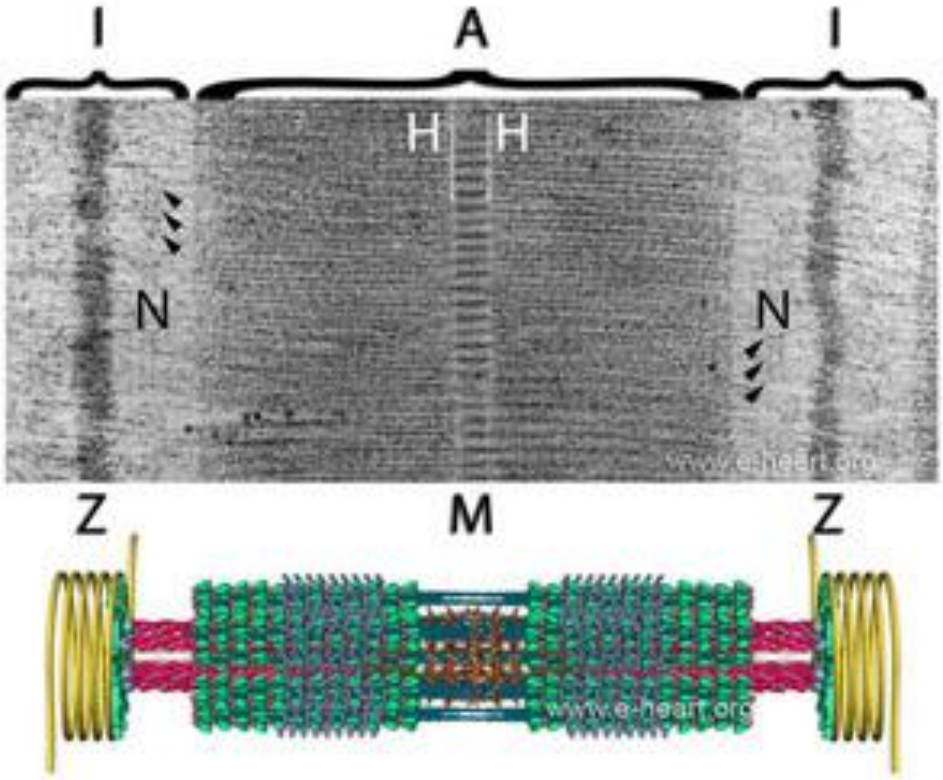
Contraction myocardique
Couplage excitation-contraction



Cours aux L2

Dr D BAUDOUY

Le 15 octobre 2012

Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Université Nice Sophia Antipolis

Plan du cours

- Généralités
- Structure du myocarde
  - Contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

Généralités

- Cœur = muscle strié involontaire capable de **contraction automatique (myogène)** sans stimulation nerveuse
- **Cellules auto-rythmiques** (génération PA)
- **Transmission** rapide du PA par le système cardionecteur puis dans cellules contractiles
- Contraction synchrone et coordonnée des cellules contractiles (**syncytium fonctionnel**)

Potentiel d'action

- Modification brutale rapide et transitoire du potentiel de membrane d'une cellule excitable

- Par variations de courants ioniques liées aux variations de la conductance (perméabilité mb) aux différents ions

- Mise en jeu de canaux ioniques (Na, K, Ca) voltage ou ligands-dépendants

- Contraction ssi cellule excitée est contractile
- Tous cardiomyocytes excitables si stimulus suffisant pour atteindre le seuil liminaire de dépolarisation
- PA variable selon type cellulaire, O_2, température, ttraitements, stimulation du SNV, environnement ionique

Rappel sur les canaux membranaires

- Sensibles au voltage (PA)

Ex : canaux calciques lents

- Rc canaux

Ex : canaux à ryanodine

- Rc liés aux protéines G (à distance)

Ex : Rc adrénergiques

Potentiel de membrane

- Différence de potentiel membranaire au repos
- Lié au **gradient éléctrochimique** des ions (Na^+, **K^+**, Ca^{++}, Cl^-) :
  - Différence de concentration (force de diffusion)
  - Force électrique (+ vers - et inversement)

- Déterminé par l'équilibre des mouvements transmembranaires de ces ions (-90 mV pour cardiomyocyte ≈ équilibre éléctrochimique K)

Différence avec le muscle strié squelettique

- Existence du système cardionecteur (automatisme) donc involontaire
- Influence du SNV et hormonale (Adré)
- Transmission du PA par jonctions communicantes selon « tout ou rien »
- Période réfractaire longue → pas de tétanie!
- Contraction gradée selon nb ponts activés (tous cardiomyocytes recrutés)
- Fibre cardiaque : mononucléée, ramifiée, tubules T nombreux

2 types cellulaires

- Système cardionecteur (1%) = cellules du PM
  - **Automatisme cardiaque**
  - Transmission rapide de l'influx électrique (nexus)
  - Non contractiles
- Cellules contractiles
  - Transmission influx électrique
  - Cohésion mécanique
  - Contraction en tout ou rien
- PA différent

Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

Organisation du myocarde contractile

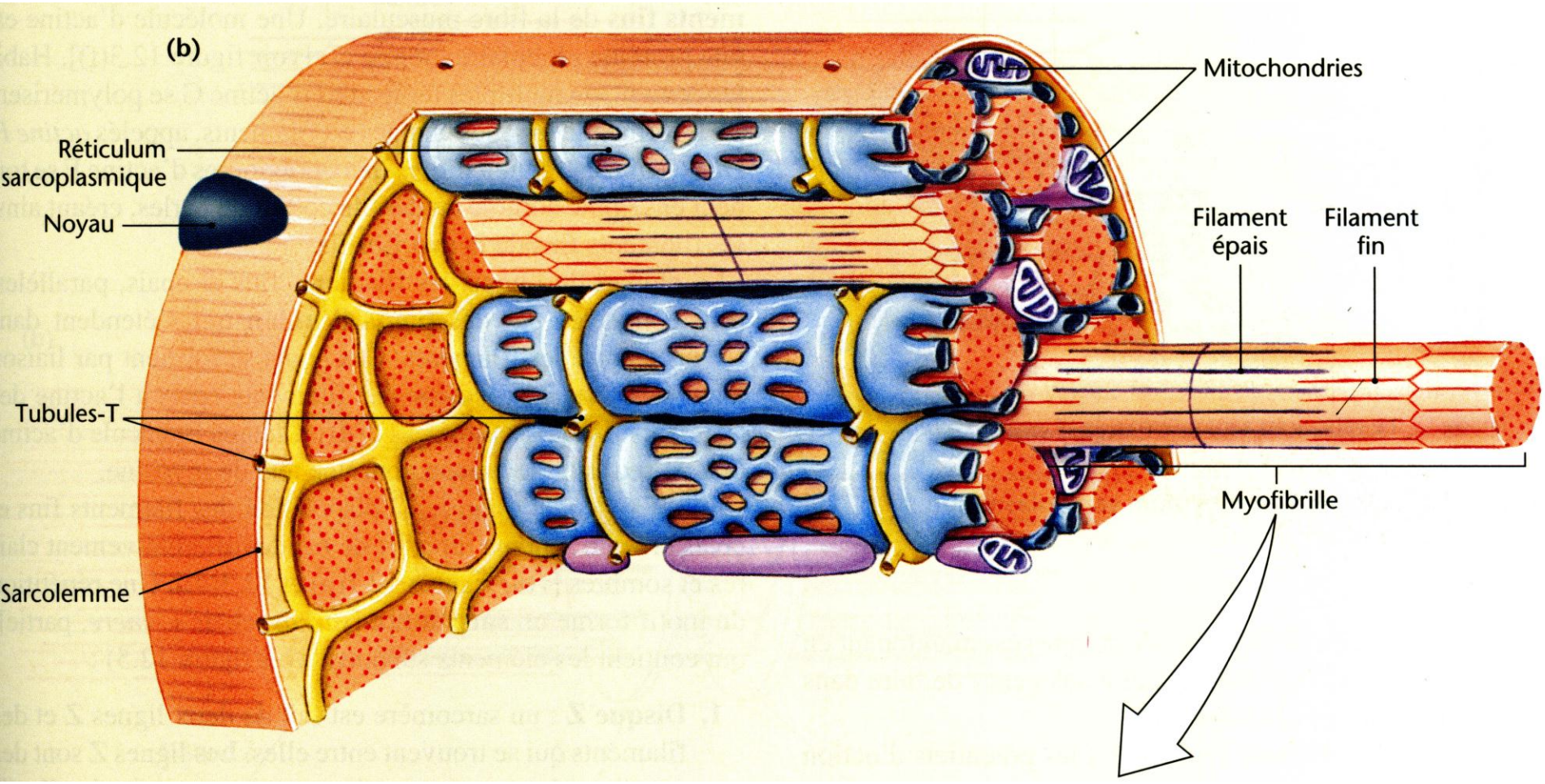
- Syncytium fonctionnel grâce aux nexus (O≠V) :
  - Desmosomes pour unité mécanique
  - Jonctions communicantes pour transmission de l'influx électrique et contraction synchrone organisée

- Fibre = cellule mononucléée riche en mitochondries

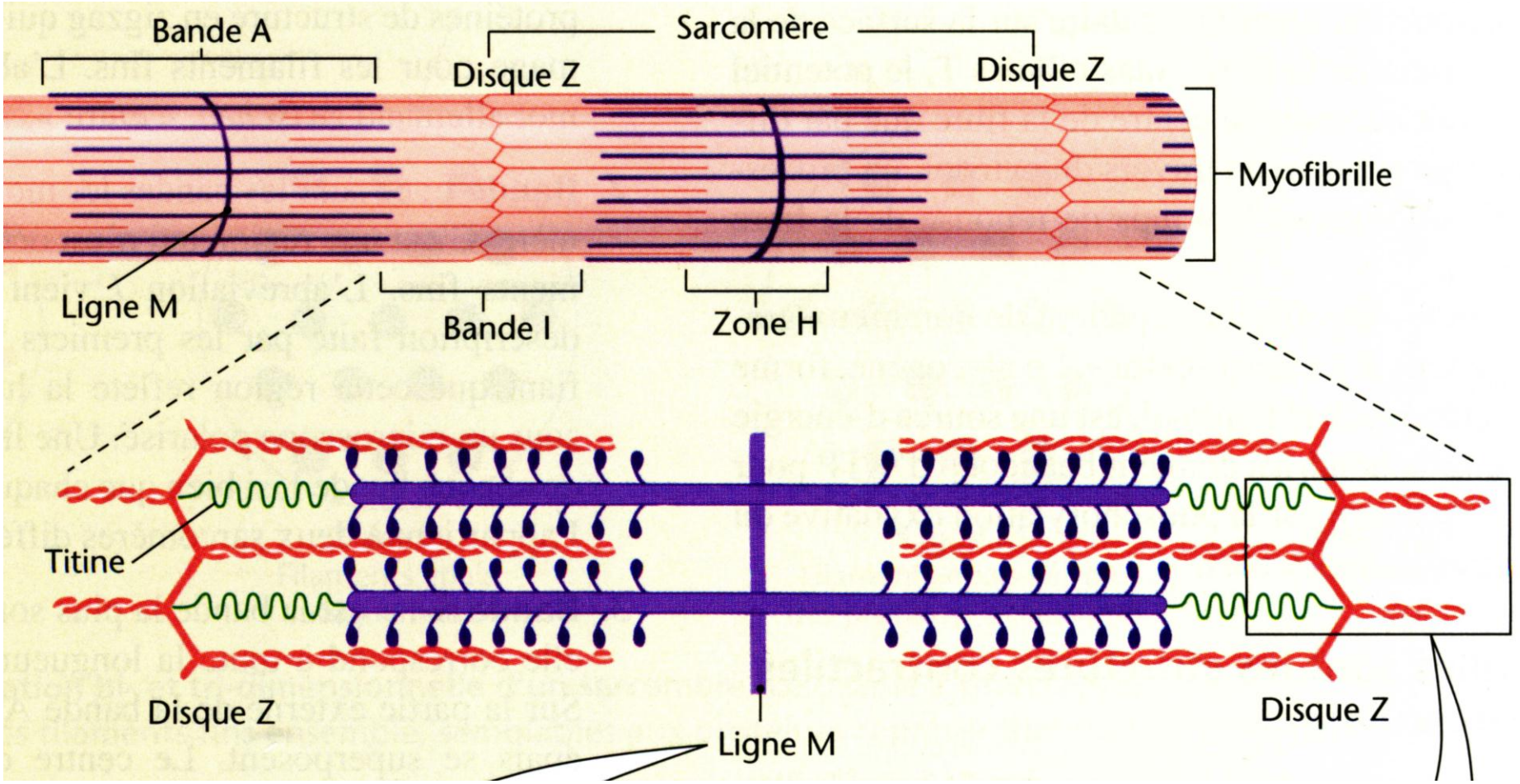
- Myofibrille = sarcomères en série
  Entourées de RS et de nombreux tubules T++

- Sarcomère :
  - filaments fins d'actine F (+ tropomyosine et troponine régulatrices)
  - filaments épais de myosine
  - Titine, nébuline

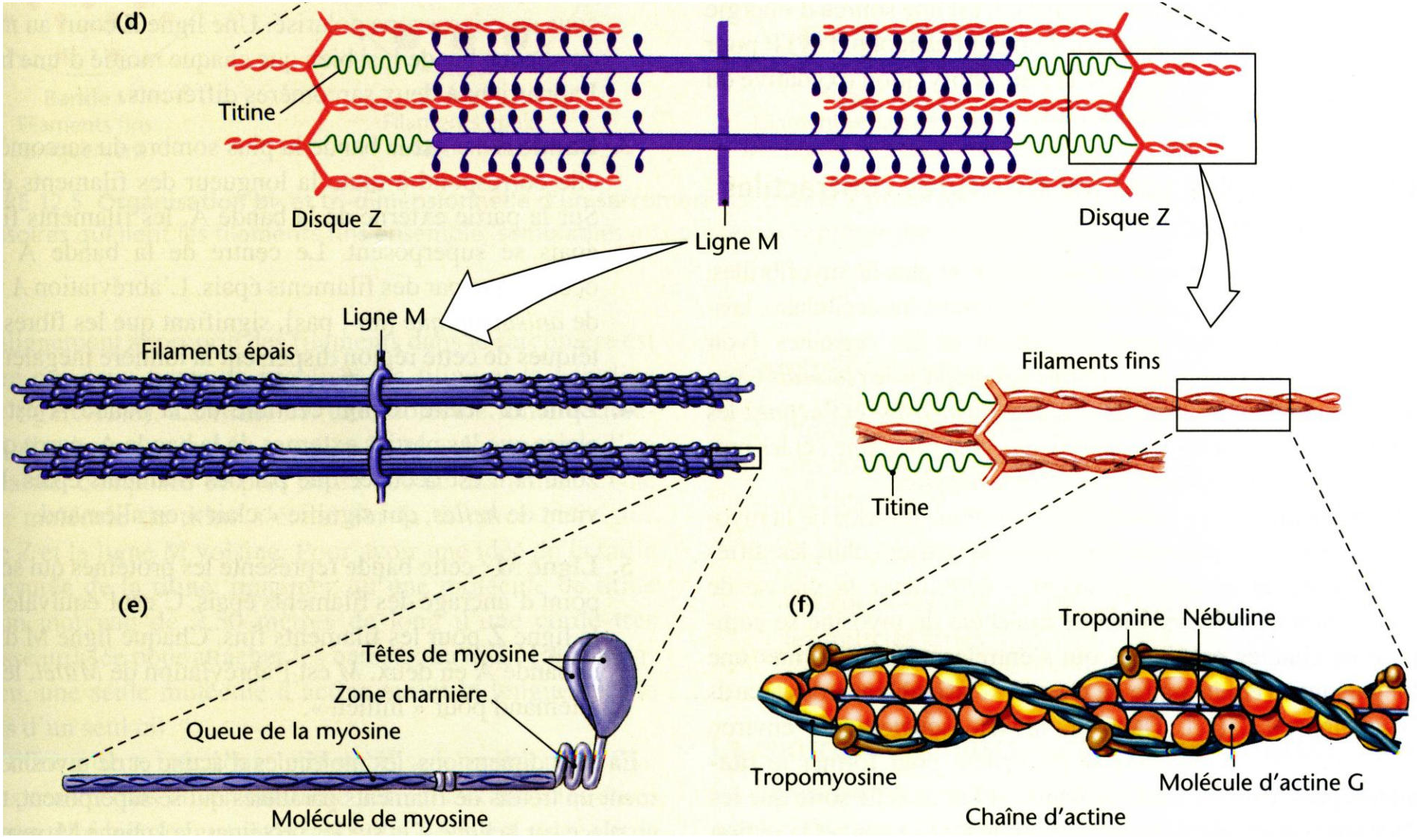
Fibre musculaire cardiaque

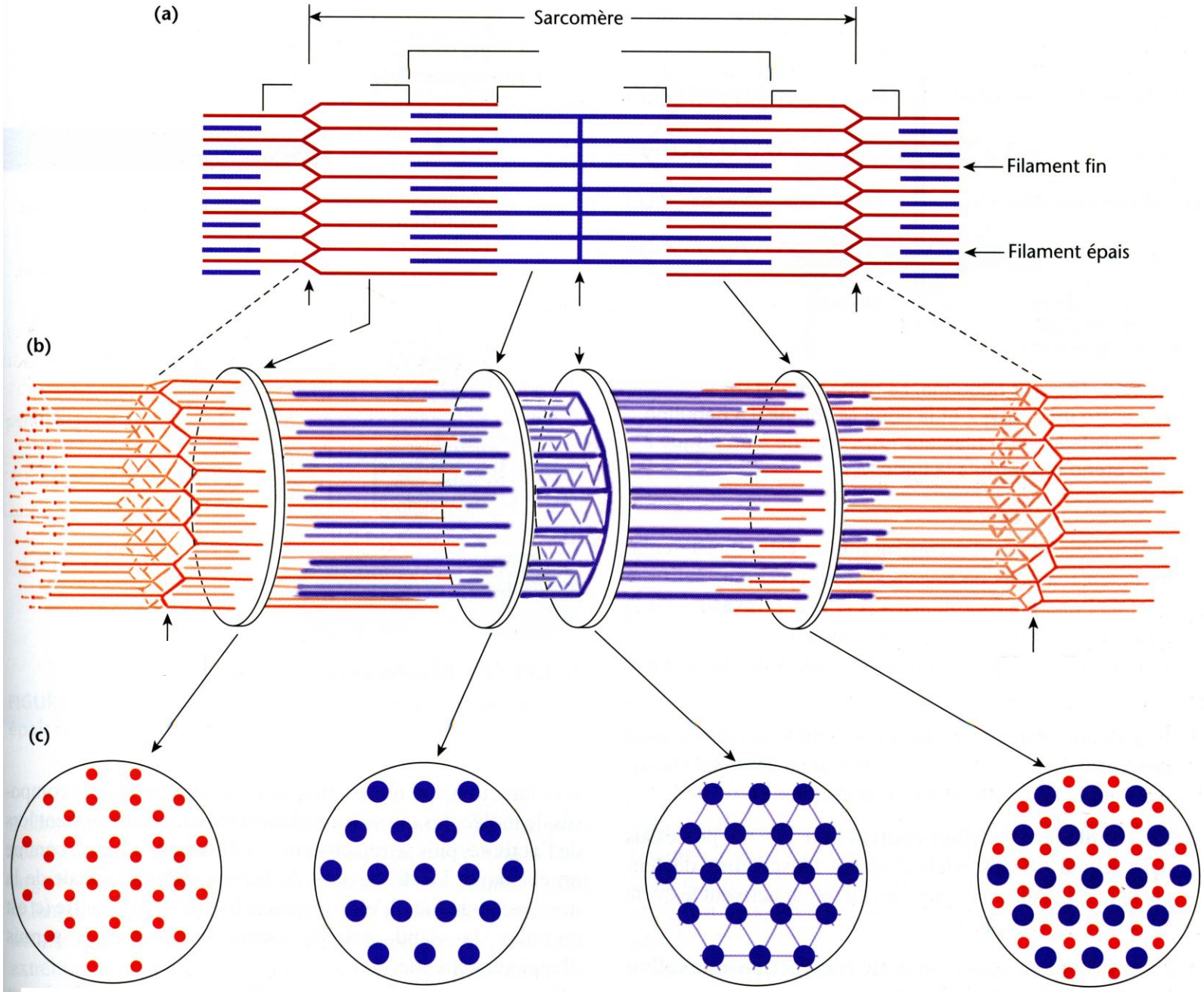


Organisation des sarcomères



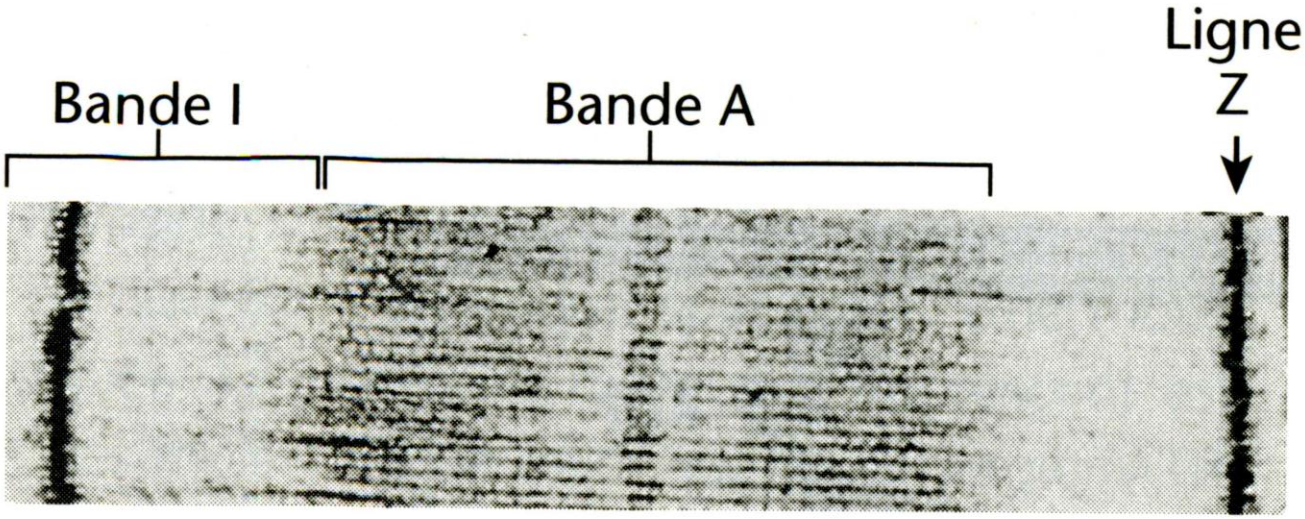
Filaments d'actine et de myosine



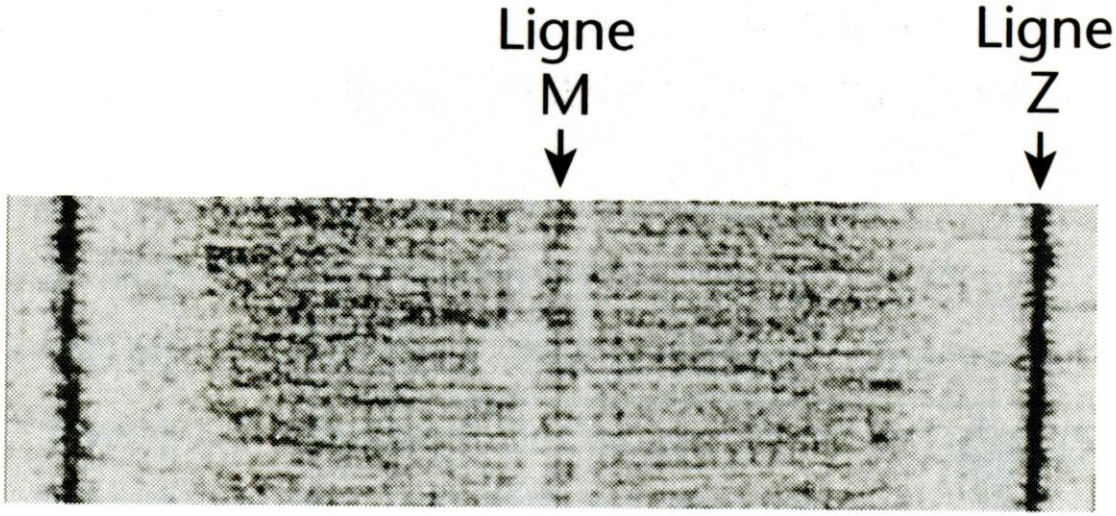

(a)
Sarcomère
Filament fin
Filament épais
(b)
(c)

Le sarcomère en microscopie

Relaxation



Contraction



Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

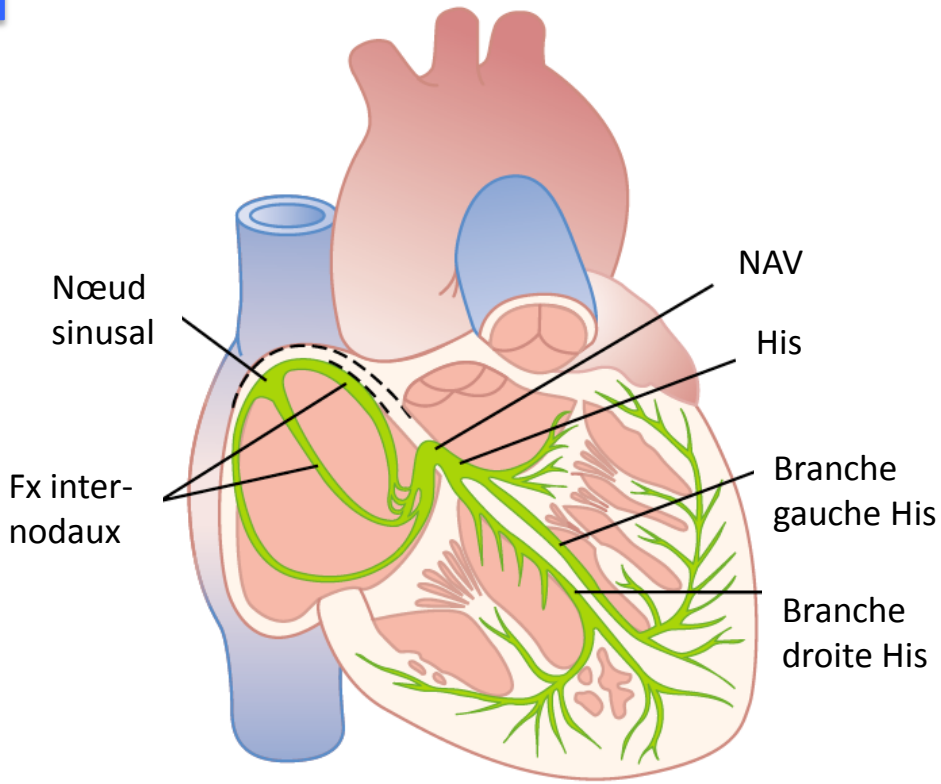
Le système cardionecteur

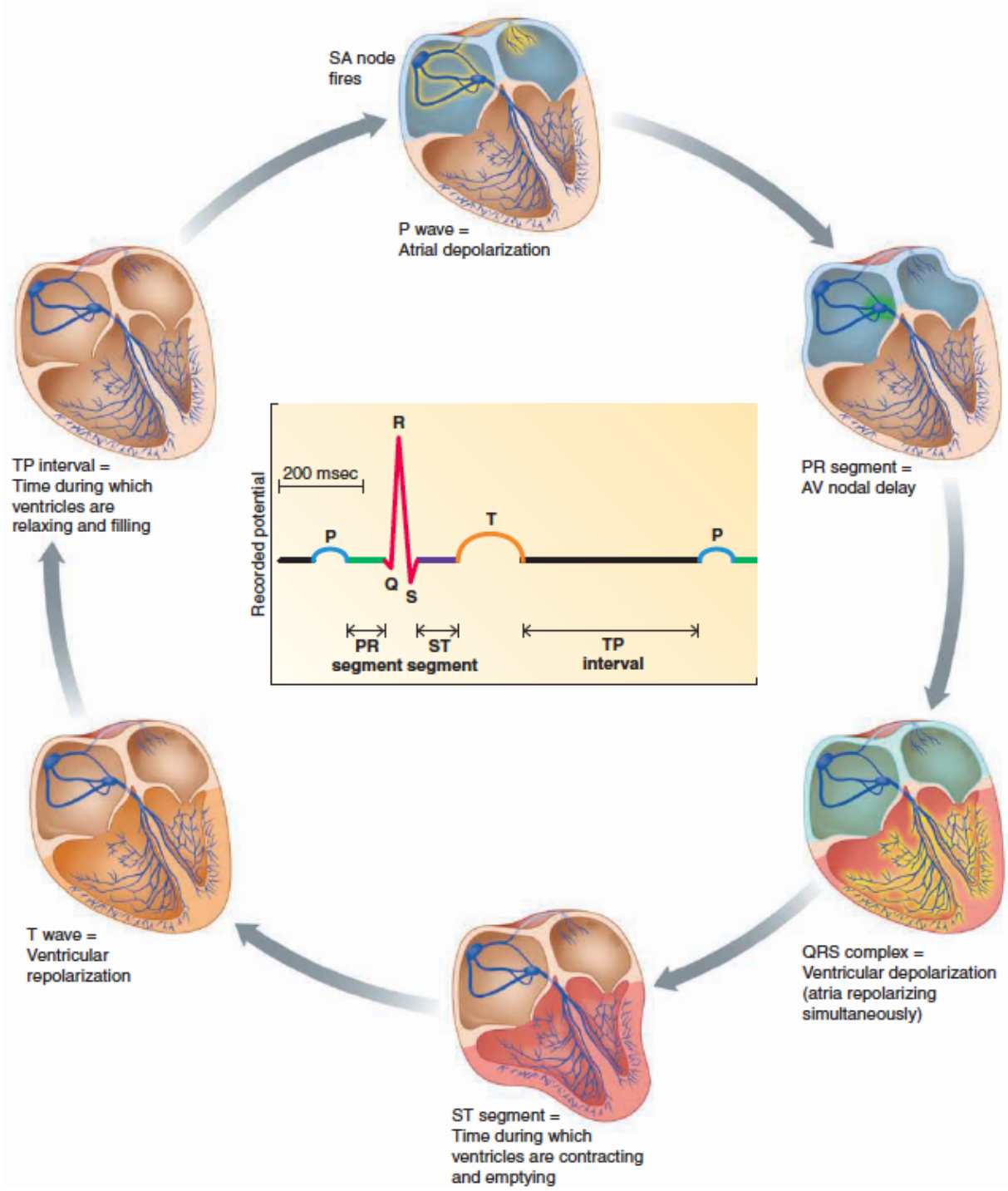
- Responsable de la contraction **myogène**
- **Transmission RAPIDE à tout le myocarde** de l'influx électrique généré → contraction **synchrone**
- Seule voie de conduction de l'influx de A à V **Contraction organisée** (**A → délai nodal → V**) permettant le remplissage ventriculaire et l'alternance systole/diastole

Organisation du système cardionecteur

PM normal
Si dysfonctionnel, **échappement par un foyer d'automaticité inférieur**

- NS (Keith et Flack) 70 bpm
- Faisceaux internodaux
- NAV (Aschoff-Tawara)
  Délai nodal 50 bpm
- Faisceau de His
- Branches du His
- Fibres de Purkinje (sous-endocardiques) 30 bpm




SA node fires
P wave = Atrial depolarization
PR segment = AV nodal delay
QRS complex = Ventricular depolarization (atria repolarizing simultaneously)
ST segment = Time during which ventricles are contracting and emptying
T wave = Ventricular repolarization
TP interval = Time during which ventricles are relaxing and filling
Recorded potential
200 msec
R
P
T
P
Q
S
PR segment
ST segment
TP interval

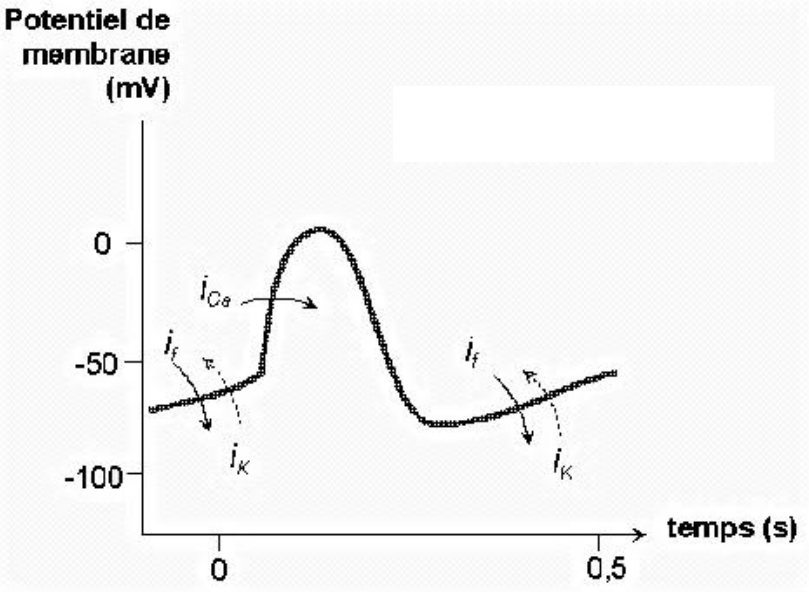
Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

Naissance du PA dans les cellules PM

- **Potentiel de membrane instable** (canaux If) cad **dépolarisation diastolique spontanée**
- Seuil liminaire → dépolarisation (tout ou rien)
- Plusieurs phases (courants ioniques)
- **Rythmicité** (séquence définie, amplitude constante)
- Durée constante (200 ms)
- 2 types de fibres :
  - Réponse lente (petites, fusiformes en amas) = PM normal NS et NAV
  - Réponse rapide (grandes cellules) His et Purkinje

Fibres à réponse lente (NS, NAV)

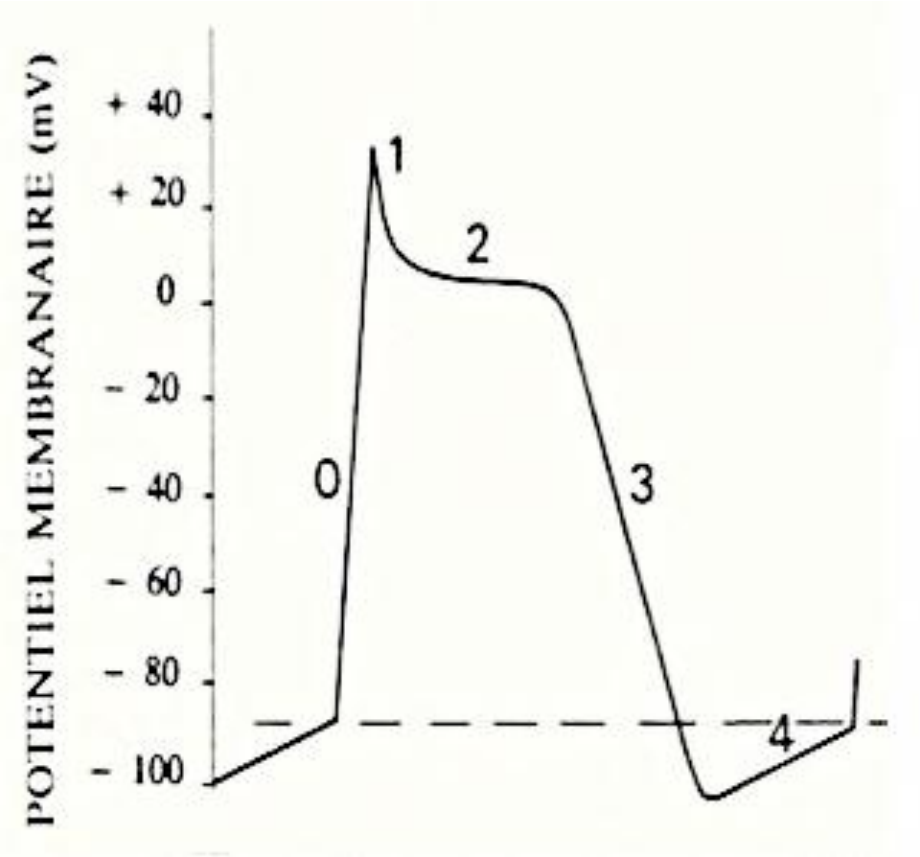


- Phase 0 = **dépolarisation lente** de moindre amplitude (**courant calcique entrant lent $I_{Ca,L}$**) dés seuil atteint (-40 mV)
- Repolarisation (2-3)
  - fermeture Canaux Ca
  - ouverture canaux K lents
- Phase 4 = instabilité pot de mb (maximal diastolique -60mV)
  - Courant entrant sodique If et Ib
  - Courant entrant $I_{Ca,T}$
  - Courant sortant I_k

Régulation de l'automaticité cardiaque

- L'automaticité est liée à la diminution de la conductance potassique pendant la diastole
- La FC dépend de la pente de dépolarisation diastolique soit de la conductance sodique et calcique
- FC maximale dans NS → PM normal (coiffe les autres ¢)
- Le SNV peut jouer sur la FC en modifiant les courants If et ICaT : bradycardie (Ach), tachycardie (NorA, Adré)

Fibres à réponse rapide



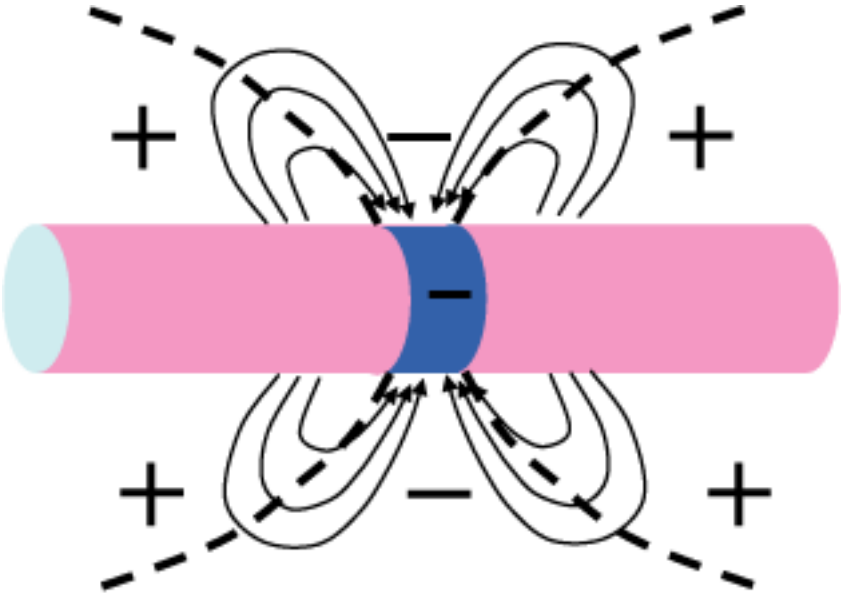
- PA identique aux cellules contractiles (transmission de l'excitation)
- Phase 1 sensiblement différente (entrée Cl, échangeur Na/Ca)
- Dépolarisation diastolique lente (automatisme possible)

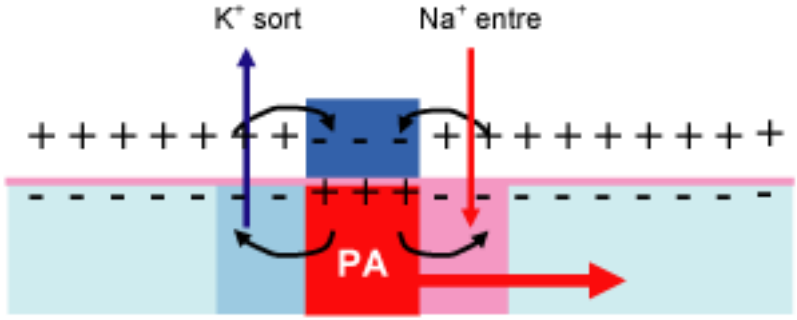
Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

Propagation du PA

- Courants locaux dépolarisants
- Positif vers négatif
- En aval du PA : dépolarisation progressive jusqu'au potentiel seuil
- En amont : période réfractaire





Limites de la vitesse de conduction du PA

- Résistance intra¢ = inversement proportionnelle au diamètre de la fibre et nombre de nexus
- Amplitude et vitesse d'ascension du PA (intensité I_{Na})
- Potentiel de repos

Modulations de la FC

- Fréquence de l'automatisme (courants I_f et I_{CaT}, NS)
  - Tachycardie
    - Sympathique (Rc β1) par majoration des courants
    - Étirement des fibres sinusales (retour veineux)
    - hypokaliémie
  - Bradycardie
    - Parasympathique (Rc M2) par diminution courants et ouverture canal potassique hyperpolarisant (NS > NAV)
    - Hyperkaliémie

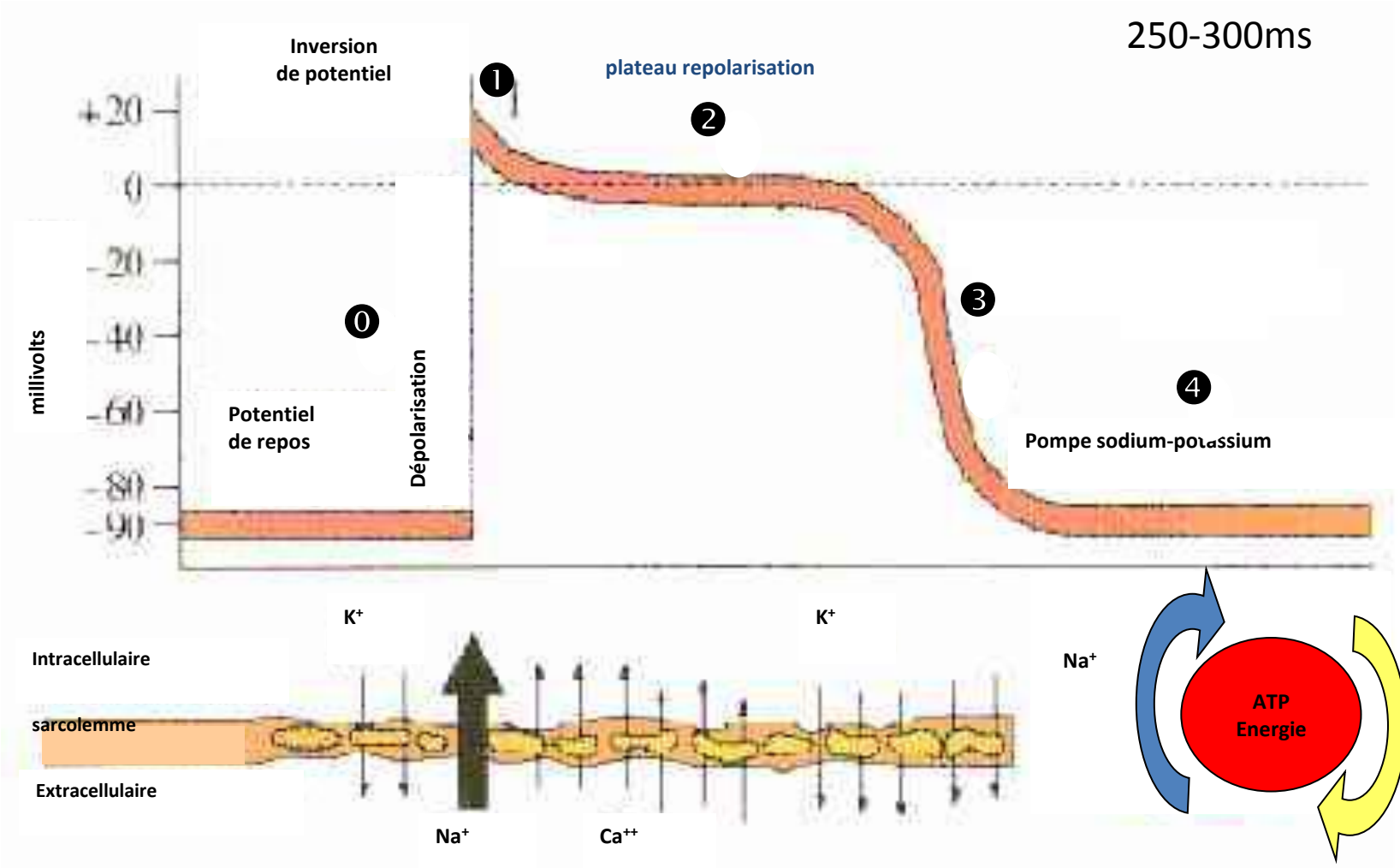
- Modulation de la durée du PA (ARS)
  - Stabilisants de mb (Ina, ↗)
  - Inhibiteurs calciques (↗)
- Modulation de la contraction
  - Inhibiteurs calciques (↘)
  - Digitaliques (↗)

Vitesse de conduction

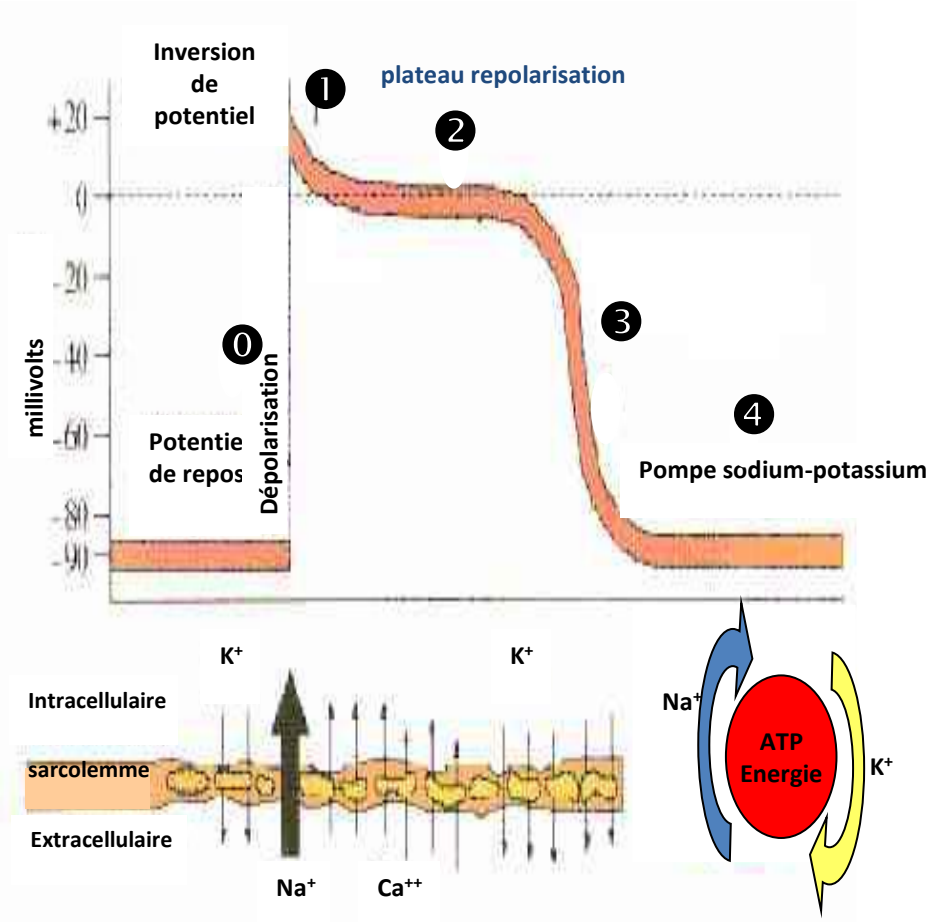
- NS 1 m/s
- Tissu atrial 0,3 m/s
- **NAV 0,05 m/s**
- His et ses branches 2 m/s
- Purkinje 4 m/s
- Tissu ventriculaire 0,5 m/s

L'existence du plateau du PA et ces variations dans la vitesse de conduction myocardique permettent la contraction synchronisée et coordonnée du cœur (O puis V)

PA dans les cellules contractiles ventriculaires

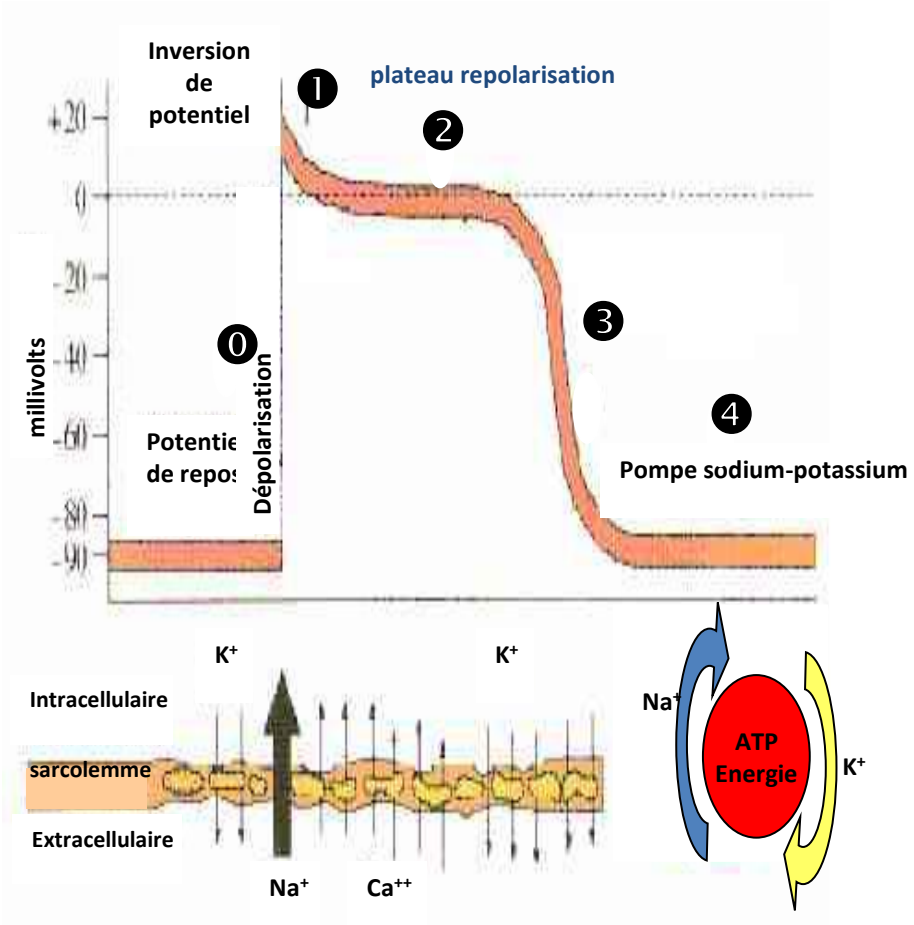


Phase 0 du PA des cellules contractiles ventriculaires



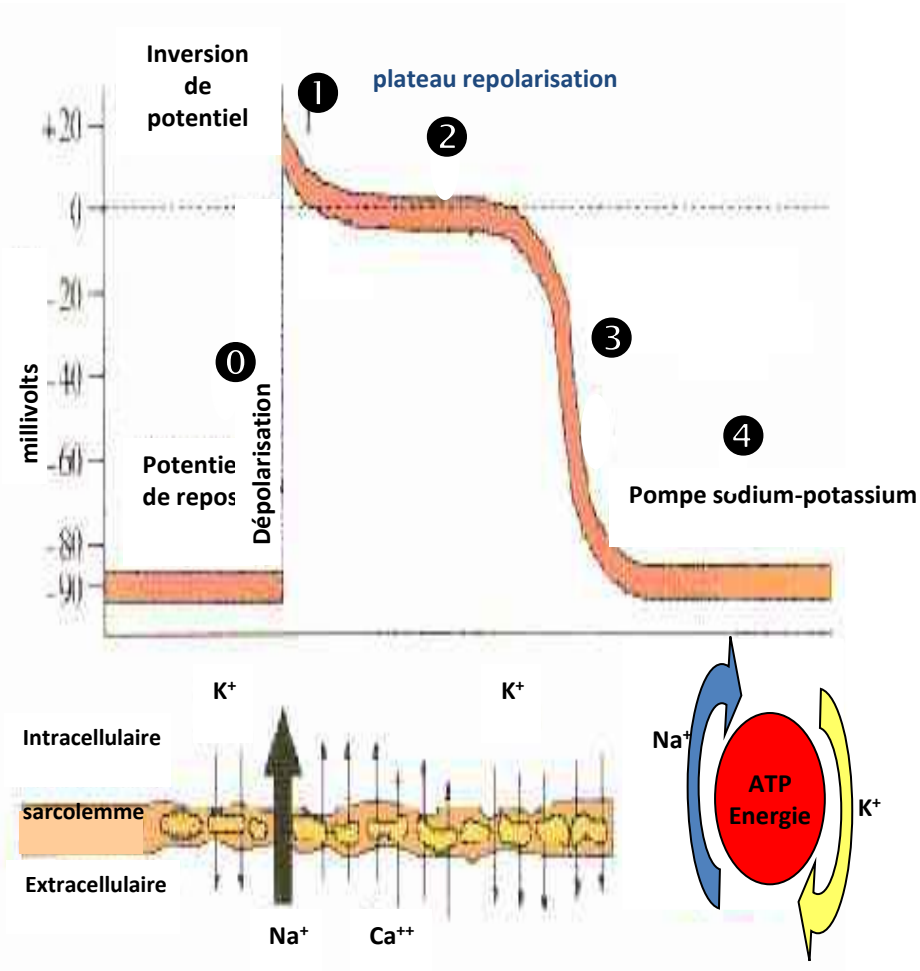
- Potentiel seuil atteint grâce aux courants locaux (PA d'amont)
- **Dépolarisation rapide** (inversion pot mb) via courant sodique entrant **I_{Na}**
- Augmentation de la conductance sodique (ouverture canaux Na voltage dépendants Nav)
- Amplitude PA 120mV : -90mV (pot de repos) à +30 mV
- Durée 1 à 2 ms (inactivation rapide de Nav)

Phase 1 du PA



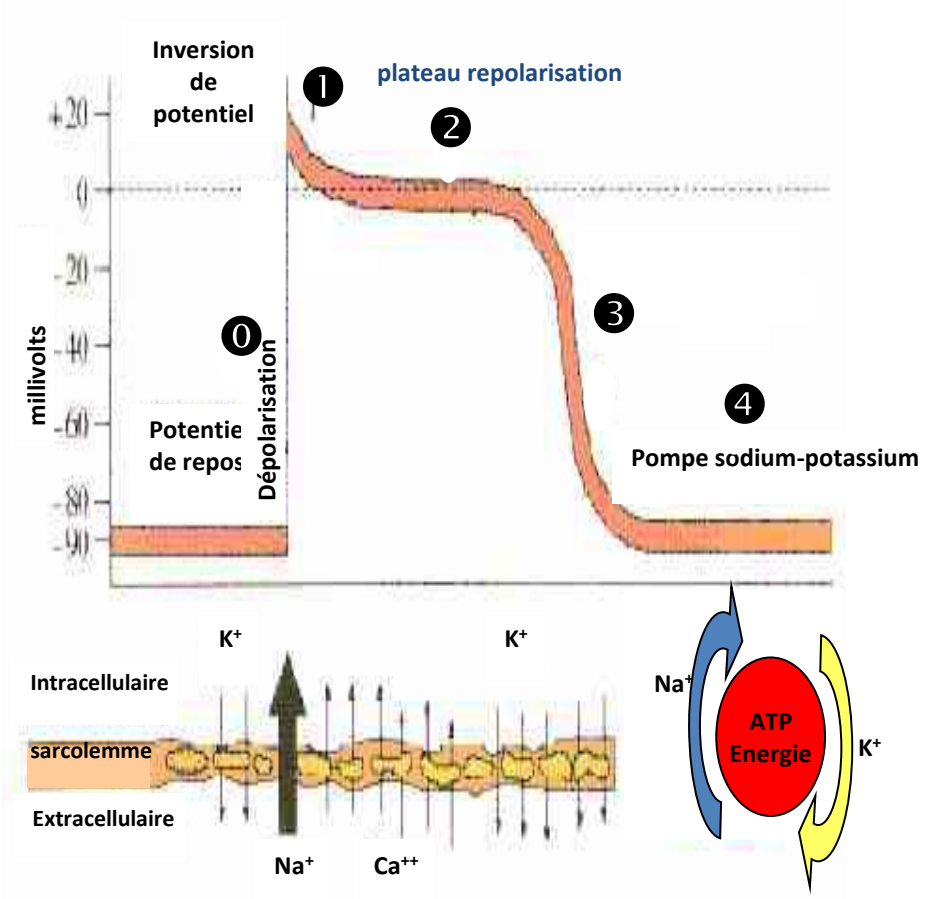
- **Repolarisation initiale**
- Canaux Na inactivés
- Courant transitoire sortant Ito
  - canaux potassiques Kv4 (sortie)
  - Canaux chlorure (entrée)
- Faible action échangeur Na/Ca en sens inverse

Phase 2 du PA



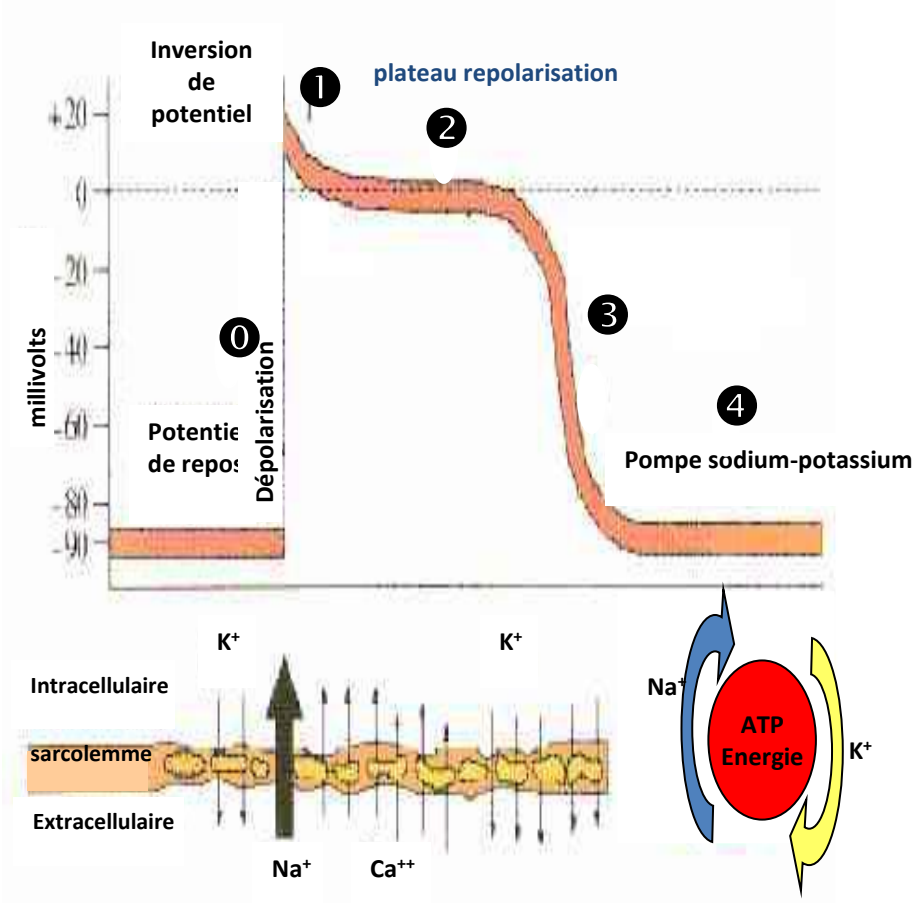
- Phase de **plateau** (potentiel nul)
- Courant calcique entrant $I_{Ca,L}$ (canal lent)→ libération Ca par RS → contraction
- Echangeur Na/Ca en mode normal
- Fermeture progressive des canaux potassiques

Phase 3 du PA



- **Repolarisation** par courant sortant potassique lent I_k
- Fermeture canaux CaL
- Sortie PR absolue
- PR relative

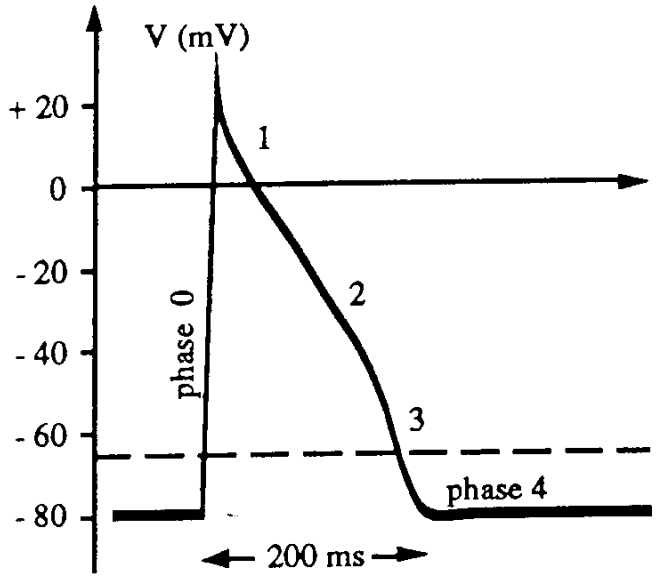
Phase 4 du PA

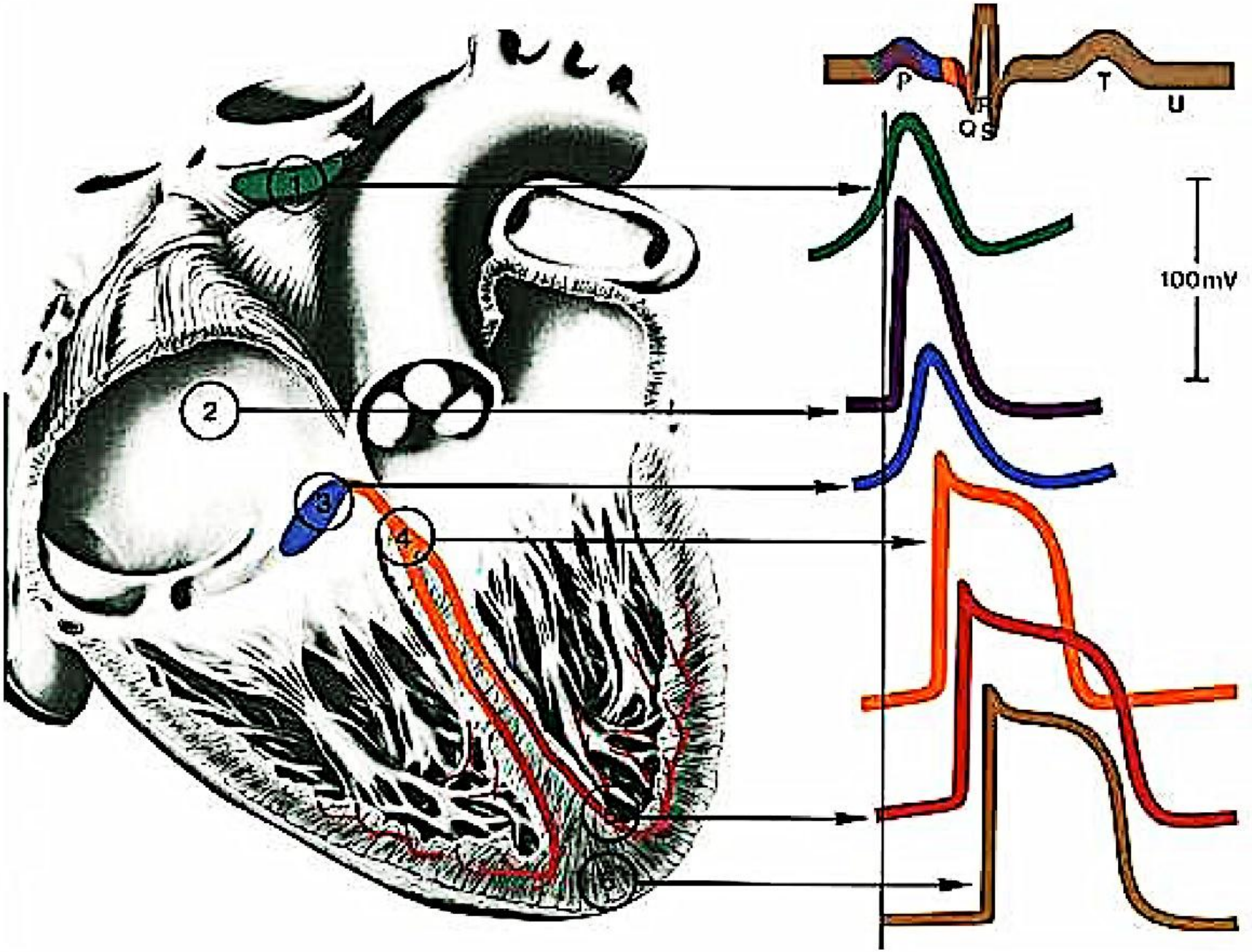


- Retour au **potentiel de repos**
- Fin de la PR relative
- Phase diastolique
- Courants repolarisant sodique (Ib) et dépolarisant (Ikl) en équilibre
- Pompe Na/K ATPase
- Conductance potassique stable

PA des cellules contractiles auriculaires

- Moins ample
- Plus court (200 ms)
- Pas de phase de plateau
- Morphologie triangulaire (vitesse de repolarisation constante)




P
R
T
U
Q S
100mV
1
2
3
4

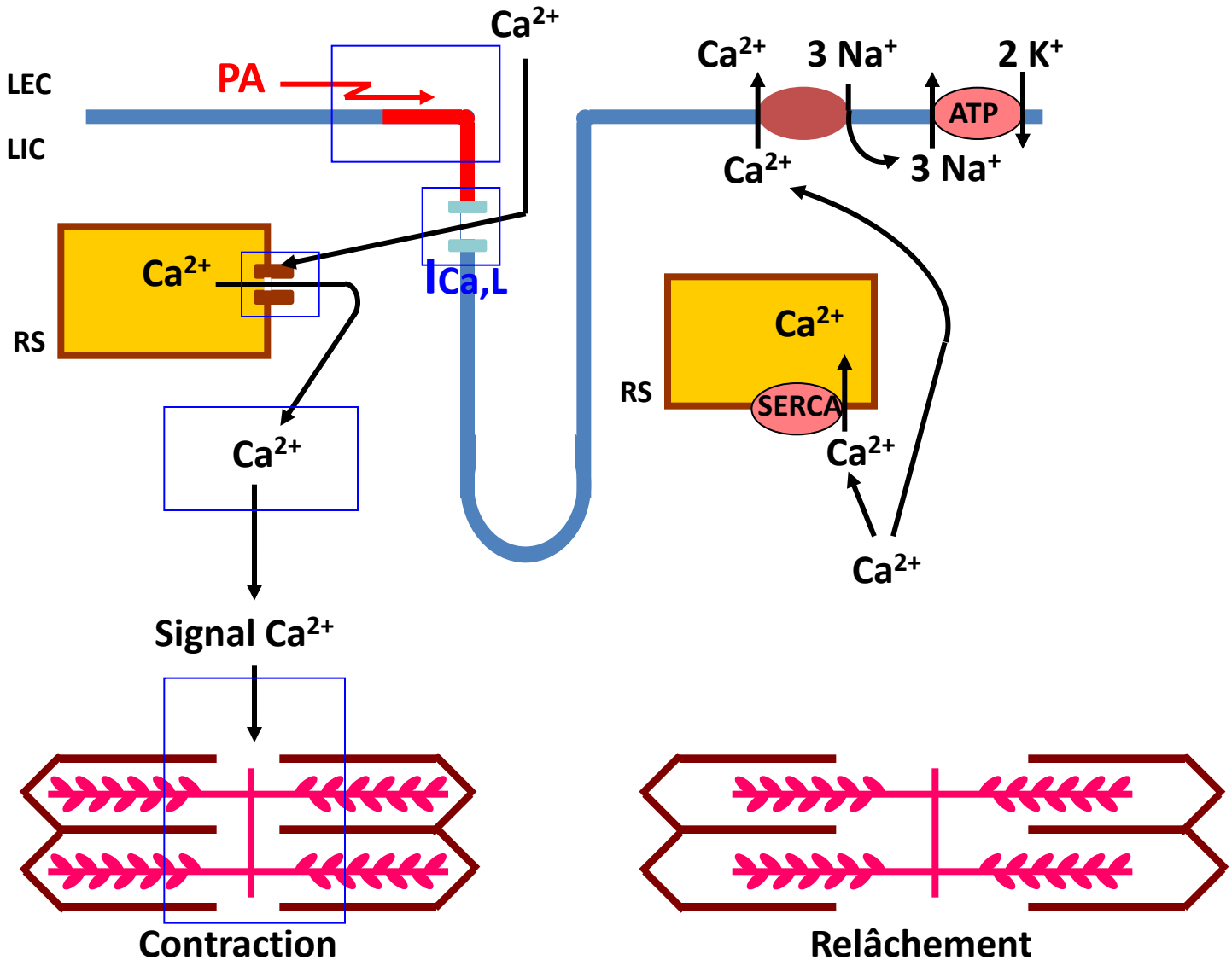
Période réfractaire de la cellule contractile

- Période où nouveau PA ne peut être déclenché
- Temps nécessaire à récupération des portes des **canaux sodiques et calciques** (sortie de l'état inactivé, voltage dépendant)
- ≈ durée du PA donc **sommation des PA impossible**
- ≈ durée de la secousse musculaire donc **tétanie impossible**
- **Absolue** (aucun stimulus suffisant à la dépolarisation)
- **Relative** (possible dépolarisation par stimulus supranormal)
- Notion de conduction supranormale

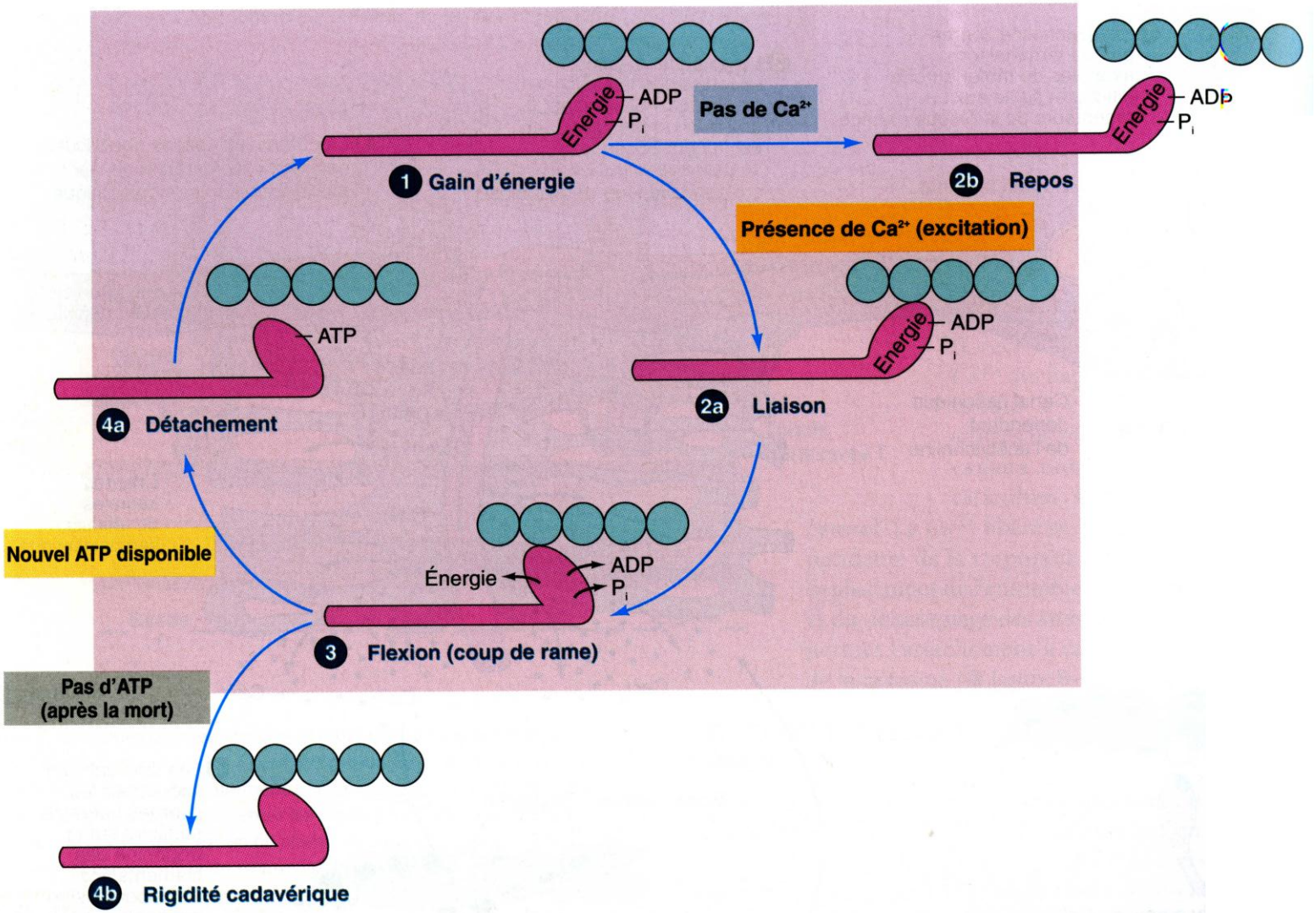
Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

Couplage excitation-contraction



Théorie des filaments glissants



Plan du cours

- Généralités
- Structure
  - Myocarde contractile
  - Système cardionecteur
- Génération du PA
- Transmission du PA aux cellules contractiles
- Couplage excitation-contraction
- Contraction myocardique

La contraction est graduée

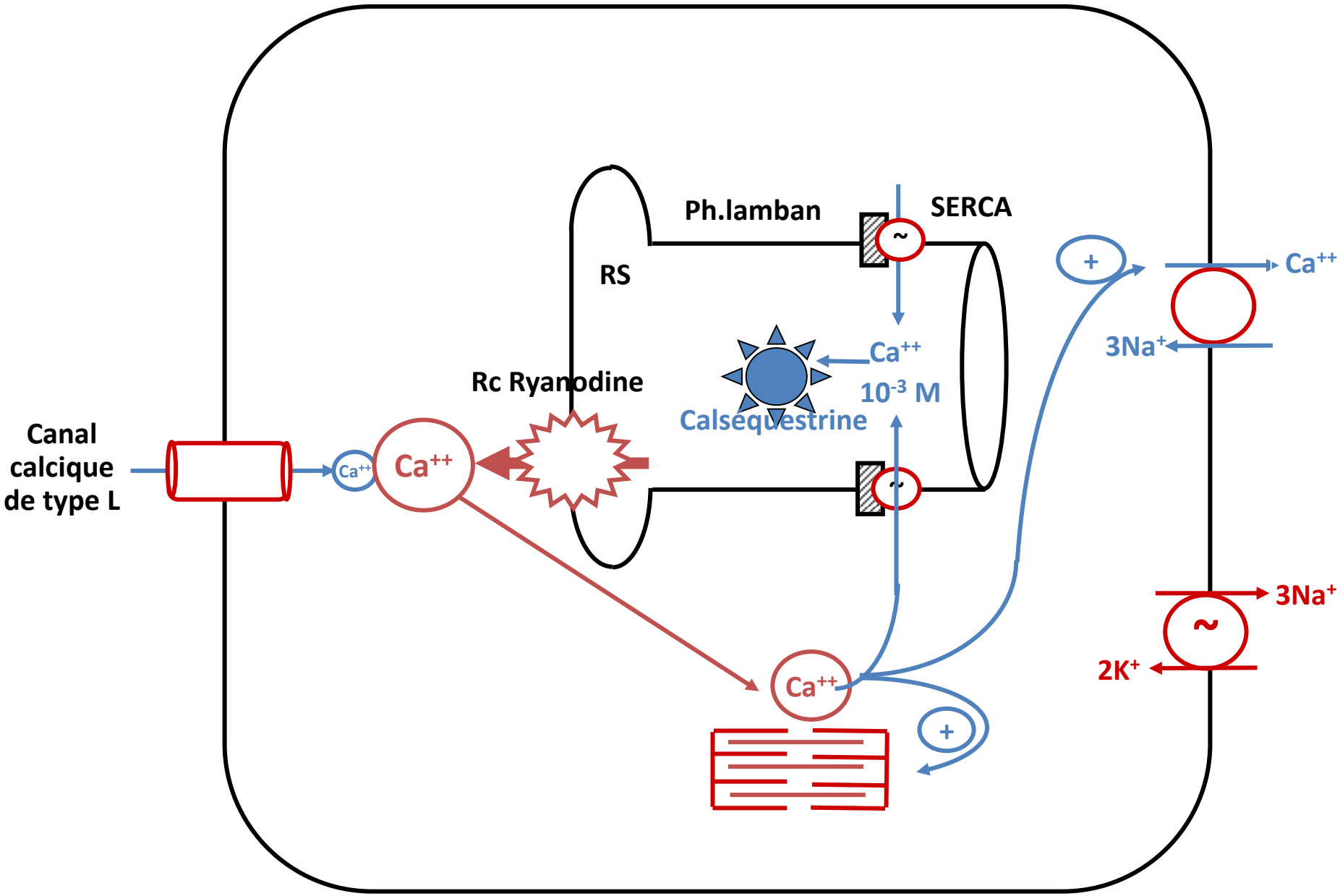
- Toutes les cellules contractiles sont recrutées dans la contraction cardiaque normale
- MAIS la force développée dépend du nb de ponts d'union actifs :
  - longueur initiale du filament
  - Chevauchement des filaments contractiles (loi de Franck-Starling) cf longueur de repos optimale
  - Quantité de calcium disponibles
- Si dilatation VG → force de contraction augmente en situation physiologique

Efficacité de la contraction

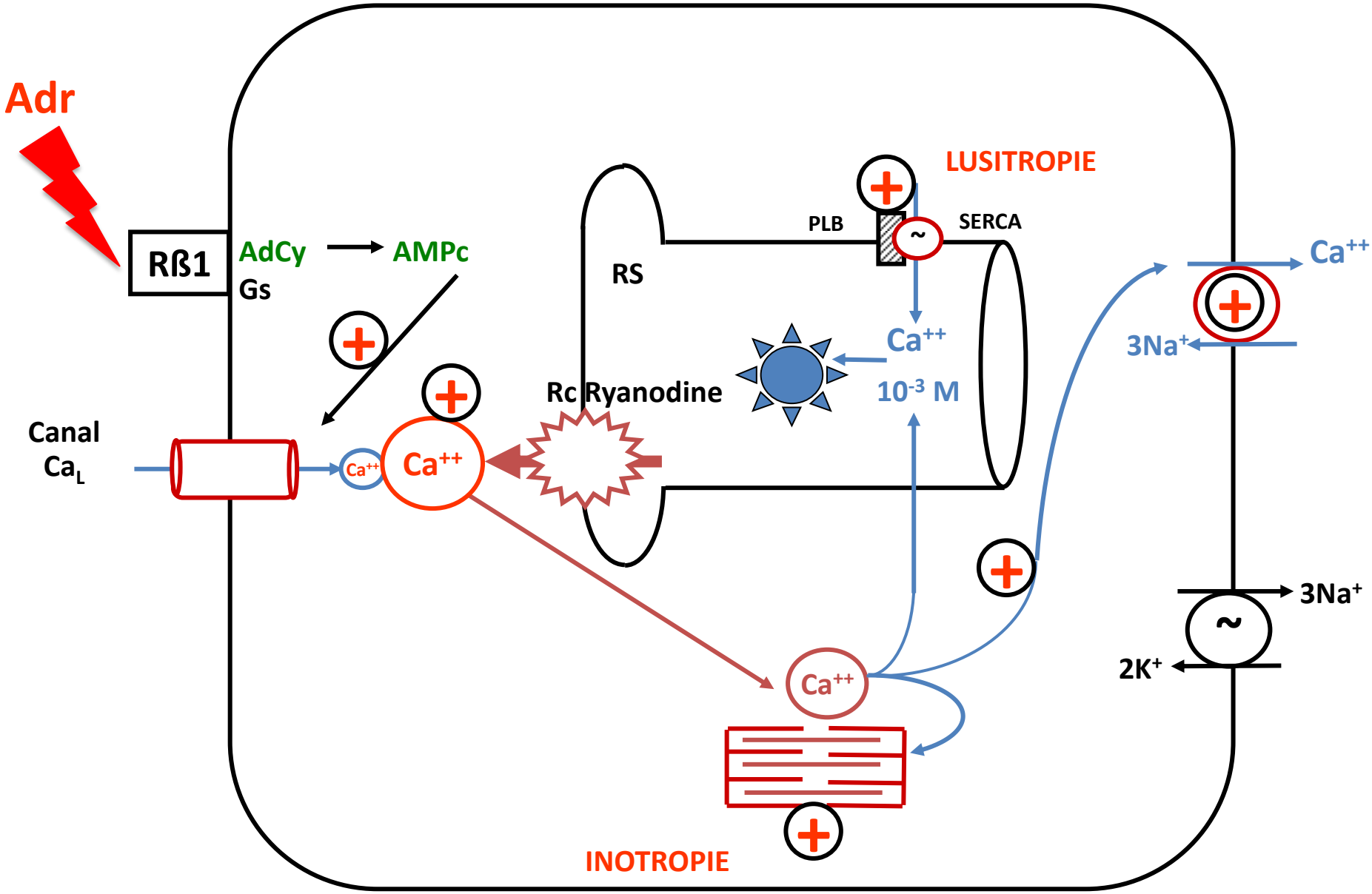
- Activation et contraction O terminée avant début de la contraction V (délai nodal)
- Contraction simultanée cœur droit et gauche
- Excitation des cellules contractiles coordonnée pour que chaque cavité se contracte en masse (conduction rapide dans tissu cardionecteur via nexus)

Relaxation

- Libération du calcium des filaments (troponine)
- Recapture par le RS
- Sortie calcium du cardiomyocyte (échangeur Na/Ca et Na/K ATPase)


Ph.lamban
SERCA
RS
Rc Ryanodine
Ca++
10-3 M
Calséquestrine
Canal
calcique
de type L
Ca++
Ca++
Ca++
3Na+
3Na+
2K+

Effet β1


Adr
Rß1
AdCy
Gs
AMPc
RS
PLB
SERCA
LUSITROPIE
Ca++
10-3 M
Rc Ryanodine
Canal
CaL
Ca++
Ca++
3Na+
3Na+
2K+
Ca++
INOTROPIE

Références

- Physiologie humaine, Sherwood (Ed De Boeck)
- Medical Physiology (11th edition), Guyton & Hall (Ed Elsevier)
- Physiologie humaine (4è édition), Silverthorn (Ed Pearson)