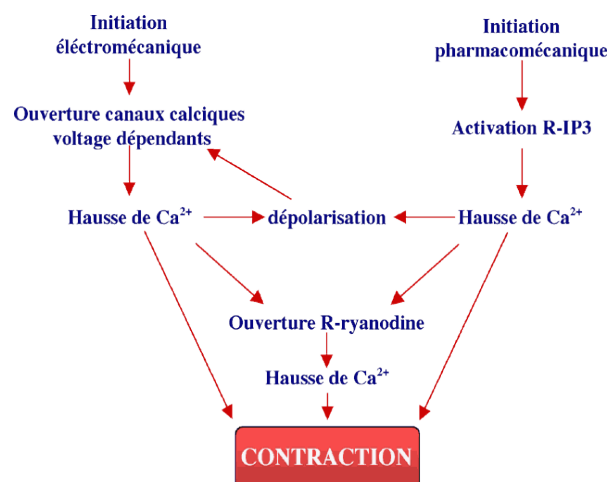
2.1 Mécanisme de l'élévation du Ca^{2+} intracellulaire

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.



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'entrer du 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 (Fig.).

Figure : Mode d'initiation de la contraction de la CMLV et mécanismes impliqués. Les deux modes d'initiation, électromécanique ou pharmacomécanique, sont étroitement imbriqués.



2.1.1 Couplage électromécanique : modification du potentiel de membrane

2.1.1.1 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.

2.1.1.2 Canaux calciques dépendants du voltage

Les études pharmacologiques et électrophysiologiques ont montré qu'il existe six types de canaux calciques voltage dépendants (CCVDs) : les CCVDs de type L, T, N, R, Q et P. Dans les CMLV, deux types sont présents : **le type L (" long-lasting ")** et **le type T (" transient "**. Les canaux de type T sont activés par des dépolarisations moyennes (-30 mV) et sont inactivés rapidement (20 à 60 ms). Les canaux de type L sont activés par de forte dépolarisation, à partir de -40mV, mais leur activation est complète à 0 mV, et ils sont inactivés moins rapidement que les canaux de type T .

2.1.2 Couplage pharmacomécanique

Dans le cas d'un couplage pharmacologique, la hausse de Ca^{2+} intracellulaire n'est pas due à une dépolarisation de la membrane.. 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 dépolarisation, 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.

2.1.2.1 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.

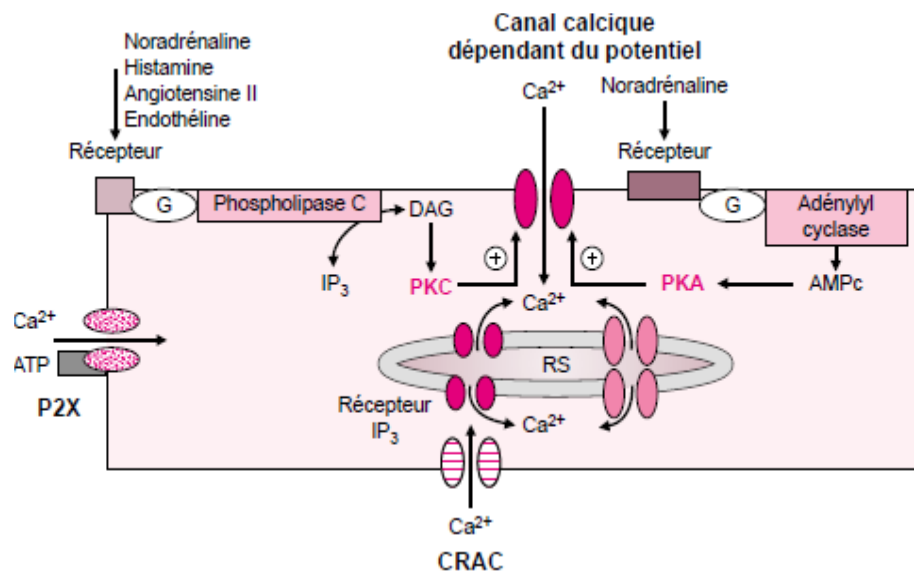
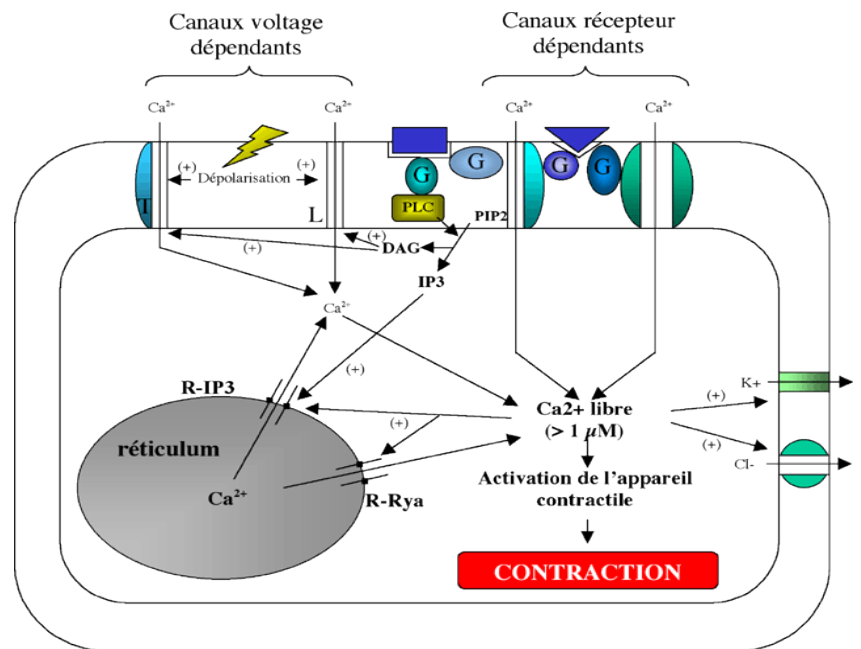
Figure : Mécanisme de la contraction des CMLV. La contraction est principalement due à l'activation d'un phospholipase C (PLC) et à la production d'IP3.

La PLC β est une enzyme dont il existe en fait plusieurs isoformes. La PLC va former, à partir du phosphatidylinositol biphosphate (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 (Fig. 3).

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. Cette libération de Ca^{2+} induite par le Ca^{2+} fait suite à une activation des R-IP3 et surtout des récepteurs canaux de la **ryanodine** (Fig.).

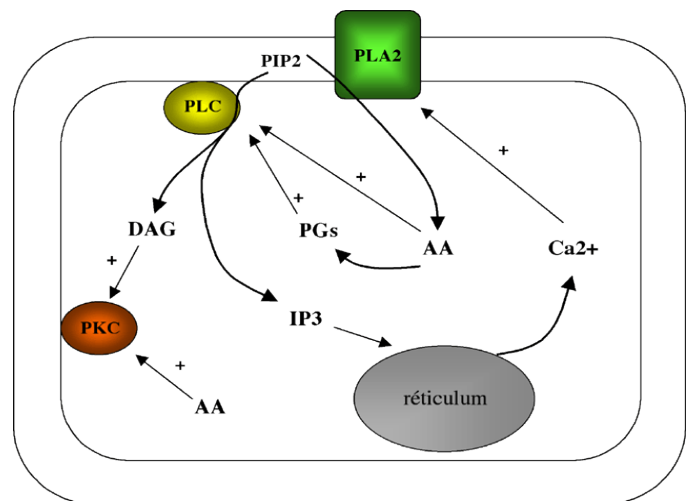


2.1.2.2 Autres voies de signalisation

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. Cette sensibilisation a lieu en phosphorylant la **MLCK** ou la **MLC** elle-même, ou plus vraisemblablement en phosphorylant la protéine CPI-17 qui va inhiber l'activité de la MLCP.

L'activité des PLA2s est dépendante du Ca^{2+} et elles vont jouer un rôle dans la contraction de la CMLV en libérant suite à leur activation de l'AA dans ces cellules. L'AA va avoir un rôle dans la sensibilisation de l'appareil contractile, notamment en activant la PKC (Fig. 4). De plus l'AA va activer la PLC β et favoriser ainsi l'accumulation de Ca^{2+} intracellulaire.

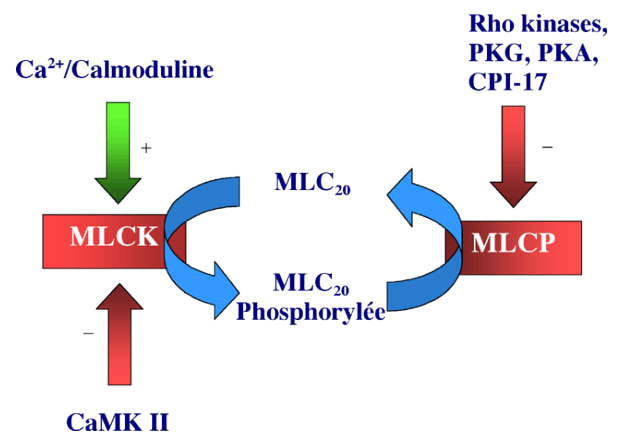
Figure : Interférence de l'activité phospholipasique A2 (PLA2) avec la phospholipase C (PLC) et la protéine kinase C (PKC). L'acide arachidonique (AA) produit par la PLA2 va activer la PLC et la PKC. La PLA2 est activée par le Ca^{2+} intracellulaire.



2.2 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 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)**.

Figure : Activité de la phosphatase (MLCP) et de la kinase (MLCK) de la chaîne légère de la myosine (MLC) dans les CMLV. En ce qui concerne la MLCK, cette activité est régulée par le complexe Ca^{2+} /calmoduline et une kinase dépendante de ce complexe (CaMKII). La MLCP est régulée par différentes kinases et protéines.



2.2.1 Activation de la MLCK

Le complexe Ca^{2+} /calmoduline une fois formé, va activer une **kinase (MLCK)** qui est une enzyme appartenant à ce complexe enzymatique (Fig.). Cette enzyme va **phosphoryler la chaîne légère de la myosine (MLC** pour Myosin Light Chain) sur la Sérine 19. Ce processus de phosphorylation joue un rôle central dans de nombreux processus biologiques.

La **phosphorylation de la MLC** est nécessaire à l'interaction actine-myosine et donc à la **contraction** de la CML.

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 la rupture de l'interaction actine-myosine. Contrairement à la MLCK, l'activité de la MLCP est indépendante de la concentration en calcium.

2.2.2 Appareil contractile de la CML

Les **filaments épais** sont constitués principalement de myosine. La myosine possède une activité enzymatique ATPase nécessaire à sa fonction motrice. La phosphorylation des chaînes légères régulatrices (MLC₂₀) provoque un changement de conformation de la myosine qui passe dans une conformation plus allongée et capable de se lier avec l'actine (myosine activée).

Les filaments fins sont constitués principalement d'actine. Les autres protéines constituant le filament fin sont la **tropomyosine**, la **caldésmon** et la **calponine**.

Le mécanisme général de la contraction est le même que celui des cellules musculaires squelettiques. La fixation de la myosine activée (qui a lié une molécule d'ATP) sur l'actine provoque un changement de conformation de la myosine qui va " pivoter " et provoquer 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 va également libérer l'ADP et permettre la fixation d'un nouvel ATP.

3) Relaxation de la CMLV

3.1 Mécanisme de la baisse de Ca^{2+}

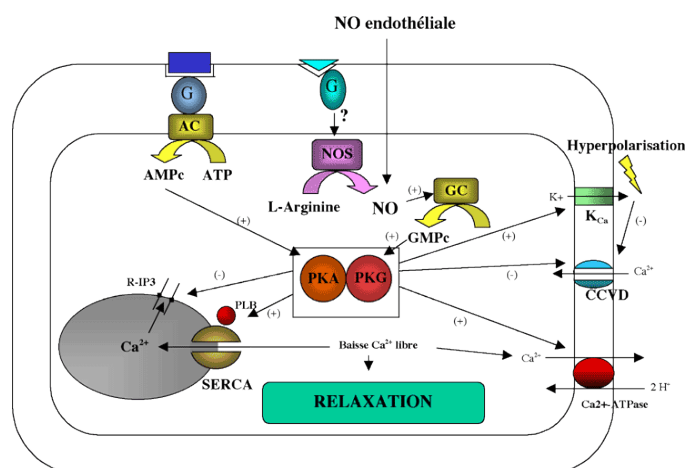
La baisse de Ca^{2+} a lieu, soit par expulsion du calcium intracellulaire à l'**extérieur** de la cellule, soit par **recapture** du calcium intracellulaire dans le **réticulum** sarco-endoplasmique principalement via des ATPases dépendantes du Ca^{2+} : les **SERCAs**. L'expulsion du Ca^{2+} à l'extérieur de la cellule se fait par les mêmes mécanismes que ceux qui se trouvent impliqués dans le contrôle du taux basal de Ca^{2+} dans la CMLV (Fig. 1).

3.1.1 Activation des SERCAs

3.1.1.1 Les SERCAs

Les SERCAs sont codés par une famille de trois gènes SERCA 1, 2 et 3 donnant naissance après épissage alternatif à cinq isoformes régulées différemment selon les tissus et le stade du développement. Toutes les SERCAs partagent les mêmes propriétés générales : elles transportent deux ions Ca^{2+} par ATP hydrolysé. Les SERCA 2a et 2b sont exprimées dans les CMLV, cette isoforme, ainsi que la forme SERCA 1, est inhibée quand elle est liée à une protéine : le phospholambane (PLB).

Figure : Mécanismes de la baisse de Ca^{2+} dans les CMLV. La phosphorylation du phospholambane (PLB) va lever l'inhibition du PLB sur les SERCAs. La phosphorylation est le fruit de l'action de protéines kinases (PK) dépendantes des nucléotides. Les PK vont également activer les canaux potassiques calcium dépendants (KCa), les canaux calciques voltage dépendants (CCVD), et la Ca^{2+} ATPase de la membrane plasmique.



3.1.1.2 Le phospholambane

Le phospholambane (PLB) est une protéine de 52 acides aminés qui est associée aux SERCAs à l'état déphosphorylé (James et al., 1989). Cette protéine peut être phosphorylée par différentes protéines kinases (PKA, PKC, PKG et Ca^{2+} /Calmoduline kinase II : CaMK II). Dans son état déphosphorylé, elle a une forte affinité pour les SERCAs et sa liaison va provoquer une baisse de l'entrée de calcium dans le réticulum. Une fois phosphorylée elle va perdre son affinité avec les SERCAs et le transport du calcium va être accéléré.

3.1.1.3 Protéines Kinases (PKA et PKG)

La phosphorylation du phospholambane est un facteur important de la vasorelaxation. Beaucoup de vasorelaxants utilisent cette voie de phosphorylation après augmentation de l'AMPc ou du GMPc intracellulaire.

Il existe deux types de PKA (type I et II) dont les quantités varient selon le tissu et l'espèce. De même, il existe deux types de PKG qui diffèrent dans leur domaine régulateur. Ces deux PK sont des sérine/thréonine kinases. Outre leur effet sur le PLB, les PK nucléotides dépendantes peuvent phosphoryler dans la CMLV le récepteur à l'IP₃, les pompes calciques transmembranaires et la MLCK.

3.1.2 Autres mécanismes impliqués dans la baisse de Ca²⁺

La baisse de Ca²⁺ peut être due également à une augmentation de l'efflux de Ca²⁺ par stimulation des Ca²⁺-ATPase de la membrane plasmique ou de l'échangeur Na⁺/Ca²⁺. La phosphorylation du R-IP₃ par la PKG diminue la libération de Ca²⁺ du réticulum, et la production d'IP₃ pourrait être inhibée. La phosphorylation par la PKG diminue le relargage du Ca²⁺. Tous ces mécanismes sont directement activés par phosphorylation par la PKA ou la PKG.

Tous ces mécanismes participent à la baisse de Ca²⁺ intracellulaire et à la relaxation.

3.2 Mécanisme de la relaxation

La MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) est très active dans les CML. Dès que la phosphorylation par la MLCK diminue, la MLCP va déphosphoryler la myosine. Cette baisse de l'activation de la MLCK est consécutive à la diminution du Ca²⁺ intracellulaire. Au niveau des CML, la baisse du taux de Ca²⁺ intracellulaire ne va pas provoquer immédiatement une relaxation. La CML a la particularité de rester pendant un certain temps dans un état contracté après un stimulus, même après l'arrêt de celui-ci. Cette particularité est encore une fois liée aux rôles fonctionnels des tissus musculaires lisses adaptés à des contractions musculaires prolongées.

3.2.1 Déphosphorylation de la myosine par la MLCP

La **phosphatase** spécifique de la chaîne légère (Myosin Light Chain Phosphatase ou **MLCP**) de la myosine va, en aval de la cascade de transduction, déphosphoryler cette protéine et ainsi inhiber les interactions myosine-actine. Cette MLCP est indépendante du Ca²⁺ pour son fonctionnement. Ainsi en présence d'une faible concentration de Ca²⁺, l'équilibre est en faveur de la MLCP alors que lors d'une hausse de Ca²⁺, c'est l'activité de la MLCK qui prédomine.

3.2.2 Prolongation de la phase de contraction

Effectivement, la tension musculaire est maintenue même après la baisse de la concentration de Ca²⁺ et de la phosphorylation de la MLC. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène :

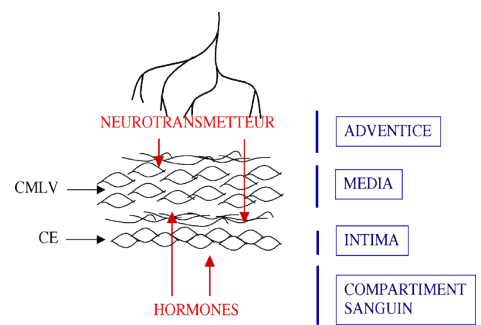
Le premier est l'hypothèse de l'état " verrouillé " (latch-state) et la formation de latch-bridge c.a.d la formation de ponts " actine-myosine " alors que la myosine n'est plus phosphorylée.

La deuxième hypothèse est plutôt centrée sur la modulation des différents filaments du cytosquelette. Les interactions protéiques entre les différentes molécules des filaments seraient régulées par l'état conformationnel des protéines constitutives et des changements conformationnels pourraient aboutir à la régulation des interactions actine-myosine. La protéine centrale de cette modulation serait la protéine HSP20.

C- Régulation de la contraction/relaxation de la CML

L'état plus ou moins contracté des différentes CML de l'organisme peut être contrôlé à la fois par le **système nerveux** et par le **système hormonal**. Selon l'organe, le tissu, le type cellulaire ou le territoire considéré, le contrôle est différent même si certaines hormones exercent le même effet sur les CML quelles que soient leurs fonctions.

Les modes d'actions du système nerveux et du système hormonal sont différents, de part la structure du vaisseau, et de part la localisation des CML dans ces vaisseaux au niveau de la média.



Effectivement, si les afférences nerveuses peuvent être en contact avec les CMLV, les hormones sont transportées par le sang et ne peuvent donc pas être en contact direct avec les CMLV. Les hormones agissent donc soit par diffusion, soit par effet indirect via les cellules endothéliales. Cependant, les substances libérées par les terminaisons nerveuses peuvent également diffuser vers les cellules endothéliales si elles ne sont pas dégradées ou recaptées immédiatement. (Fig.) Dans ce cas, ces neurotransmetteurs vont agir comme des hormones paracrines. Ainsi, la limite entre hormones et neurotransmetteurs devient plus floue.

Le système nerveux autonome contrôle l'activité des différents organes. Il n'est pas séparé du système nerveux central, mais agit de façon autonome sur des organes tels que le cœur, les vaisseaux, le système digestif et bien d'autres. Le système nerveux autonome est divisé en deux parties : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. Ces deux systèmes sont différenciés par le neurotransmetteur post- ganglionnaire libéré lors d'une stimulation : noradrénaline dans le cas du système sympathique et acétylcholine pour le système parasympathique.

1.1 Système nerveux sympathique

Les fibres sympathiques participent au tonus vasculaire et ont une influence **vasoconstrictrice**. La **noradrénaline** libérée au niveau des fibres post-ganglionnaires sympathiques peut agir sur des récepteurs **α -adrénergiques des CMLV** et provoquer une **vasoconstriction**. La **vasodilatation** induite par une baisse de l'activité des fibres sympathiques est importante et participe à la vasodilatation autant que l'activation du système antagoniste : le système parasympathique. **A pression artérielle normale (120 mmHg/80 mmHg) les vaisseaux sont sous " tonus sympathique " : c'est le système sympathique qui est en activité.**

L'action de la noradrénaline sur des récepteurs de type **β -adrénergique** provoquerait au contraire une **vasodilatation**. C'est donc l'expression de l'un ou de l'autre type de récepteurs qui détermine la réponse de la CML au système sympathique.

1.1.1 Récepteurs alpha adrénergiques

Il existe deux types de récepteurs α -adrénergiques, les **récepteurs α_1** et les **récepteurs α_2** , distingués pharmacologiquement selon leurs affinités pour divers agonistes et antagonistes.

Les récepteurs α_1 étaient couplés à une production d'IP3 via l'activation d'une PLC par une protéine Gq/11. On retrouve les récepteurs α_1 notamment sur les artères irriguant les reins, les territoires splanchniques et la peau. Dans ces organes, la fixation des catécholamines provoque une **vasoconstriction** et donc une **diminution du débit sanguin local**.

Les récepteurs α_2 se retrouvent quant à eux essentiellement au niveau des veines où leur activation provoque également une faible **vasoconstriction** qui favorise le retour veineux. Ils agiraient en activant une protéine G_i , qui inhiberait l'activité des adénylyl cyclase (AC), mais aussi par inhibition de l'ouverture des CCVDs, et activation des canaux potassiques.

1.1.2 Récepteurs bêta adrénergiques

Il existe plusieurs isoformes de récepteurs β -adrénergiques : les **récepteurs β_1 , β_2 et β_3** .

Les récepteurs β_1 au niveau du cœur et des artères coronaires où la fixation des catécholamines provoque une dilatation des artères coronaires et au niveau du cœur un effet inotrope.

Les récepteurs β_2 au niveau des artères des muscles squelettiques.

Tous les récepteurs β -adrénergiques sont couplés à une protéine G_s qui va activer la production d'AMPc par une Adénylate Cyclase.

1.2 Système nerveux parasympathique

Les fibres parasympathiques ont une influence **vasodilatatrice**. Leur rôle est moins important que celui des fibres sympathiques puisque à l'état basal, l'organisme est sous tonus sympathique.

1.2.1 Fibres cholinergiques

Le système nerveux parasympathique cholinergique innerve principalement au niveau du système vasculaire les artères cérébrales et les artères coronaires. Ces fibres ne sont pas spontanément actives, mais vont libérer de l'acétylcholine (Ach) en cas de stimulation. L'Ach agit ensuite au niveau des **récepteurs muscariniques** sur la CMLV mais aussi sur les cellules endothéliales.

Les CMLV, l'activation de récepteurs muscariniques de type M_3 induit une élévation du Ca^{2+} cytoplasmique consécutive à l'activation d'une PLC, qui va aboutir à une **contraction** de la cellule.

Pendant, au niveau **des cellules endothéliales**, l'Ach provoque une **libération de NO**, aboutissant à la **vasorelaxation**.

1.2.2 Autres neurotransmetteurs

Les autres neurotransmetteurs du système parasympathique sont le VIP, l'histamine, les purines, la sérotonine, la substance P, le CGRP et les enképhalines. Toutes ces substances peuvent être libérées par le système nerveux sympathique ou parasympathique en même temps.

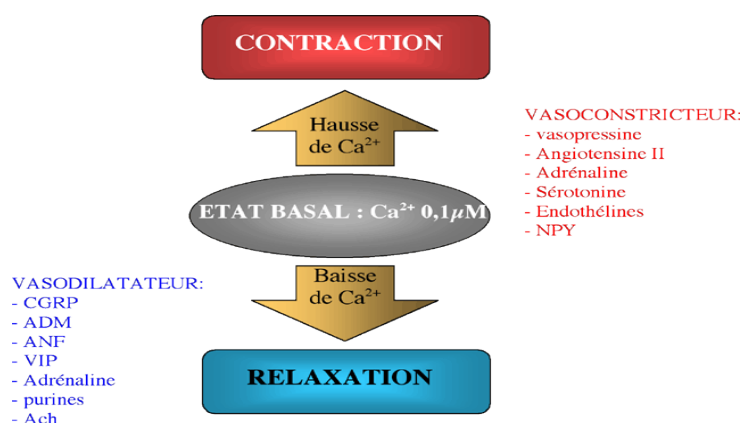
2) Contrôle hormonal

De nombreuses hormones contrôlent la contraction des CMLV. Les principales hormones régulant la contractilité des vaisseaux sont **l'adrénaline** et la noradrénaline, l'hormone antidiurétique (**ADH**) ou vasopressine, **l'ANF** (Facteur Atrial Natriurétique), le système rénine-angiotensine-aldostérone (**SRAA**), les kinines (bradykinine), l'histamine, la sérotonine, mais aussi le CGRP, les prostaglandines, etc. Ces substances sont soit vasorelaxantes, soit vasoconstrictrices.

Figure 10 : Régulation hormonale de l'état contractile des CMLV. Les vasodilatateurs induisent une baisse de Ca^{2+} alors que les vasoconstricteurs augmentent ce taux.

Leurs modes d'actions sont différents et

elles vont agir sur le taux de Ca^{2+} soit en l'augmentant, soit en le diminuant (Fig. 10). Elles peuvent avoir



un mode d'action endocrine, paracrine et même autocrine. Ces hormones véhiculées par le sang peuvent agir via les cellules endothéliales, ou alors traverser cette barrière endothéliale.

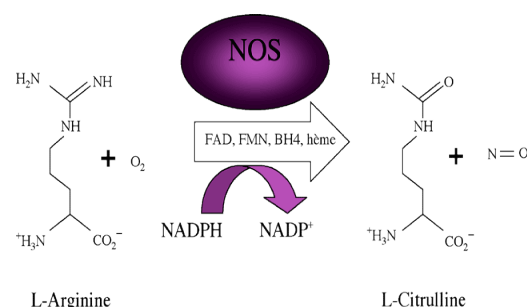
2.1 Rôle des cellules endothéliales dans la contraction des CMLV

Les cellules endothéliales de la paroi vasculaire ont une importance considérable dans le contrôle de l'état de contraction des CML qui se situe à proximité. Une grande part des hormones circulantes peut provoquer une vasodilatation indirecte via les cellules endothéliales en provoquant une libération de monoxyde d'azote (NO) qui va diffuser vers les CML proches et provoquer une **vasodilatation** par production de **GMPC** via l'**activation d'une Guanylate cyclase (GC)**. Cette hausse du taux de GMPC entraîne au niveau des CML une activation des **PKG** qui elle va entraîner la phosphorylation du **phospholambane**. Ce dernier favorise le **recaptage du Ca²⁺** par les **SERCAs** et donc la **relaxation**.

2.1.1 Production de NO

La production de NO est catalysée par des enzymes (Fig. 11) : les **NO synthases** qui forment du **NO** à partir d'**arginine** et d'**oxygène**.

Figure 11 : Formation de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales. La réaction est catalysée par une enzyme la NO synthase (NOS) en présence de différents cofacteurs : La flavine Adénine dinucléotide(FAD), la Flavine mononucléotide (FMN), la BH4 et l'hème oxygéno-réductase



Partie III. REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

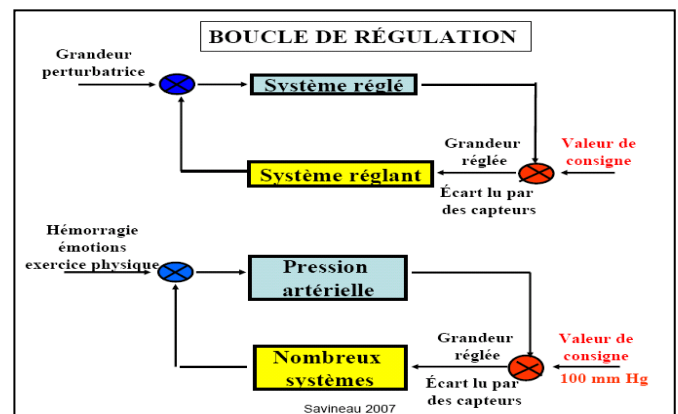
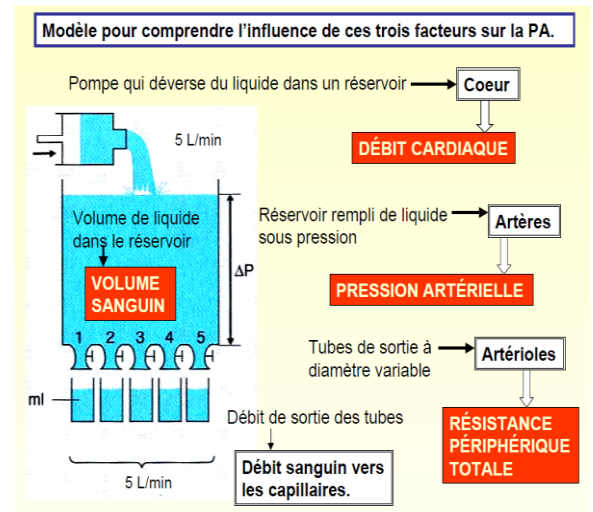
1/ Introduction

La pression artérielle (PA) est maintenue à un niveau constant malgré l'existence de plusieurs facteurs de variation (effort physique..). Toute variation de la PA est suivie par l'intervention de mécanismes qui la ramènent à sa valeur initiale. A l'état normal, les variations de la PA sont brèves et limitées. Cet équilibre s'effectue autour d'une position stable, pratiquement constante d'une mesure à l'autre chez un sujet donné, bien que les conditions d'examen ne soient jamais strictement identiques. Ceci suppose l'existence d'une double régulation:

- la régulation qui situe, à un niveau donné, la PA nécessaire à l'organisme
- la régulation qui tend à ramener la PA à cette valeur prédéterminée, après une variation physiologique ou accidentelle.

La PA agit par un mécanisme de rétroaction (*feedback*). Elle est en même temps le facteur contrôlé et contrôleur. La pression artérielle est le produit mathématique du **débit cardiaque** et de la **résistance artériolaire**. Ces deux paramètres s'adaptent continuellement en fonction des besoins.

$$PA = DC \times RPT$$



Cette relation permet de montrer que, pour que la PA demeure fixe, toute variation du débit cardiaque doit s'accompagner d'une modification proportionnelle de la résistance périphérique et inversement. Par conséquent, les deux facteurs fondamentaux qui entrent en jeu rapidement sont le **fonctionnement cardiaque et la vasomotricité**. (Le volume intervient à long terme). Alors, pourquoi une régulation centrale de PA est-elle nécessaire ?

Une régulation de PA prenant en compte tous les territoires vasculaires et la volémie est indispensable de façon à permettre une perfusion optimale et rendre possible la poursuite du métabolisme aérobie.

- À **court terme**, cette régulation est surtout **neuro-hormonale**.
- À **moyen terme** l'organisme optimise contenant (rôle de la **vasomotricité veineuse**) et contenu (échanges de **liquide entre sang et secteur interstitiel**, régulation de la **volémie**).
- À **long terme**, réguler PA, c'est nécessairement réguler la volémie, c'est-à-dire adapter les apports de liquide (soif) aux pertes contrôlées (diurèse) ou non (vomissement, diarrhées) et aux besoins (conditions thermiques).

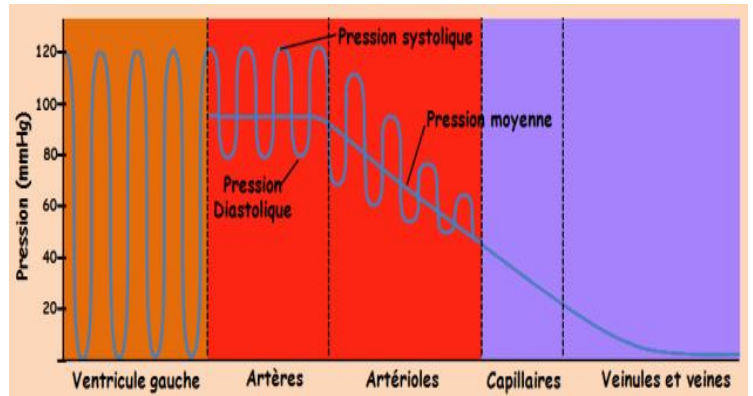
Pour qu'il y ait régulation, il faut un **appareil détecteur** pour collecter les renseignements. Ceux ci sont collectés par des structures sensibles qu'on appelle récepteurs. L'organisme possède des récepteurs capables de détecter, donc de corriger, des variations même minimales de pression. On distingue:

- **les barorécepteurs:** sensibles à des variations de pression
- **les chémorécepteurs:** sensibles à des variations de concentration des gaz et de l'acidité du sang
- **les volorécepteurs:** sensibles aux variations du volume sanguin.

La pression artérielle varie au rythme des contractions cardiaques

La pression artérielle dans la *circulation systémique* évolue entre une valeur haute d'environ 120 mmHg (la **pression artérielle systolique**) et une valeur basse aux alentours de 80mmHg (La pression artérielle **diastolique**).

Comme les artères présentent très peu de résistance à l'écoulement, ces valeurs de pression artérielle restent constantes dans tous les segments artériels. Par contre, c'est au niveau des artéioles que la pression diminue du fait qu'elles offrent une forte résistance à l'écoulement et à leur sortie, les fluctuations entre pressions systolique et diastolique disparaissent, transformant débit et pression pulsatiles en débit stable et uniforme.



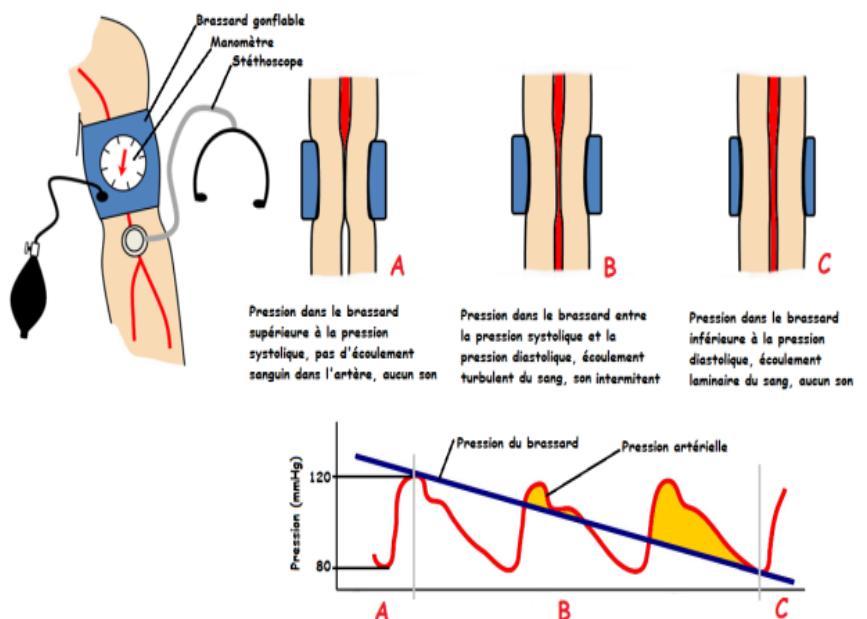
À la sortie des capillaires, la pression veineuse continue à chuter pour atteindre une valeur proche de 0mmHg au niveau du l'oreillette droite.

Détermination de la pression artérielle

La technique généralement utilisée fait appel à l'utilisation d'un **sphygmomanomètre** constitué d'un brassard gonflable et d'un manomètre. Le principe de mesure de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique.

La pression artérielle moyenne (PAM), qui représente la force motrice du sang, est donnée par la relation :

PAM = PAD + 1/3 (PAS-PAD) (le facteur 1/3 est lié à la durée relative de la systole dans le cycle cardiaque).



2/ MÉCANISMES NERVEUX (RÉGULATION A COURT TERME)

Résumé

- Les mécanismes nerveux de la résistance périphérique ont 2 rôles :
- **Distribution du sang de façon à répondre à des besoins précis.** Ex. : durant l'exercice, un certain volume de sang passe des organes du système digestif aux muscles squelettiques
⇒ **Apport d'un surplus de nutriments et d'O₂.**
 - **Maintien d'une pression artérielle moyenne adéquate** : grâce à la modification du diamètre des vaisseaux sanguins. Ex. : en état d'hypovolémie, les artéioles, sauf celles desservant le cœur et l'encéphale, se contractent
⇒ **Apport d'un surplus de sang à ces organes vitaux.**

Rôle du centre vasomoteur : situé dans le **bulbe rachidien**, composé de *neurones sympathiques*, associé aux *centres cardiaques* ⇒ forment le centre cardiovasculaire (= centres cardiaques + centre vasomoteur) qui contrôle : le débit cardiaque, le diamètre des vaisseaux sanguins
⇒ **Régulation de la pression artérielle.**

Le **centre vasomoteur** envoie constamment des *influx nerveux efférents* à la couche de **muscle lisse des artéioles** ⇒ **tonus vasomoteur** = les artéioles sont presque toujours partiellement contractées.
L'↑ de l'*activité sympathique* ⇒ une **vasoconstriction** générale des **artéioles**,
⇒ une ↑ de la **Pr. Art.** : La ↓ de l'*activité sympathique* ⇒ un **relâchement** du muscle lisse des **artéioles**,
⇒ une ↓ de la **Pr. Art.** : Le **neurotransmetteur** libéré par les neurofibres vasomotrices est la **NA** ⇒ *effet vasoconstricteur*.

L'activité du centre vasomoteur dépend des influx sensitifs provenant :

De barorécepteurs : mécanorécepteurs qui s'étirent en réaction aux variations de la pression artérielle.
De chimiorécepteurs : réagissent aux variations des concentrations d'O₂, de CO₂ et de H⁺ dans le sang.
Des centres cérébraux supérieurs (= hypothalamus et hémisphères cérébraux).

Réflexes déclenchés par les barorécepteurs

Les **barorécepteurs** sont situés dans : les *sinus carotidiens* (= zones dilatées des artères carotides), le *sinus de l'aorte* (= zone dilatée de la crosse de l'aorte), les parois des *grosses artères élastiques du cou et du thorax*.

□ Les *mécanismes* sont régis par des **arcs réflexes viscéraux** :

1. *Stimulus* : **variation** de la **pression artérielle**.
2. *Capteur du stimulus* : **barorécepteur**.
3. *Voie afférente* : **neurone sensitif afférent**.
4. *Centre d'intégration* : **centre vasomoteur** ou les **centres cardiaques**.
5. *Voie efférente* : **neurones sympathiques** ou **parasymphathiques**.
6. *Effecteur* : **muscle lisse** de la *paroi des vaisseaux* ou **noeud sinusal** dans le myocarde.

La résistance périphérique et le DC sont donc contrôlés simultanément

⇒ **réduction des variations de pression artérielle** (= retour immédiat, réflexe aux valeurs normales).

Fonction des barorécepteurs (= sensibles aux variations de la pression artérielle) : **limiter les variations importantes et transitoires de la pression artérielle** (ex. : celles se produisant à l'occasion de changements de position). Le **réflexe sino-carotidien** maintient un apport sanguin correct à l'*encéphale*.

Le **réflexe aortique** maintient une pression artérielle satisfaisante dans l'ensemble de la *circulation systémique*.

2/ MÉCANISMES NERVEUX (RÉGULATION A COURT TERME)

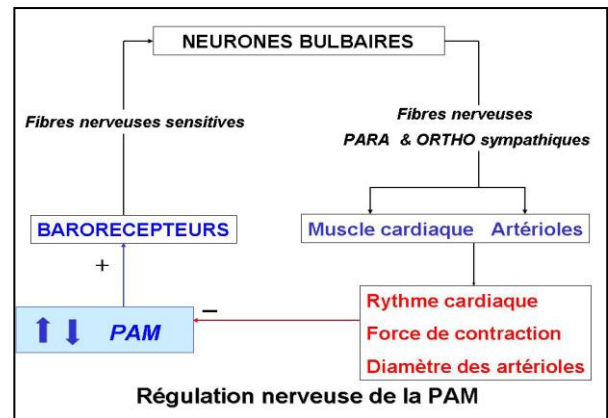
Régulation à court terme (mise en jeu, quelques secondes à quelques min)

1 / Introduction

A pour but de corriger les déséquilibres temporaires de pression comme ceux provoqués par les changements de position, l'exercice ou l'hémorragie. Et quelques soit la cause, la réponse est habituellement une série de réponses **réflexes** autonomes rapides qui se font à travers les centres cardiovasculaires du bulbe.

Les acteurs :

- Les barorécepteurs.
- Nerf de Hering et nerf de Cyon (IX et Xe paire des nerfs crâniens).
- les centres cardiovasculaires du bulbe.
- Les effecteurs (cœur et vaisseaux)
- Mise en jeu du réflexe:
 - Réflexe barorécepteur.
 - Réflexe orthostatique

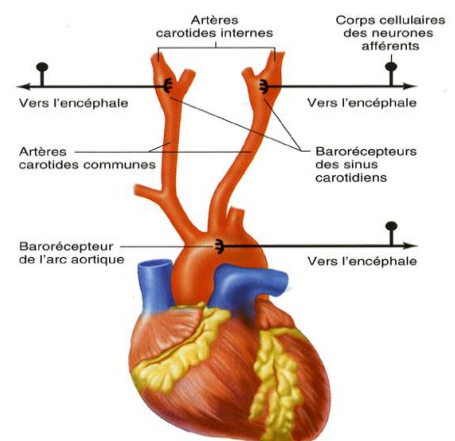
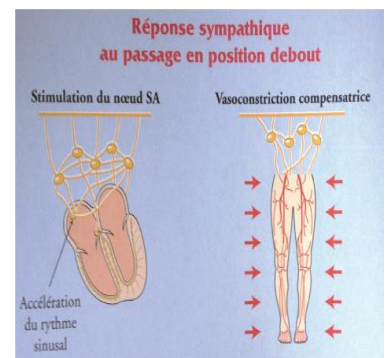


1/ Immédiats : (qq. secondes) : Il s'agit de la modulation réflexe du tonus vasoconstricteur due au **baroréflexe** et accessoirement au **chémoréflexe**. C'est une boucle d'asservissement de Pression Artérielle :

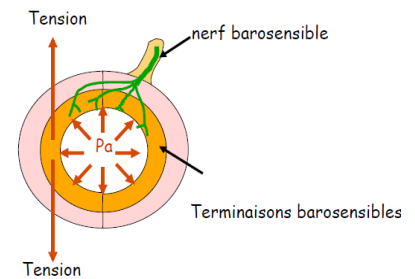
a) LA BAROSENSIBILITE (sensibilité à la pression)

- Les **barorécepteurs** de la crosse aortique et le sinus carotidien sont les **capteurs**. Ils sont sensibles aux variations de pression dans les parois : ils déchargent des potentiels d'action à partir d'une tension seuil et leur fréquence de décharge est la même quelle que soit la tension quand elle est supérieure à la tension seuil. Ils n'ont pas tous le même seuil et au fur à mesure que la tension augmente, le nombre de récepteurs répondeurs augmente. Une augmentation de la pression artérielle stimule les barorécepteurs et une baisse à l'effet inverse. Les récepteurs répondent en quelques secondes à une modification de **PA > 2 mmHg**.

Remarque : Les **chémorécepteurs** fournissent des signaux utilisés par la régulation réflexe de PA : une baisse de pH, de PO₂ ou une élévation de PCO₂, augmentent le nombre d'influx issus des chémorécepteurs carotidiens et stimulent le centre vasoconstricteur.



Structure baroréceptrice: Les récepteurs périphériques sont des zones cellulaires sensibles contenues dans la paroi de certains vaisseaux. Les zones barosensibles sont situées à l'origine de chaque artère carotide interne dans une formation spécialisée: le **sinus carotidien**. Elles sont situées également au niveau de la **crosse de l'aorte** (barorécepteurs aortiques). Dans l'adventice, il existe de nombreuses terminaisons nerveuses. Les boutons sensibles seront distendus (étirés) lorsque la PA augmente. Les barorécepteurs sont sensibles également à la distension de la paroi.



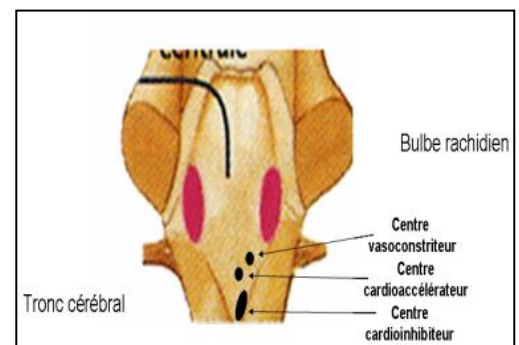
b) Les voies afférentes (= centripètes ou ascendantes) : Elles sont représentées de chaque côté par :

- le **nerf sinusal** ou **nerf de Hering**. Ces nerfs sont issus des chémorécepteurs et barorécepteurs au niveau des sinus carotidiens et cheminent dans le **glosso-pharyngien (IX)**.
- le **nerf aortique** ou **nerf de Cyon**, appelé également nerf dépresseur. Ces nerfs sont issus des barorécepteurs de la crosse aortique et rejoignent les **nerfs pneumogastriques ou vagues (X)**.

Ces nerfs stimulent un centre intégrateur, le **noyau de tractus solitaire, NST**, qui inhibe à son tour, via un centre intermédiaire, le CMVB du plancher du 4ème ventricule et stimule le noyau du X.

La **stimulation de ces fibres entraîne l'hypotension**. La diminution de la PA peut être rapportée à une **bradycardie** et à une diminution du **tonus vasculaire**.

c) Les centres bulbaires : Les sections au-dessus du bulbe ne modifient ni la PA, ni les réflexes cardiovasculaires. Par contre, la section sous bulbaire engendre une chute considérable de la PA. Il en est de même des lésions extensives du bulbe. D'où l'importance du bulbe comme centre de régulation tensionnelle. Par la suite, les zones pressives et dépressives du bulbe ont été recherchées par stimulations. Arrivées au bulbe, les fibres afférentes cheminent à travers les (tiers moyen et postérieur) du **faisceau solitaire**. Elles se terminent sous le plancher du 4e ventricule, dans le noyau du **tractus (ou faisceau) solitaire (NTS)**, noyau sensitif, du vague et du glosso-pharyngien où s'effectue la **première synapse**. Des neurones intercalaires très courts établissent un relais, d'une part avec le noyau dorsal du vague, d'autre part avec (une zone plus ventrale et plus latérale) "**centre vasomoteur**".



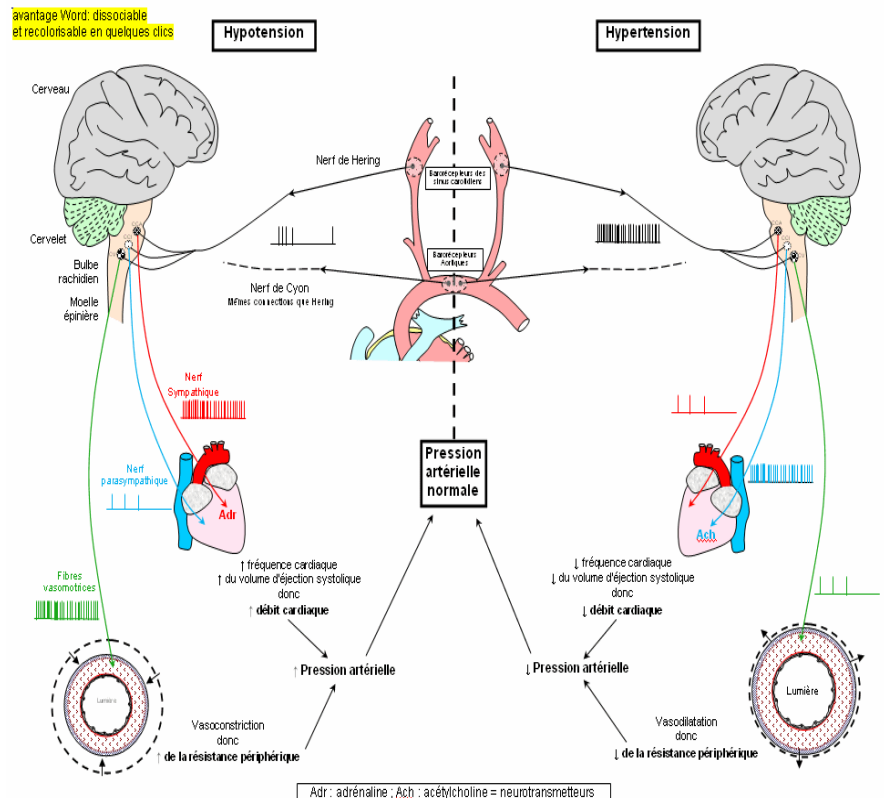
d) Les voies efférentes: sont doubles:

- les **fibres vagales** : Les nerfs **pneumogastriques** sont moteurs. Activés, ils diminuent le rythme cardiaque et par conséquent la pression artérielle. On dit, alors, qu'ils ont un effet **modérateur**.

➤ - **les fibres orthosympathique** : Le filet **sympathique** est également moteur, mais, son activation est suivit d'une accélération du rythme cardiaque et par conséquent une augmentation de la pression artérielle. On dit, alors, qu'il a un effet **accélérateur**. Ces fibres sont représentées par des neurones bulbo spinaux originaires de l'air pressif, dont les fibres empruntent les cordons latéraux de la moelle; elles se terminent dans la substance grise du premier segment thoracique au deuxième segment lombaire, par une synapse avec les neurones préganglionnaires. Les fibres postganglionnaires innervent les **vaisseaux**, le **coeur** et les **médullosurrénales**.

3) Fonctionnement de l'arc réflexe : La pression artérielle n'agit pas directement. Les barorécepteurs sont en fait des mécanorécepteurs

activés par une distension pariétale localisée dont le degré dépend du niveau de pression artérielle et de l'état de la paroi vasculaire. C'est à dire plus la pression augmente, plus la fréquence de potentiels d'actions augmente et réciproquement. **Les nerfs de Cyon et de Hering** liés à ces **barorécepteurs**, transportent l'état de la pression artérielle sous forme d'une fréquence de potentiels d'actions vers le **centre bulbaire**. De ce centre partent deux types d'inter neurones : un vers **le centre moteur du pneumogastrique** et l'autre vers le **centre vasomoteur lié à la moelle dorsale sympathique**.



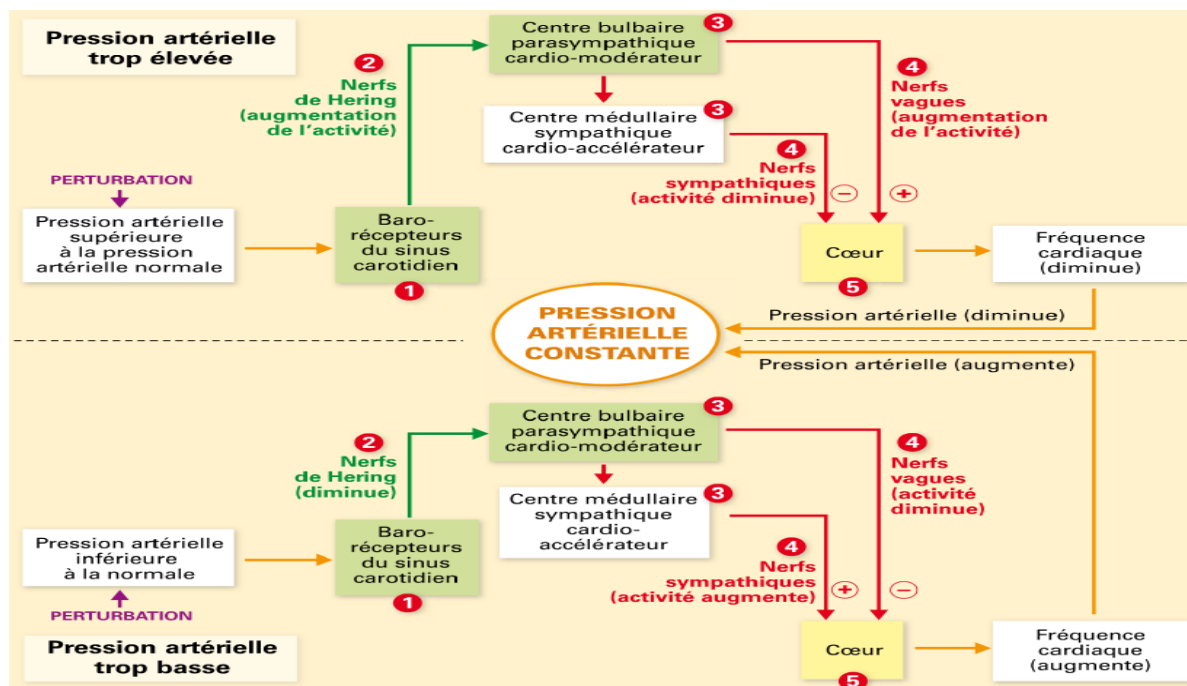
L'activation de l'une ou de l'autre de ces deux voies est de type réflexe et dépend de l'état de la pression artérielle d'où pour la régulation de la pression artérielle, on a deux types de réflexes :

- 1- Le réflexe **cardiomodérateur** qui agit pour corriger l'état **d'hypertension**.
2. Le réflexe **cardioaccélérateur** qui agit pour lutter contre un état **d'hypotension**.

Réactions à l'hypertension : C'est le cas d'injection d'une quantité importante de sérum physiologique. Quand la PA augmente (**augmentation du volume**), les zones **barosensibles sont stimulées**, la valeur de la pression artérielle sera traduite par une augmentation de la fréquence de potentiels d'actions qui parcourent les nerfs de **Cyon et de Hering**, l'influx nerveux dans les voies afférentes augmente. Ceci **stimule le centre cardio-inhibiteur** et **inhibe le centre vasoconstricteur**, il y aura, alors, **activation du pneumogastrique et inhibition du filet sympathique**. Le résultat sera une diminution de la fréquence du rythme cardiaque, les vaisseaux sanguins (artérioles) augmentent de

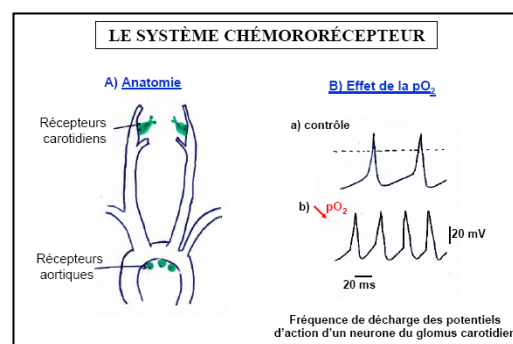
diamètre et par conséquent diminution de la pression artérielle. L'hypotension produite est le résultat de deux phénomènes: **Réduction de la fréquence cardiaque** & **Vasodilatation**.

Réaction à l'hypotension : C'est ce qui se passe quand on observe une hémorragie: La PA chute (cqs de la **diminution du volume**), **hyperactivité sympathique**: cardio-accélération, **renforcement du tonus VC**, et par conséquent augmentation de la pression artérielle. L'hypotension produite est le résultat de deux phénomènes: **Augmentation de la fréquence cardiaque** & **Vasoconstriction**.



2) **LA CHEMOSENSIBILITE.**

Les **zones chémosensibles** sont formées d'amas cellulaires localisés à la bifurcation carotidienne (**corpuscule carotidien**) et le long de la crosse aortique (**glomus sous aortique**). Les fibres qui en sont issues empruntent respectivement le trajet du **glossopharyngien** et du **pneumogastrique** jusqu'au **noyau du tractus solitaire**.

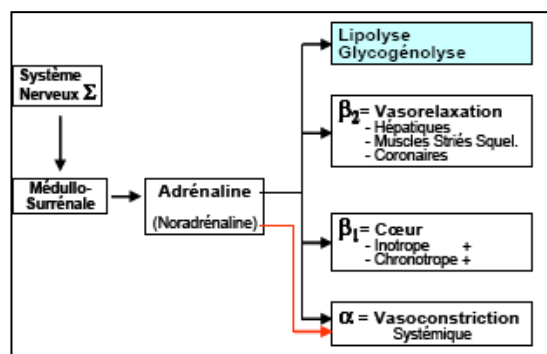


Le rôle principal du réflexe chémorécepteur artériel est la **stimulation de la respiration**. L'action sur la pression artérielle est accessoire. Elle vise à approvisionner **le cerveau et le coeur en oxygène** à travers la **vasoconstriction périphérique générale** et l'**augmentation de la PA**.

Les chémorécepteurs sont stimulables par une **baisse de la pression artérielle**. Le seuil de stimulation des chémorécepteurs est situé plus bas (au-dessous de 80 mm Hg) que celui des barorécepteurs. Cette stimulation indirecte est due aux perturbations métaboliques. (une **baisse de la PO₂**, une **augmentation de la PCO₂** ou une augmentation de la **concentration des ions H⁺** (PH) dans le sang artériel perfusant les corps carotidien et aortique. Ainsi, une **hypoxie** sévère entraîne une **hypertension** et une **vasoconstriction** au niveau des membres et des intestins.

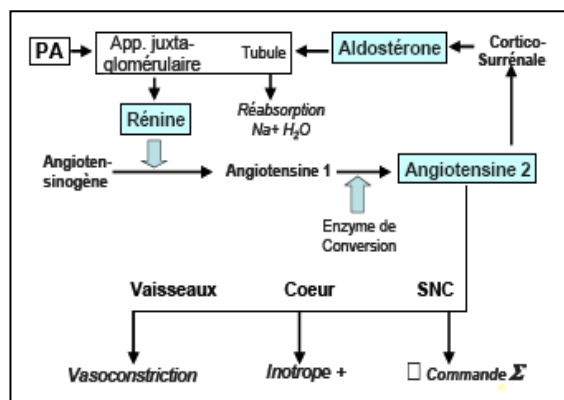
2/ Médiats : (début en 1 min, persistance possible au long cours) : Les facteurs humoraux relayent les facteurs nerveux qui font face aux besoins immédiats. Intervenant en relais prolongé, ils ont une grande importance physiopathologique. Ce sont des agents vasoactifs artériels ou veineux.

a) La médullosurrénale : Elle n'intervient dans la régulation de PA qu'en cas de réaction de **stress** (- hémorragie grave, stress++, activation sympathique). Au sein du système sympathique, la **médullosurrénale** constitue en quelque sorte un ganglion sympathique, libérant son médiateur l'**adrénaline** dans le courant sanguin, ce qui en fait un organe endocrine. L'adrénaline a des effets **inotropes et chronotropes positifs sur le cœur**, des effets **vasoconstricteurs sur les vaisseaux systémiques** (mais **vasorelaxants sur les vaisseaux du cœur, du foie et des muscles**).



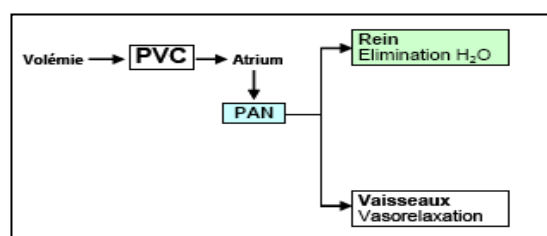
b) Le système rénine angiotensine (SRA) :

La **rénine** est produite par l'appareil juxta-glomérulaire en réponse à une **chute de la pression sanguine**. Elle permet la transformation de l'**angiotensinogène** en **angiotensine 1**. Cette dernière est transformée en **angiotensine 2** qui possède plusieurs effets. Elle stimule la libération d'**aldostérone**, agit directement sur les vaisseaux (**vasoconstriction systémique**) et sur le cœur (**effet inotrope positif**). Enfin, au niveau du système nerveux central, elle renforce la commande **sympathique**.



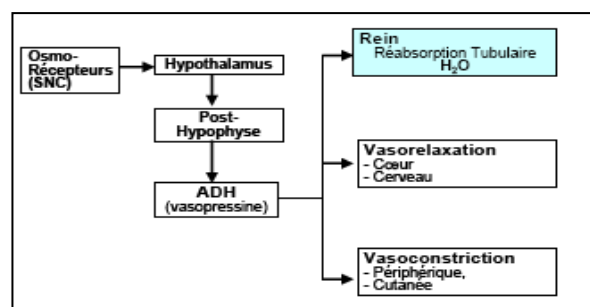
c) Le Facteur Atrial Natriurétique (FAN) :

Le FAN est libéré lorsque les oreillettes sont distendues (augmentation du retour veineux, **hyper volémie** et /ou **ingestion de sel**). Le FAN augmente la **natriurèse** par augmentation massive et rapide de la filtration et diminue la réabsorption tubulaire proximale de sodium. Son effet **myorelaxant** s'exerce *in vivo* pour des concentrations supra physiologiques. Le FAN **inhibe** les **sécrétions de rénine** (augmentation de la natriurèse) et d'**aldostérone**.



d) L'ADH (ou vasopressine) :

L'ADH favorise la réabsorption de l'eau par le tubule collecteur. Sa sécrétion est induite par les variations de l'**osmolarité plasmatique**, et de la **volémie**. L'ADH **diminue** les pertes rénales d'eau (rétablissant l'osmolarité dans le premier cas, la volémie dans le second). Elle intervient également sur les vaisseaux, entraînant une **vasorelaxation cérébrale et cardiaque** et une **vasoconstriction systémique**.



3/ REGULATION A MOYEN ET LONG TERME(Mécanismes Rénaux)

(Mise en jeu qq heures, pouvant persister longtemps)

En cas de perturbation prolongée de la pression artérielle)

RESUME

- ⇒ Les *barorécepteurs* s'adaptent à des états chroniques de basse ou de haute pression.
- ⇒ Les *mécanismes de régulation à court terme* ne sont alors plus efficaces.
- ⇒ Les **reins prennent alors le relais pour le maintien de la PA à des valeurs normales.**

Mécanismes d'action :

Les **reins** interviennent en contrôlant le **volume sanguin** (= maintenu à ≈ 5 L).

↑ **Du volume sanguin** (= origine possible : consommation excessive de sel ⇒ rétention d'H₂O dans l'organisme ⇒ ↑ la quantité de liquide dans les vaisseaux) ⇒ ↑ de la **PA** moyenne.

⇒ **Réponses de l'organisme :**

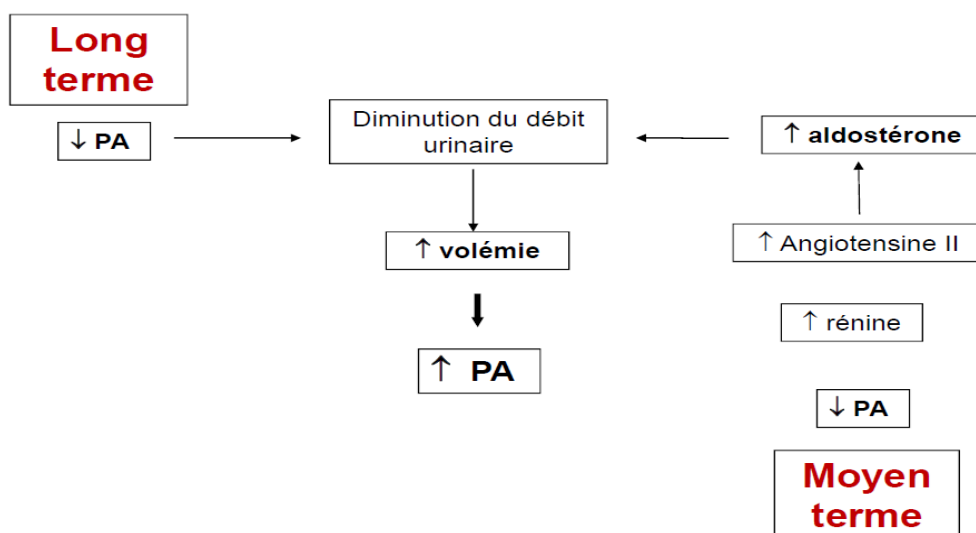
élimination d'H₂O par les reins,

- ⇒ ↓ du **volume sanguin**,
- ⇒ ↓ de la **PA**.

↓ **Du volume sanguin** (= origines possibles : hémorragies ou déshydratation survenant lors d'un exercice intense) ⇒ ↓ de la **PA** moyenne.

⇒ **Réponses de l'organisme :**

- ↑ de la *réabsorption d'H₂O par les reins*,
- ⇒ ↑ du **volume sanguin**,
- ⇒ ↑ de la **PA**.



3/ Régulation à moyen et à long terme de la PA

3.1/ Régulation moyen terme de la PA

Echanges liquidiens avec le secteur interstitiel : Il est possible de stocker du liquide dans le secteur interstitiel quand la **pression augmente** dans le capillaire ou à l'inverse de faire passer du liquide à ce secteur vers le sang pour **augmenter la volémie**. Ceci permet des adaptations généralement transitoires.

En cas d'hypovolémie (hémorragie...), l'organisme puise dans le secteur interstitiel pour maintenir PA avec des conséquences néfastes pour les cellules déshydratées si cela persiste.

Relaxation veineuse à l'étirement :

En cas d'augmentation de la **pression veineuse** par **hypervolémie**, la PA devrait suivre par augmentation du remplissage et du débit cardiaque, le baroréflexe artériel essaie de limiter cette montée ; quand son action devient insuffisante pour empêcher l'augmentation de PA, la distension veineuse aide le baroréflexe. L'essentiel du sang est dans le territoire veineux, les veines sont très distensibles.

Le mécanisme inverse fonctionne aussi en cas d'**hypovolémie** avec **chute de PA** : la pression veineuse baisse (les veines périphériques ne sont plus accessibles).

Au total existent des mécanismes efficaces à **moyen terme** pour atténuer les conséquences d'une variation marquée de volémie que ne suffit pas amortir le baroréflexe artériel. La seule régulation efficace de la volémie repose cependant sur le **long terme**.

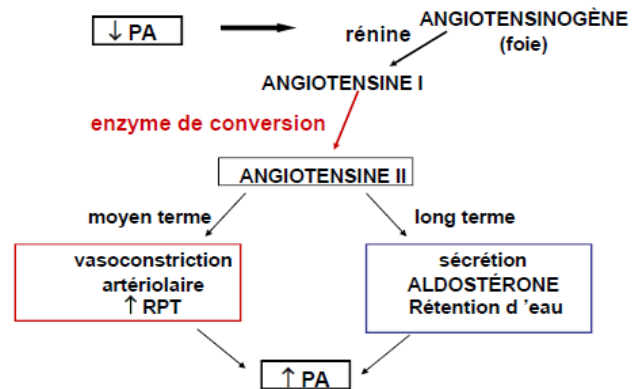
3.2/ Régulation long terme de la PA

Cette régulation concerne **l'équilibre entre les fluides extracellulaires et le volume sanguin** d'une part, et les **mécanismes rénaux qui contrôlent le débit urinaire** d'autre part.

Elle dépend des apports (soif et prise hydrique) et des sorties (pertes hydriques cutanées, intestinales, rénales) ; les pertes ne sont régulées qu'au niveau rénal. **ADH** et **SRAA** favorisent la soif et la restauration de la volémie (réabsorption d'eau -ADH- et de sel et d'eau -SRAA via l'aldostérone) alors que le FAN augmente la natriurèse et diminue la volémie. Une dysfonction rénale se traduira par des troubles de PA.

Pour que l'homéostasie hydro électrolytique permette la survie de l'organisme :

Les mécanismes d'action à moyen terme

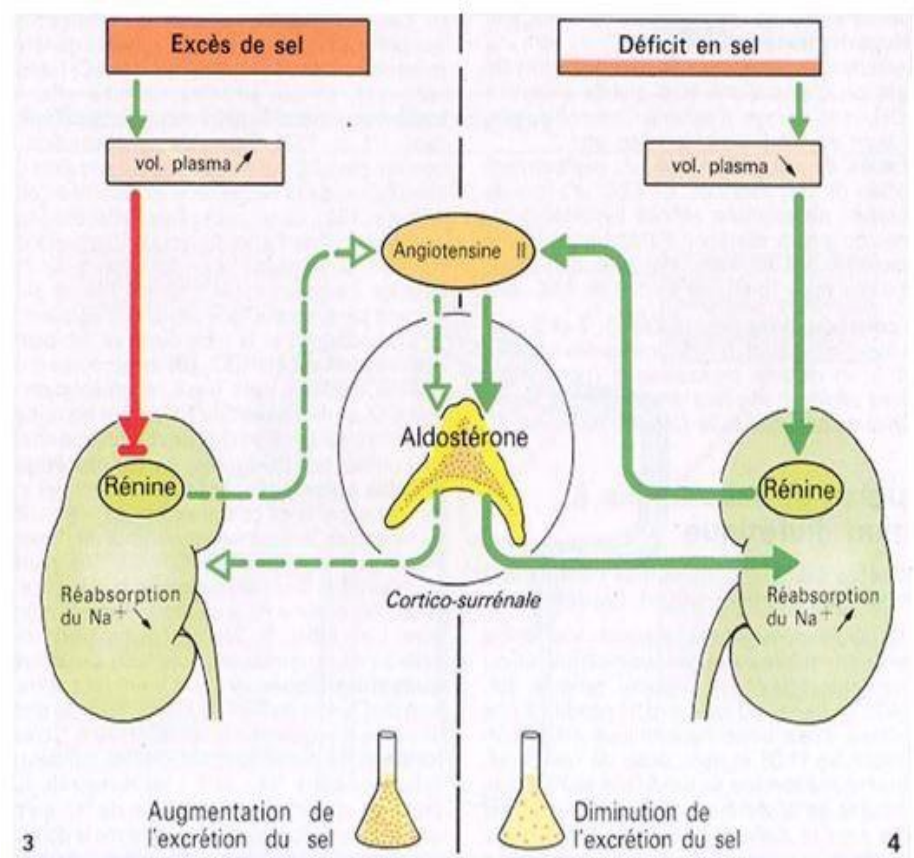


- Il faut d'abord que l'osmolalité plasmatique (290 mOsm/kg H₂O) soit préservée (*Équilibre entre les sorties et les entrées d'eau et des électrolytes*) :

- ADH entraîne réabsorption d'eau.
- Aldostérone entraîne la réabsorption de sodium.
- Angiotensine II est un vasoconstricteur, augmente la soif par action directe sur les centres hypothalamiques et stimule la synthèse d'aldostérone par la corticosurrénale.

- Il faut que la pompe cardiaque assure une PA optimale permettant l'irrigation cérébrale, cardiaque et la filtration rénale mais également le maintien des pressions dans la circulation veineuse de retour sans stase ni oedème.

- Il faut que les artérioles, vannes d'entrée des microcirculations optimisent les besoins locaux.



La volosensibilité

Les variations de volume sanguin sont détectées par des **volorécepteurs** situés dans des sites de basses pressions (les **parois cardiaques, les gros vaisseaux et les poumons**). Les volorécepteurs ne peuvent être contenus que dans ces circuits à basse pression, dans lesquels les variations sont absentes.

- Quand ils sont distendus par l'augmentation du retour veineux au cœur, l'activité sympathique au nœud sinusal est élevée entraînant une **tachycardie réflexe de Bain bridge**. Cependant, au niveau rénal, l'activité sympathique vers les reins est réduite entraînant une **augmentation du débit urinaire** (diurèse).

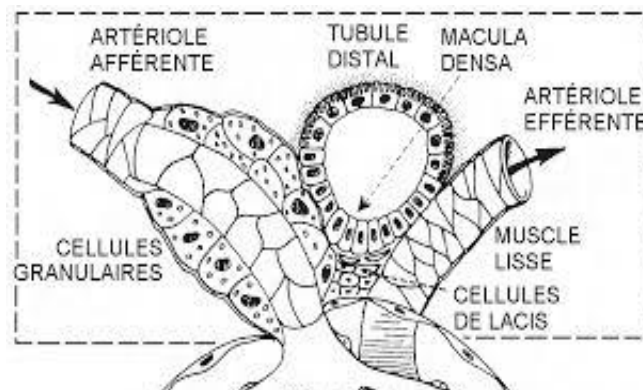
Ces récepteurs pourraient aussi jouer un rôle en :

- Diminution de la formation d'angiotensine
- Diminution d'aldostérone avec augmentation de la diurèse
- Diminution l'excrétion de l'ADH.

Le système Rénine- Angiotensine- Aldostérone (SRAA)

Introduction : Le système rénine-angiotensine est une cascade de réaction permettant l'homéostasie aqueuse et sodique. Son rôle important dans la **régulation de la pression artérielle** passe donc par son influence sur la volémie.

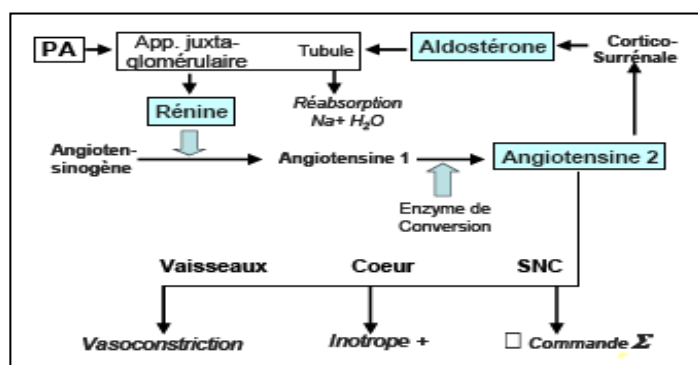
La rénine : Au niveau des néphrons rénaux, tube contourné distale passe entre les artérioles afférentes et efférentes formant une zone appelée **appareil juxtaglomérulaire**. A ce niveau, l'épithélium du tubule forme une plaque cellulaire appelée **macula densa (detecteur de la chute de la concentration du sodium)** et la paroi de l'artériole afférente contient des cellules spécialisées appelées **cellules granulaires ou cellules juxtaglomérulaires** (sécrétion rénine).



Les cellules de la macula densa sont non seulement des récepteurs sensoriels puisqu'elles mesurent le débit dans cette partie du tubule contourné et en plus sécrètent des agents paracrines qui modifient le diamètre de l'artériole afférente. Ces agents paracrines sont responsables du *feedback* tubuloglomérulaire permettant le contrôle local du débit de **filtration glomérulaire**. Les cellules granulaires sécrètent un enzyme dans la circulation sanguine, la **rénine**.

L'angiotensine

L'angiotensinogène est une protéine qui est produite par le foie et libérée dans la circulation sanguine. Cette protéine, inactive, est d'abord convertie en angiotensine I grâce à la **rénine** puis en **angiotensine II**, forme active de la molécule, grâce à une enzyme de conversion de l'angiotensine appelé **ACE** (figure).



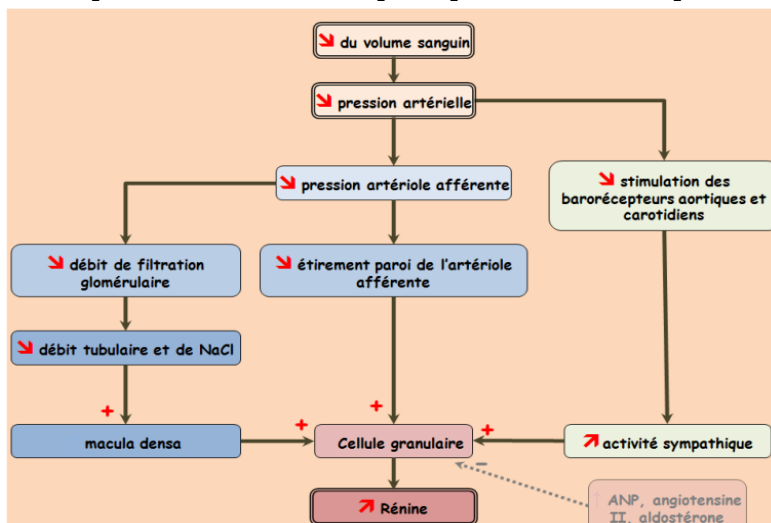
Les facteurs déclenchant la sécrétion de rénine

Les stimuli déclenchant le système rénine angiotensine sont tous liés de manière directe ou indirecte à la **pression artérielle**. Ainsi, une augmentation de la sécrétion de **rénine** et donc de la production d'**angiotensine II** est obtenue :

- Par **mécanisme direct**. Une diminution de pression dans l'artériole afférente diminue l'étirement de la paroi de cette artériole, ce qui a pour effet de stimuler les cellules granulaires de l'appareil juxtaglomérulaire

- Par **stimulation sympathique**. Une baisse de pression artérielle captée par les barorécepteurs carotidiens et aortiques active le système nerveux sympathique dont les voies nerveuses se projetant sur les cellules granulaires provoquent une augmentation de la sécrétion de rénine

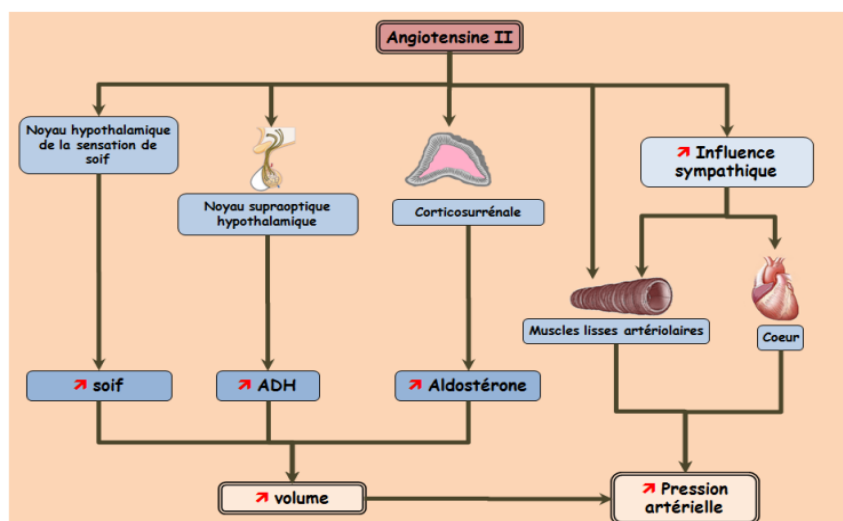
- Par **mécanisme paracrine**. Une diminution de pression artérielle diminue le débit de filtration glomérulaire et donc le débit dans le tubule contourné distal. Cette baisse est captée par les cellules de la **macula densa** qui sécrètent des agents paracrines stimulant les cellules granulaires (Cellule à Rénine)



Par ailleurs, les cellules granulaires sont inhibées par une hormone produite par les cellules des oreillettes du cœur, le peptide auriculaire natriurétique ou ANP, lui-même produit en cas d'augmentation de la pression artérielle. Enfin, notez que la production de rénine est également inhibée par l'*angiotensine II* et l'*aldostérone*

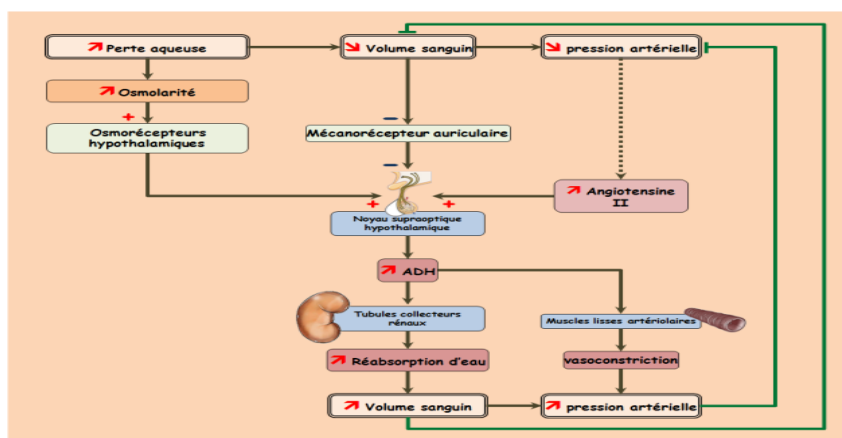
L'effet presseur de l'angiotensine II s'opère par de nombreuses voies

Une augmentation d'angiotensine II est généralement observée 30 à 40 minutes après une baisse de pression artérielle. L'ensemble des actions de cette hormone vont avoir pour effet d'augmenter la pression artérielle puisque les principales actions de l'angiotensine II consistent (figure) :

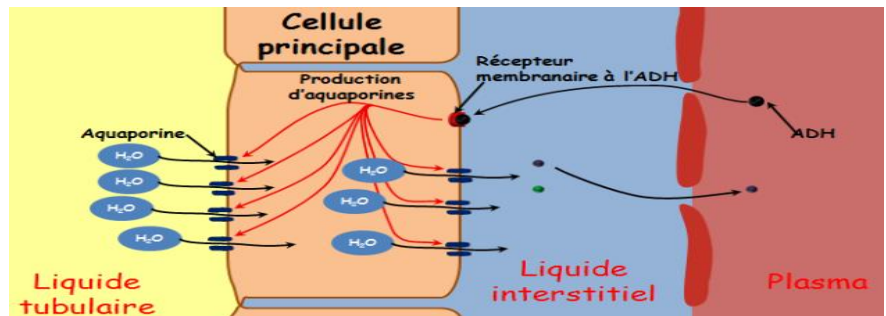


L'ADH provoque un effet hypertenseur par action vasculaire et rénale

L'ADH stimule la production d'**aquaporine** dans les **cellules principales** de la dernière partie du néphron. L'augmentation de sa sécrétion liée à une **diminution du volume sanguin** permet donc une **plus grande réabsorption d'eau** afin de préserver le volume sanguin.



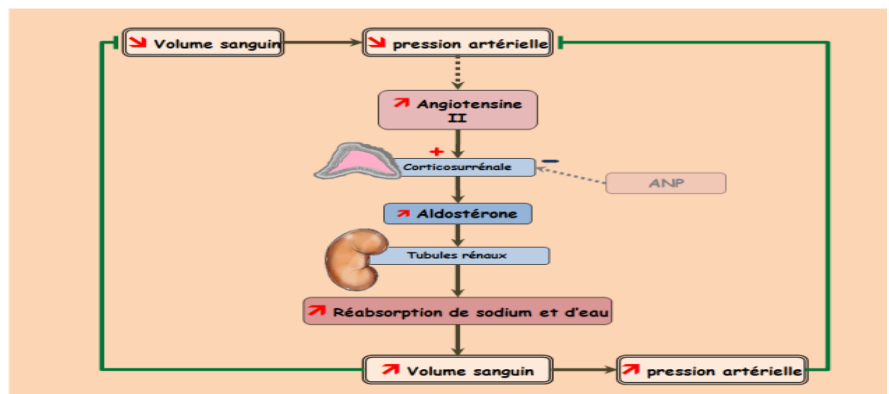
Par ailleurs, la **baisse de pression artérielle** provoquée par la **baisse de volume sanguin** est elle aussi limitée par l'ADH dans la mesure où cette hormone stimule les muscles lisses vasculaires provoquant ainsi la **vasoconstriction artériolaire**



L'aldostérone

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne sécrétée par les cellules de la corticosurrénale.

La fonction principale de cette hormone est de maintenir l'homéostasie sodique et potassique.

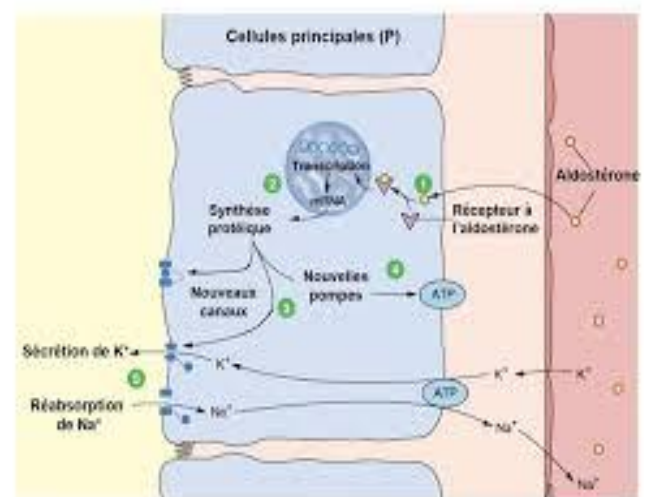


Facteurs déclenchant la sécrétion d'aldostérone

La sécrétion d'aldostérone est intimement liée à la concentration plasmatique de sodium et potassium. Cependant, c'est la stimulation de sa sécrétion par l'angiotensine II qui relie principalement cette hormone à son rôle sur la régulation de la pression artérielle. D'autre part, la sécrétion de cette hormone est inhibée par le peptide auriculaire natriurétique ou ANP.

L'aldostérone provoque une hausse de pression artérielle

Comme nous l'avons déjà détaillé dans le chapitre consacré à la régulation volumique, l'aldostérone entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium (et en parallèle une augmentation de sécrétion de potassium) en agissant sur les cellules principales de la dernière partie du néphron et provoque secondairement une augmentation de la réabsorption d'eau en présence de l'ADH. Cette action entraîne donc une augmentation de la volémie, provoquant une hausse de pression artérielle

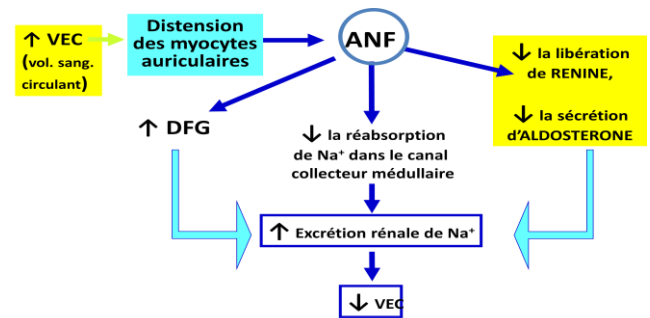


Le peptide auriculaire natriurétique (ANP)

Certaines cellules spécialisées des oreillettes libèrent dans la circulation sanguine le **peptide auriculaire natriurétique** ou ANP.

Les facteurs déclenchant la sécrétion des peptides natriurétiques

Lors d'une **augmentation** de **pression artérielle** liée à une **augmentation de volume sanguin**, l'augmentation de retour veineux provoque une augmentation de la distension des oreillettes au-delà de la normale. Ce stimulus, en plus de provoquer le **réflexe** mettant en jeu les volorécepteurs, entraînent la **sécrétion de l'ANP**.



L'ANP a pour effet de diminuer la pression artérielle en agissant sur de nombreux effecteurs

L'ANP a un effet hypotenseur. Ses actions consistent (voir figure ci-dessous) :

- En une **relaxation des muscles lisses vasculaires** provoquant ainsi une vasodilatation et donc une baisse de pression artérielle
- En une **inhibition de la sécrétion de rénine** par l'appareil juxtaglomérulaire
- En une **inhibition de la sécrétion d'aldostérone** par la corticosurrénale
- En une **diminution de la réabsorption de tubulaire de sodium** diminuant en conséquence la rétention d'eau (souvenez vous que les mouvements d'eau suivent ceux du sodium)
- En une **inhibition du noyau supraoptique** de l'hypothalamus qui sécrète alors moins d'ADH au niveau de la post hypophyse

Bibliographie

D.Belcour ; cardiovasculaire cours Cardiologie PDF.

G. Loirand ;A-M. Lompré ;J-P Savineau& P ; Pacaud ; *Tonus des muscles lisses vasculaires : transmissions du signal dépendantes et indépendantes du Ca^{2+}* ; SYNTHÈSE ; *médecine/sciences* 1997 ; 13 : 766-76

Pacaud P, Grégoire G, Loirand G. Release of Ca^{2+} from intracellular store in smooth muscle cells of rat portal vein by ATP-induced Ca^{2+} entry. *Br J Pharmacol* 1994 ; 113 : 457-62.

Frédéric Schnell ; Régulation de la Pression Artérielle ; Laboratoire de physiologie

Guénard, H. ; Physiologie Humaine | Somabec Éditeur : PRADEL : 2009
ISBN : 9782913996762

Michel Dautzat ; Manuel de physiologie cardio-vasculaire intégrée ; 2002 ; Eds .Sauramps

Lauralee Sherwood Physiologie humaine. Livres gratuits en pdf

Étienne-Paul D'ALCHÉ Comprendre la physiologie cardiovasculaire ; Editeur : Lavoisier MSP ; 2008 (3ème édition)

Physiologie humaine - Sherwood Lauralee - Librairie Eyrolles

Silverthorn, Dee Unglaub ; Physiologie humaine ; 4e édition ; Editeur : Pearson ;2007 ; ISBN : 978-2-7440-7227-7 ; 978-2-326-00220-3

Gerard Tortora, Bryan Derrickson Manuel d'anatomie et de physiologie humaines ; Editeur :De boeck

