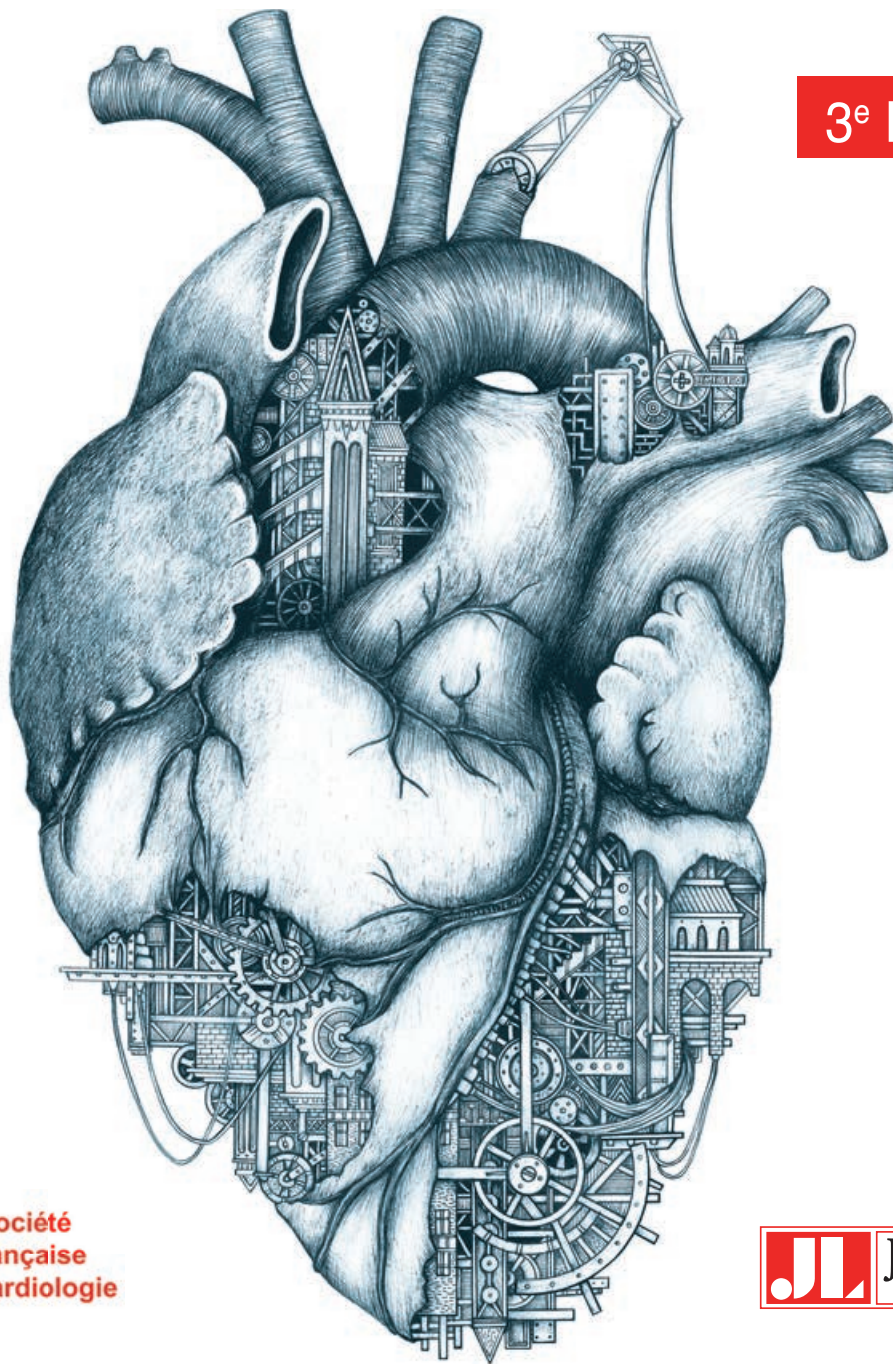




Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire

Biologie et pathologie du **cœur** et des **vaisseaux**

3^e ÉDITION



 Société
Française
de Cardiologie

 John Libbey
EUROTEXT



Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire

Biologie et pathologie du **cœur** et des **vaisseaux**

3^e ÉDITION

Profondément modifiée, cette 3^e édition de l'ouvrage « **Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux** », a été coordonnée par le Groupe de réflexion et de recherche cardiovasculaire (GRRC), filiale de la Société française de cardiologie (SFC), qui a fait appel à des spécialistes cardiovasculaires français ou francophones. Cette ouverture internationale permet de dresser un état complet des connaissances actuelles et d'identifier les enjeux auxquels doit faire face la recherche en biologie cardiovasculaire.

Dix ans après la précédente édition, non seulement les connaissances de base traitées précédemment ont été actualisées, mais l'ouvrage propose désormais trois nouvelles parties : métabolisme, valves et biologie cellulaire et moléculaire du système cardiovasculaire, qui sont des thématiques émergentes dans le domaine cardiovasculaire.

Cette nouvelle édition témoigne ainsi de l'originalité, de la diversité et de la vitalité de la recherche cardiovasculaire. Elle reflète également la spécificité du GRRC qui consiste à tisser des liens étroits entre spécialistes des sciences fondamentales et cliniciens, en conservant une présentation compréhensive et éclairée de ces disciplines.

Cet ouvrage de référence est destiné à la communauté francophone dans son ensemble, du scientifique au médecin, du jeune chercheur au directeur de laboratoire, et présente une vision intégrée des principales thématiques cardiovasculaires sur le plan physiologique, métabolique, cellulaire et moléculaire.

Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux



Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire

Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux

3^e ÉDITION

Illustration de couverture : « Heart Mechanimal », Ardif ©.

ISBN : 978-2-7420-1581-8

Éditions John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited
42-46 High Street
Esher KT109QY
United Kingdom

© John Libbey Eurotext, Paris, 2019. Tous droits réservés.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris.

Liste des auteurs

Serge Adnot

Inserm U955, Institut Mondor de recherche biomédicale et Université Paris Est (UPEC), Hôpital Henri-Mondor, département de physiologie-explorations fonctionnelles, 94000 Créteil

Hafid Ait-Oufella

Inserm, UMR-S 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris

Marie-Christine Alessi

Inserm 1062, Inra 1260, Aix-Marseille Université, 13007 Marseille

Vincent Algalarrondo

Inserm UMR-S 1180, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry, service de cardiologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, 75018 Paris

Denis Angoulvant

EA 4245 Transplantation, immunologie et inflammation, Loire Valley Cardiovascular Collaboration, Université de Tours, service de cardiologie, CHRU de Tours, 37000 Tours

Claire Arnaud

Inserm U1042, laboratoire HP2, Université Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche

Estelle Ayme-Dietrich

Laboratoire de pharmacologie et toxicologie neuro-cardiovasculaire, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg

Feriel Azibani

Inserm U942, Université Paris Diderot, 75010 Paris

Dominique Babuty

EA 4245, Université François-Rabelais, service de cardiologie, Hôpital Trousseau, 37000 Tours

Jean-Luc Balligand

Pôle de pharmacologie et thérapeutique (FATH), Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Fabrice Bauer

Inserm U1096, Faculté de médecine et de pharmacie, service de cardiologie, Hôpital Charles-Nicolle, 76000 Rouen

Laura Bear

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Christophe Beauloye

Pôle de recherche cardiovasculaire, Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, service de pathologie cardiovasculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

Theodora Bejan-Angoulvant

Équipe PATCH, Université de Tours, service de pharmacologie clinique, CHRU de Tours, 37000 Tours

Élise Belaidi

Inserm U1042, laboratoire HP2, Université Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche

Jérémy Bellien

Inserm U1096, service de pharmacologie, CHU de Rouen, 76000 Rouen

Jean-Pierre Benitah

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Alain Berdeaux

Département de pharmacologie, Faculté de médecine de Créteil, 94000 Créteil

Anne Bernard

EA 4245 Transplantation, immunologie et inflammation, Université de Tours, service de cardiologie, CHRU de Tours, 37000 Tours

Olivier Bernus

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Luc Bertrand

Pôle de recherche cardiovasculaire, Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique

Isabelle Bidaud

CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, 34090 Montpellier

Loïc Bière

Service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, Université d'Angers, UMR CNRS 6015, Inserm U1083, équipe Mitolab, 49100 Angers

Patrick Bois

Équipe transferts ioniques et rythmicité cardiaque (TIRC), laboratoire Signalisation et transports ioniques membranaires (STIM), ERL CNRS 7368, Université de Poitiers, UFR SFA, pôle biologie santé, 86000 Poitiers

Claire Bouleti

Département de cardiologie, Hôpital Bichat, DHU FIRE, 75018 Paris

Ebba Brakenhielm

Laboratoire EnVI, Inserm UMR 1096, Institut pour la recherche et l'innovation en biomédecine (IRIB), Université de Rouen Normandie, 76000 Rouen

Nicolas Bréchet

Inserm U1050, Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, Collège de France, 75005 Paris, service de réanimation médicale, Institut de cardiologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Fabien Brette

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Anaïs Caillard

Inserm UMR-S 942, Université Paris Diderot, 75010 Paris

Olivier Cazorla

Inserm U1046, CNRS-UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), Université de Montpellier, CHRU de Montpellier, 34090 Montpellier

Stéphanie Chadet

EA 4245 Transplantation, immunologie et inflammation, Loire Valley Cardiovascular Collaboration, Université de Tours, 37000 Tours

Pascal Champéroux

Centre de recherches biologiques (CERB), 18800 Baugy

Flavien Charpentier

Inserm UMR 1087, CNRS UMR 6291, Institut du thorax, IRS-UN, 44000 Nantes

Philippe Charron

Sorbonne Université, Inserm, UMR-S 1166, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Aurélien Chatelier

Équipe transferts ioniques et rythmicité cardiaque (TIRC), laboratoire Signalisation et transports ioniques membranaires (STIM), ERL CNRS 7368, Université de Poitiers, UFR SFA, pôle biologie santé, 86000 Poitiers

Nicolas Clémenty

EA 4245, Université François-Rabelais, service de cardiologie, Hôpital Trousseau, 37000 Tours

Alain Cohen-Solal

Inserm UMR-S 942, Université Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris

Alain Combes

Université Paris 6, Inserm UMR-S 1166, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), service de réanimation médicale, Institut de cardiologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Caroline Conte

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), Université Toulouse III-Paul Sabatier (UPS), 31400 Toulouse

Charlène Coquard

Inserm, UMR-S 1180, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Raphaël Coscas

Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Hôpital Ambroise Paré, 92012 Boulogne-Billancourt

Alain Cribier

Inserm 1096, Université de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, FHU REMOD-VHF, 76000 Rouen

Caroline Cros

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Bertrand Crozatier

Inserm U1180, Faculté de pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry

Claude Delcayre

Inserm U942, Université Paris Diderot, 75010 Paris

Marie Demion

Inserm U1046, CNRS UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), CHU Arnaud de Villeneuve, 34090 Montpellier

Christine Des Rosiers

Département de médecine, Université de Montréal, Centre de recherche, Institut de cardiologie de Montréal, et département de nutrition, Université de Montréal, Montréal, Canada

Dominique Dettelle

Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac, Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux, 33000 Bordeaux

Philippe Diolez

Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac, Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux, 33000 Bordeaux

Fanny Dion

Service de cardiologie, CHRU de Tours, 37000 Tours

Pierre Dos Santos

Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac, Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux, 33000 Bordeaux, pôle cardio-thoracique, CHU de Bordeaux, 33600 Pessac

Matthieu Douard

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Cécile Duplâa

Inserm U1034, Université de Bordeaux, 33600 Pessac

Éric Durand

Inserm 1096, Université de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, FHU REMOD-VHF, 76000 Rouen

Anne Eichmann

Inserm U970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), 75015 Paris

Hélène Eltchaninoff

Inserm 1096, Université de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, FHU REMOD-VHF, 76000 Rouen

Fabrice Extramiana

Service de cardiologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, 75018 Paris

Charlotte Farah

Pôle de pharmacologie et thérapeutique (FATH), Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Jérémy Fauconnier

CNRS UMR 9214, Inserm U1046, Laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), CHU Arnaud de Villeneuve, 34090 Montpellier

Rodolphe Fischmeister

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Romain Gallet

Inserm U955, Équipe 03, Faculté de médecine, 94000 Créteil et École nationale vétérinaire, 94700 Maisons-Alfort, service de cardiologie, Hôpital Henri-Mondor, 94000 Créteil

Anne Garnier

Inserm UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Chantal Gauthier

Inserm UMR 1087, Institut du thorax, Université de Nantes, Faculté des sciences et techniques, 44300 Nantes

Stéphane Germain

Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, PSL Research University, 75005 Paris

Bijan Ghaleh

Inserm U955, Équipe 03, Faculté de médecine, 94000 Créteil et École nationale vétérinaire, 94700 Maisons-Alfort

Diane Godin-Ribuot

Inserm U1042, laboratoire HP2, Université Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche

Ana Maria Gómez

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Jean-Baptiste Gourraud

Université de Nantes, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires, Institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes

Daniel Grinberg

Service de chirurgie cardiaque et transplantation, Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, CHU de Lyon, 69500 Bron

Christophe Guignabert

Inserm UMR-S 999, 92350 Le Plessis-Robinson, Université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, DHU Thorax innovation (TORINO), 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Romain Guinamard

Université de Caen Normandie, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), 14000 Caen

Michel Haïssaguerre

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, CHU de Bordeaux, Hôpital cardiologique de Haut-Lévêque, 33600 Pessac

Daniel Henrion

Inserm U1083, CNRS 6015, Angers, 49100 Angers

Sandrine Horman

Pôle de recherche cardiovasculaire, Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles, Belgique

Jean-Sébastien Hulot

Inserm UMR 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris

Marc Humbert

Inserm UMR-S 999, 92350 Le Plessis-Robinson, Université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, DHU Thorax innovation (TORINO) et service de pneumologie, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire, DHU Thorax innovation (TORINO), Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Bernard Iung

Université Paris Diderot, département de cardiologie, Hôpital Bichat, DHU FIRE, 75018 Paris

Fabrice Ivanès

EA 4245 Transplantation, immunologie et inflammation, Loire Valley Cardiovascular Collaboration, Université de Tours, service de cardiologie, CHRU de Tours, 37000 Tours

Robert G. Kelly

Aix-Marseille Université, IBDM, CNRS UMR 7288, 13009 Marseille

Alain Lacampagne

Inserm U1046, CNRS-UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), Université de Montpellier, CHRU de Montpellier, 34090 Montpellier

Patrick Lacolley

Université de Lorraine, Inserm U1116, Faculté de Médecine, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy

Mathilde Lacôte

CNRS UMR 9214, Inserm U1046, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), CHU Arnaud de Villeneuve, 34090 Montpellier

Magalie Ladouceur

Inserm U970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), département de cardiologie, unité des cardiopathies congénitales de l'adulte, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris

Marion Laudette

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Université Toulouse-Paul Sabatier, 31400 Toulouse

Jean-Marie Launay

Inserm U942, Université Paris Diderot, 75010 Paris

Jean-Yves Le Guennec

Inserm U1046, CNRS UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), Université de Montpellier, 34295 Montpellier

Christophe Lemaire

Université Versailles Saint-Quentin, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, UMR-S 1180, Université Paris-Sud, Inserm, Université Paris-Saclay, 92290 Chatenay-Malabry

Bernard I. Lévy

Inserm U970, Institut des vaisseaux et du sang (IVS), Hôpital Lariboisière, 75010 Paris

Frank Lezoualc'h

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Université Toulouse-Paul Sabatier, 31400 Toulouse

Zhenlin Li

CNRS UMR 8256, Inserm U1164, Adaptation biologique et vieillissement, Université Pierre et Marie Curie, 75005 Paris

Lucas Liaudet

Service de médecine intensive adulte, CHU Vaudois, Faculté de biologie et médecine, 1011 Lausanne, Suisse

Damien Logeart

Inserm U942, Université Paris Diderot, 75010 Paris

Gervaise Loirand

Unité de recherche de l'institut du thorax, Inserm UMR 1087, CNRS UMR 6291, IRS-UN, 44007 Nantes

Laurent Loufrani

Inserm U1083, CNRS 6015, Angers, 49100 Angers

Ziad Mallat

Inserm, UMR-S 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Hôpital européen-Georges Pompidou, 75015 Paris et division de médecine cardiovasculaire, Université de Cambridge, Hôpital Addenbrooke, Cambridge, Grande-Bretagne

Matteo Elia Mangoni

CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, 34090 Montpellier

Marion Marchand

Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, PSL Research University, Sorbonne Université, Collège doctoral, 75005 Paris

Luc Maroteaux

Inserm UMR-S 839, Institut du Fer-à-Moulin, 75005 Paris

Patrick Mathieu

Laboratoire de pathobiologie des maladies cardiovasculaires, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, département de chirurgie, Université Laval, Québec, Canada

Sigolène M. Meilhac

Inserm UMR 1163, Université Paris Descartes, Imagine-Institut Pasteur, laboratoire de morphogenèse du cœur, 75015 Paris

Mathias Mericskay

Inserm UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire (SPC), Faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Pietro Mesirca

CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, 34090 Montpellier

Nathan Mewton

Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, Hospices civils de Lyon, Centre d'investigation clinique, filière insuffisance cardiaque, Unité CarMeN 1060, équipe CardioProtection, 69500 Bron

Jeanne Mialet-Perez

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), Université Paul Sabatier, 31400 Toulouse

Jean-Baptiste Michel

Inserm, UMR 1148, Université Paris 7 Denis Diderot, Hôpital Bichat, 75018 Paris

Delphine Mika

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Laurent Monassier

Laboratoire de pharmacologie et toxicologie neurocardiovasculaire, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg

Catherine Monnot

Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, PSL Research University, 75005 Paris

David MONTAIGNE

Inserm U1011, Institut Pasteur de Lille, Faculté de médecine, CHU de Lille, 59000 Lille

Éric Morel

Inserm UMR-S 1180, Faculté de pharmacie, Université Paris-Saclay, DHU Thorax innovation (TORINO), LabEx LERMIT, 92290 Châtenay-Malabry

Manon Moulis

Inserm UMR 1048, Université Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), 31400 Toulouse

Laurent Muller

Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, PSL Research University, 75005 Paris

Sophie Nadaud

Inserm, UMRS 1166, Sorbonne Université, UPMC, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), 75013 Paris

Anne Nègre-Salvayre

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires et service de biochimie, Faculté de médecine, Université de Toulouse, 31432 Toulouse

Sandro Ninni

Inserm U1011, Institut Pasteur de Lille, Faculté de médecine, CHU de Lille, 59000 Lille

Jean-François Obadia

Service de chirurgie cardiaque et transplantation, Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, CHU de Lyon, 69500 Bron

Phalla Ou

Inserm U1148 et UMS 34, Université Paris Diderot, Imagerie cardiovasculaire, Hôpital Bichat, 78018 Paris

Ara Parlakian

CNRS UMR 8256, Inserm U1164, Adaptation biologique et vieillissement, Université Pierre et Marie Curie, 75005 Paris

Philippe Pibarot

Laboratoire de pathobiologie des maladies cardiovasculaires, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, département de chirurgie, Université Laval, Québec, Canada

Guillaume Pidoux

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Matteo Pozzi

Service de chirurgie cardiaque et transplantation, Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, CHU de Lyon, 69500 Bron

Vincent Probst

Université de Nantes, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires, Institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes

Alexandre Prola

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Julie Proukhnitzky

Inserm, UMR-S 1166, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), 75013 Paris

Olivier Raitière

Inserm U1096, Faculté de médecine et de pharmacie, service de cardiologie, Hôpital Charles-Nicolle, 76000 Rouen

Richard Redon

Université de Nantes, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Institut du thorax, 44000 Nantes

Véronique Regnault

Inserm U1116, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Pascale Richard

Sorbonne Université, Inserm, UMR-S 1166, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), unité fonctionnelle de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire, service de biochimie métabolique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Sylvain Richard

Inserm U1046, CNRS UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), Université de Montpellier, 34295 Montpellier

Gilles Rioufol

Service de cardiologie interventionnelle, Hôpital cardiologique, Hospices Civils de Lyon, CarMeN, Inserm U1060, 69500 Bron

Francesca Rochais

Aix-Marseille Université, Inserm, MMG U1251, 13005 Marseille

Luc Rochette

Équipe « Physiopathologie et épidémiologie cérébro-cardiovasculaires (EA7460) », Université de Bourgogne-Franche-Comté, Facultés des sciences de santé, 21000 Dijon

Mickael Rosa

Laboratoire de pathobiologie des maladies cardiovasculaires, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, département de chirurgie, Université Laval, Québec, Canada

Nathalie Rosenblatt-Velin

Département cœur-vaisseaux, Centre hospitalier universitaire Vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, Suisse

François Rouzet

Inserm U1148 et UMS 34, Université Paris Diderot, service de médecine nucléaire, Hôpital Bichat et DHU FIRE, 75018 Paris

Matthieu Ruiz

Département de médecine, Université de Montréal, Centre de recherche, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Canada

Laurent Sallé

Université de Caen Normandie, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique (SEILIRM), 14000 Caen

Robert Salvayre

Inserm UMR 1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires et service de biochimie, Faculté de médecine, Université de Toulouse, 31432 Toulouse

Jane-Lise Samuel

UMR-S 942, Inserm, Université Denis-Diderot, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris

Paul Saultier

Inserm 1062, Inra 1260, Aix-Marseille Université, 13007 Marseille

Vincent Sauzeau

Unité de recherche de l'institut du thorax, Inserm UMR 1087, CNRS UMR 6291, IRS-UN, 44007 Nantes

Laurent Savale

Inserm UMR-S 999, 92350 Le Plessis-Robinson, Université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, DHU Thorax innovation (TORINO) et service de pneumologie, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire, DHU Thorax innovation (TORINO), Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Jean-Jacques Schott

Université de Nantes, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Institut du thorax, 44000 Nantes

Jean-Sébastien Silvestre

Inserm, UMR-S 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris

Jin-Bo Su

Inserm U955, Équipe 03, Faculté de médecine, 94000 Créteil et École nationale vétérinaire, 94700 Maisons-Alfort

Soraya Taleb

Inserm, UMR-S 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Université Paris Descartes, 75015 Paris

Alain Tedgui

Inserm, UMR-S 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Université Paris Descartes, 75015 Paris

Jérôme Thireau

Inserm U1046, CNRS UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (Phy-MedExp), Université de Montpellier, 34295 Montpellier

Jean-Léon Thomas

Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Renaud Tissier

Inserm U955, Équipe 03, Faculté de médecine, 94000 Créteil et École nationale vétérinaire, 94700 Maisons-Alfort

Angelo-Giovanni Torrente

CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, 34090 Montpellier

Christophe Tron

Inserm 1096, Université de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, FHU REMOD-VHF, 76000 Rouen

Fanny Vaillant

Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac, Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux, 33000 Bordeaux

Grégoire Vandecasteele

UMR-S 1180, Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Vladimir Veksler

Inserm UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Renée Ventura-Clapier

Inserm UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry

Catherine Vergely

Équipe « Physiopathologie et épidémiologie cérébro-cardiovasculaires (EA7460) », Université de Bourgogne-Franche-Comté, Facultés des sciences de santé, 21000 Dijon

Éric Villard

Sorbonne Université, Inserm, UMR-S 1166, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), 75013 Paris

Cécile Vindis

Inserm UMR 1048, Université Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), 31400 Toulouse

Karim Wahbi

Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, 75014 Paris

Richard D. Walton

Université de Bordeaux, Inserm U1045, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux (CRCTB), Institut de rythmologie et modélisation cardiaque (IHU Liryc), Fondation Bordeaux Université, 33600 Pessac

Stéphane Zaffran

Aix-Marseille Université, Inserm, MMG U1251, 13005 Marseille

Sommaire

Liste des auteurs	V
Préface	XIX

1 Fonction et régulation du cœur

Coordinateurs :

Grégoire Vandecasteele, Frank Lezoualc'h

1. Développement et régénération cardiaque <i>Francesca Rochais, Robert G. Kelly, Stéphane Zaffran</i>	3
2. Principes généraux et méthodes d'étude de la fonction cardiaque <i>Bijan Ghaleh, Romain Gallet, Renaud Tissier, Jin-Bo Su</i>	13
3. Imagerie cardiaque : structure et fonction <i>Loïc Bière, Nathan Mewton</i>	23
4. Couplage excitation-contraction des cardiomyocytes <i>Olivier Cazorla, Alain Lacampagne</i>	31
5. Régulation et signalisation adrénergiques du myocarde <i>Marion Laudette, Chantal Gauthier, Frank Lezoualc'h</i>	39
6. Compartimentation des nucléotides cycliques dans le cœur <i>Grégoire Vandecasteele, Delphine Mika, Guillaume Pidoux, Rodolphe Fischmeister</i>	47
7. Synthétases du monoxyde d'azote et fonction cardiaque <i>Charlotte Farah, Jean-Luc Balligand</i>	55

2 Pathologies du myocarde

Coordinateurs :

Jean-Sébastien Hulot, Denis Angoulvant

8. Insuffisance cardiaque : principes et définition <i>Fabrice Bauer, Olivier Raitière</i>	65
9. Hypertension artérielle pulmonaire <i>Laurent Savale, Marc Humbert, Christophe Guignabert</i>	71
10. Insuffisance circulatoire aiguë <i>Nicolas Bréchet, Alain Combes</i>	79
11. Ischémie-reperfusion du myocarde et cardioprotection <i>Fabrice Ivanès, Stéphanie Chadet, Theodora Bejan-Angoulvant, Denis Angoulvant</i>	87
12. Hypertrophie cardiaque <i>Bertrand Crozatier, Renée Ventura-Clapier</i>	95
13. Fonction hormonale en physiopathologie cardiaque <i>Damien Logeart, Ferial Azibani, Jean-Marie Launay, Claude Delcayre</i>	103
14. Génétique des cardiomyopathies <i>Philippe Charron, Éric Villard, Pascale Richard</i>	111
15. Oncocardiologie : cardiotoxicité des anthracyclines <i>Éric Morel, Alain Cohen-Solal</i>	121

3 Vaisseaux

Coordinateurs :

Vincent Sauzeau, Stéphane Germain

16. Endothélium <i>Jérémy Bellien</i>	131
17. Différenciation, contraction et prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires <i>Vincent Sauzeau, Gervaise Loirand</i>	139
18. Développement des réseaux vasculaires sanguins et lymphatiques - L'exemple du cœur <i>Ebba Brakenhielm, Jean-Léon Thomas, Anne Eichmann</i>	145
19. Matrice extracellulaire : développement vasculaire et pathologies associées <i>Marion Marchand, Catherine Monnot, Laurent Muller, Stéphane Germain</i>	153
20. Régulation de la circulation coronaire : des concepts aux applications cliniques <i>Gilles Rioufol, Alain Berdeaux</i>	161
21. Lipides et athérogenèse <i>Robert Salvayre, Anne Nègre-Salvayre</i>	167

22. Inflammation et athérosclérose <i>Soraya Taleb, Hafid Ait-Oufella, Ziad Mallat, Alain Tedgui</i>	177
23. Biologie des dilatations chroniques (anévrismes) et des ruptures aiguës (dissections) des parois vasculaires <i>Jean-Baptiste Michel, Raphaël Coscas</i>	183
24. Moyens d'étude des artères de résistance <i>Laurent Loufrani, Daniel Henrion</i>	191
25. Remodelage vasculaire, vieillissement et hypertension <i>Patrick Lacolley, Bernard I. Lévy</i>	197
26. Hémostase <i>Marie-Christine Alessi, Paul Saultier, Véronique Regnault</i>	207

4 Électrophysiologie fondamentale et clinique

Coordinateur :
Jérémy Fauconnier

27. Diversité moléculaire des canaux ioniques <i>Fabien Brette, Matthieu Douard, Caroline Cros</i>	219
28. Bases biophysiques et moléculaires de l'électrogénèse <i>Patrick Bois, Aurélien Chatelier, Marie Demion, Jean-Yves Le Guennec</i>	229
29. Bases ioniques de l'automatisme cardiaque <i>Pietro Mesirca, Angelo-Giovanni Torrente, Isabelle Bidaud, Matteo Elia Mangoni</i>	237
30. Canaux TRP dans le système cardiovasculaire <i>Romain Guinamard, Laurent Sallé</i>	245
31. Développements récents en cartographie expérimentale et clinique <i>Laura Bear, Olivier Bernus, Michel Haïssaguerre, Richard D. Walton</i>	253
32. Fibrillation atriale : physiopathologie cellulaire et tissulaire <i>Julie Proukhnitzky, Charlène Coquard, Fabrice Extramiana, Vincent Algalarrondo</i>	261
33. Système nerveux autonome et arythmies <i>Pascal Champéroux, Jean-Yves Le Guennec, Sylvain Richard, Jérôme Thireau</i>	271
34. Origine métabolique des troubles du rythme <i>Mathilde Lacôte, Sandro Ninni, David MONTAIGNE, Jérémy Fauconnier</i>	279
35. Remodelage électrophysiologique ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque <i>Jean-Pierre Benitah, Ana Maria Gómez</i>	287
36. Canalopathies : quels progrès dans la prévention de la mort subite ? <i>Vincent Probst, Richard Redon, Jean-Jacques Schott, Jean-Baptiste Gourraud</i>	295
37. Traitement électrique en cardiologie <i>Nicolas Clémenty, Flavien Charpentier, Dominique Babuty</i>	303

5 Métabolisme

Coordinateurs :

Luc Bertrand, Catherine Vergely

38. Métabolisme énergétique du myocarde <i>Renée Ventura-Clapier, Anne Garnier, Vladimir Veksler, Karim Wahbi</i>	313
39. Utilisation des substrats énergétiques et dysfonction cardiaque chronique : impact du remodelage post-infarctus et hypertrophique <i>Fanny Vaillant, Dominique Detaille, Philippe Diolez, Pierre Dos Santos</i>	323
40. Inflexibilité métabolique et insulino-résistance du cœur diabétique <i>Luc Bertrand, Sandrine Horman, Christophe Beauloye</i>	331
41. Métabolomique et intégration du métabolisme cardiaque <i>Matthieu Ruiz, Christine Des Rosiers</i>	337
42. Biochimie du stress nitro-oxydant au sein du système cardiovasculaire <i>Catherine Vergely, Luc Rochette, Lucas Liaudet</i>	345
43. Physiopathologie du syndrome d'apnées obstructives du sommeil : rôle de l'hypoxie intermittente et mécanismes <i>Élise Belaidi, Diane Godin-Ribuot, Claire Arnaud</i>	353

6 Valves

Coordinateurs :

Claire Bouleti, Laurent Monassier

44. Fonctionnement valvulaire normal durant le cycle cardiaque <i>Bernard Iung</i>	363
45. Bicuspidie aortique : aspects génétiques et embryonnaires <i>Magalie Ladouceur</i>	369
46. Mécanismes cellulaires et moléculaires du rétrécissement aortique calcifié <i>Mickael Rosa, Philippe Pibarot, Patrick Mathieu</i>	377
47. Conséquences hémodynamiques et pronostiques des anomalies valvulaires <i>Bernard Iung, Claire Bouleti</i>	385
48. Techniques d'exploration des valves cardiaques Exploration des valves cardiaques en échocardiographie <i>Fanny Dion, Anne Bernard</i>	391
Scanner et IRM dans l'étude des valvulopathies <i>Phalla Ou</i>	395
Imagerie isotopique dans l'étude des valves <i>François Rouzet</i>	398

49. Traitement chirurgical et percutané des valvulopathies	
Traitement chirurgical des valvulopathies	
<i>Daniel Grinberg, Matteo Pozzi, Jean-François Obadia</i>	401
Traitement percutané des valvulopathies	
<i>Hélène Eltchaninoff, Éric Durand, Christophe Tron, Alain Cribier</i>	406
50. Modèles expérimentaux de valvulopathies	
<i>Laurent Monassier, Estelle Ayme-Dietrich, Luc Maroteaux</i>	411

7 Biologie cellulaire et moléculaire du système cardiovasculaire

Coordinateur :
Mathias Mericksay

51. Grands principes de la pluripotence et de la reprogrammation cellulaire	
<i>Jean-Sébastien Hulot</i>	425
52. Cellules souches résidentes	
<i>Sophie Nadaud, Nathalie Rosenblatt-Velin</i>	433
53. Autophagie et maladies cardiovasculaires	
<i>Manon Moulis, Cécile Vindis</i>	441
54. Stress du réticulum endoplasmique et physiopathologie cardiaque	
<i>Alexandre Prola, Jane-Lise Samuel, Christophe Lemaire</i>	449
55. Inflammation et réparation du tissu cardiaque	
<i>Jean-Sébastien Silvestre, Hafid Ait-Oufella, Ziad Mallat</i>	457
56. Régulation épigénétique et expression génique dans les maladies cardiovasculaires	
<i>Caroline Conte, Mathias Mericksay</i>	465
57. Voie de la polarité planaire : importance dans la formation des vaisseaux et du cœur	
<i>Cécile Duplâa, Sigolène M. Meilhac</i>	473
58. Processus de vieillissement et de sénescence cardiovasculaire	
<i>Jeanne Mialet-Perez, Serge Adnot</i>	481
59. Cytosquelette et matrice extracellulaire	
<i>Ara Parlakian, Anaïs Caillard, Zhenlin Li, Jane-Lise Samuel</i>	489
Figures en couleurs	497

Préface

Cette nouvelle édition de l'ouvrage de référence « Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux » était attendue depuis sa première publication, qui a connu un succès considérable auprès de la communauté cardiologique : étudiants, enseignants, chercheurs, cardiologues.

C'est le mérite des éditeurs et coordonnateurs d'avoir relevé ce défi en assurant ce travail de titan de solliciter les meilleurs experts, de construire un sommaire particulièrement complet, et qui, avec l'aide des responsables de rubriques, ont assuré la relecture et l'homogénéisation, indispensables et si difficiles à réaliser en pratique, de cette somme de connaissances qui situe la cardiologie fondamentale en France parmi les meilleures en Europe. Cette tradition d'excellence est donc maintenue et confirmée au travers de cet ouvrage réparti en plusieurs parties : fonction et régulation du cœur, pathologies du myocarde, physiopathologie cardiovasculaire, électrophysiologie fondamentale et clinique, cœur et métabolisme, mécanismes des valvulopathies, biologie cellulaire et moléculaire du système cardiovasculaire. Il n'est pas possible dans cette courte introduction de revenir sur les différents aspects de cette magnifique somme de savoir, initiative du Groupe de réflexion et de recherche en pathologie cardiovasculaire (GRRC) et membre actif de la Société française de cardiologie. Les différentes parties sont basées sur une démarche anatomophysiologique puis physiopathologique, s'appuyant largement sur les avancées de l'imagerie cardiaque pour étudier de façon intime les mécanismes des principales affections cardiaques, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance circulatoire aiguë, les différents états de l'ischémie myocardique, et les aspects plus récents de génétique des cardiomyopathies ainsi que de cardio-oncologie, discipline émergente. La section consacrée aux pathologies vasculaires est introduite par un chapitre sur la physiologie de l'endothélium et des réseaux vasculaires sanguins, et tout ce qui concerne la pathologie inflammatoire de l'athérosclérose, de la lipidogénèse, et son rôle dans l'athérosclérose, et, enfin, les pathologies thromboemboliques liées à des anomalies de la coagulation. Il était également essentiel de consacrer à l'électrophysiologie fondamentale et clinique, domaine où la cardiologie fondamentale et clinique française a permis à la communauté internationale de réaliser des progrès conséquents, une mise au point physiologique sur la caractérisation de l'origine des arythmies et les conséquences du remodelage cardiaque dans l'insuffisance cardiaque ainsi que sur la base physiologique des traitements électriques en cardiologie (Michel Haïssaguerre), domaines en évolution permanente et d'excellence française.

Les pathologies métaboliques et le retentissement myocardique font l'objet également d'une mise au point remarquable, mettant en lumière les avancées sur le métabolisme énergétique du myocarde, les conséquences de l'insulino-résistance et tout ce qui concerne la métabolomique.

Un autre domaine d'excellence de la cardiologie française concerne les pathologies valvulaires, autour des avancées thérapeutiques apportées par le groupe de Rouen (Alain Cribier, Hélène Eltchaninoff) autour du traitement percutané des valvulopathies aortiques et, plus récemment, par le groupe lyonnais (Jean-François Obadia) autour des bases physiopathologiques de correction des insuffisances mitrales secondaires. Le traitement percutané des valvulopathies, mis en perspective avec le traitement chirurgical, souligne la place de choix de la France dans ce domaine.

Enfin, une dernière partie est consacrée à la biologie moléculaire et cellulaire du système cardiovasculaire. Des informations essentielles sur des notions aussi fondamentales que le rôle des cellules souches, l'autophagie, les anomalies du réticulum endoplasmique, les conséquences de l'inflammation et de la réparation du tissu cardiaque, les principes de régulation génique et épigénétique, sont traitées ainsi qu'une synthèse sur le processus de vieillissement et de sénescence cardiovasculaire en insistant sur les bases physiopathologiques de cet important domaine en plein essor de la pathologie cardiovasculaire.

Le lecteur l'aura compris, cet ouvrage ne peut pas se lire de façon linéaire mais demande une implication de tous les instants. Nos étudiants en master, en thèse, les enseignants, les cardiologues hospitaliers et hospitalo-universitaires, nos collègues de la cardiologie fondamentale et transversale, trouveront, à chaque instant, une réponse aux nombreuses questions que tout un chacun se pose. Leur réflexion, leur démarche d'investigation, de rédaction protocolaire seront également facilitées en s'appuyant sur la nécessaire compréhension des mécanismes sous-jacents aux principales affections cardiovasculaires.

Cet ouvrage était attendu, il est à la hauteur des espoirs qui avaient été déjà largement réalisés lors de l'édition précédente, et nous ne doutons pas que cet ouvrage connaîtra la diffusion et la reconnaissance qu'il mérite, c'est-à-dire une place essentielle dans la formation, dans l'enseignement et dans la transmission de la connaissance des mécanismes intimes à l'origine des affections cardiovasculaires, qui restent la première cause de mortalité dans le monde occidental.

Professeur Ariel Cohen
Professeur Martine Gilard
Société française de cardiologie



FONCTION ET RÉGULATION DU CŒUR

Coordinateurs :

Grégoire Vandecasteele, Frank Lezoualc'h

Développement et régénération cardiaque

Francesca Rochais¹, Robert G. Kelly², Stéphane Zaffran¹

¹ Aix-Marseille Université, Inserm, MMG U1251, 13005 Marseille

² Aix-Marseille Université, IBDM, CNRS UMR 7288, 13009 Marseille

Le cœur est l'un des premiers organes à se former pendant l'embryogenèse car sa fonction circulatoire est critique dès les premiers stades de la vie postimplantatoire. Le développement cardiaque est sensible aux perturbations moléculaires et environnementales, pouvant conduire à des défauts congénitaux. La cardiogenèse correspond à une séquence d'événements permettant la transformation d'une structure simple, le tube cardiaque, en une structure complexe, le cœur définitif. La compréhension des différentes étapes de la morphogenèse du cœur est primordiale pour bien appréhender les cardiopathies congénitales humaines. Celles-ci représentent la première cause de malformations congénitales chez l'Homme avec une fréquence d'environ 1 % des naissances vivantes [1].

Les dernières décennies ont été riches d'enseignements nouveaux concernant le développement du cœur. Autrefois, notre connaissance du développement cardiaque était essentiellement fondée sur l'étude anatomique du cœur. L'identification de plusieurs gènes impliqués dans les cardiopathies congénitales, ainsi que l'étude de nombreux modèles animaux ont permis de mieux comprendre les bases moléculaires et cellulaires du développement cardiaque.

En 2001, des études chez la souris et le poulet ont montré que le cœur se forme pendant l'embryogenèse précoce à partir de deux sources de cellules progénitrices cardiaques appelées « champs cardiaques ». Le premier champ forme essentiellement le ventricule gauche alors que le second champ cardiaque contribue au ventricule droit et aux pôles artériel et veineux du cœur. La découverte de l'existence de ces deux champs cardiaques a eu des implications majeures sur notre compréhension des malformations cardiaques [2]. De plus, la récente découverte des capacités de renouvellement des cardiomyocytes a bousculé le dogme selon lequel le cœur est un organe postmitotique ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de thérapies régénératives [3].

Dans ce chapitre, nous résumerons d'abord les étapes clés de la cardiogenèse chez les mammifères, ainsi que l'étiologie de certaines malformations cardiaques congénitales. Nous présenterons ensuite les mécanismes de formation des valves cardiaques dont le développement anormal est à la base de certaines pathologies valvulaires. Enfin, nous présenterons et discuterons des connaissances actuelles sur la régénération cardiaque, illustrant l'importance des études développementales pour la réparation éventuelle des cœurs endommagés.

Développement du cœur

Formation du cœur précoce et élongation du tube cardiaque

Les études sur le modèle murin ont permis de mieux comprendre les étapes clés du développement cardiaque des mammifères. La formation du cœur commence dès la gastrulation, jour embryonnaire (E) 6.5 chez la souris (3^e semaine de gestation chez l'Homme), à partir des cellules multipotentes exprimant le gène *Mesp1*. Ces cellules progénitrices cardiaques migrent ensuite de la ligne primitive vers la partie antérieure de l'embryon où se différencient les premiers cardiomyocytes dans le croissant cardiaque (figure 1). Cette différenciation est induite par des signaux issus de l'endoderme, dont les molécules BMP de la famille TGF- β et le facteur de croissance fibroblastique FGF8, ensuite l'expression de gènes codant pour plusieurs facteurs de transcription est activée, dont *Nkx2-5*, *Gata4*, *Mef2c*, *Tbx5* et *Hand1* (pour revue [4]). Ces facteurs de transcription, parmi d'autres, activent de manière synergique le programme « cardiomyogénique ». Entre les stades E7.5 et E8, la morphogenèse de l'épithélium splanchnique et de l'intestin antérieur conduit à la formation d'un tube cardiaque linéaire (ou primitif) situé dans la partie ventrale de l'embryon (figure 1). Ce tube

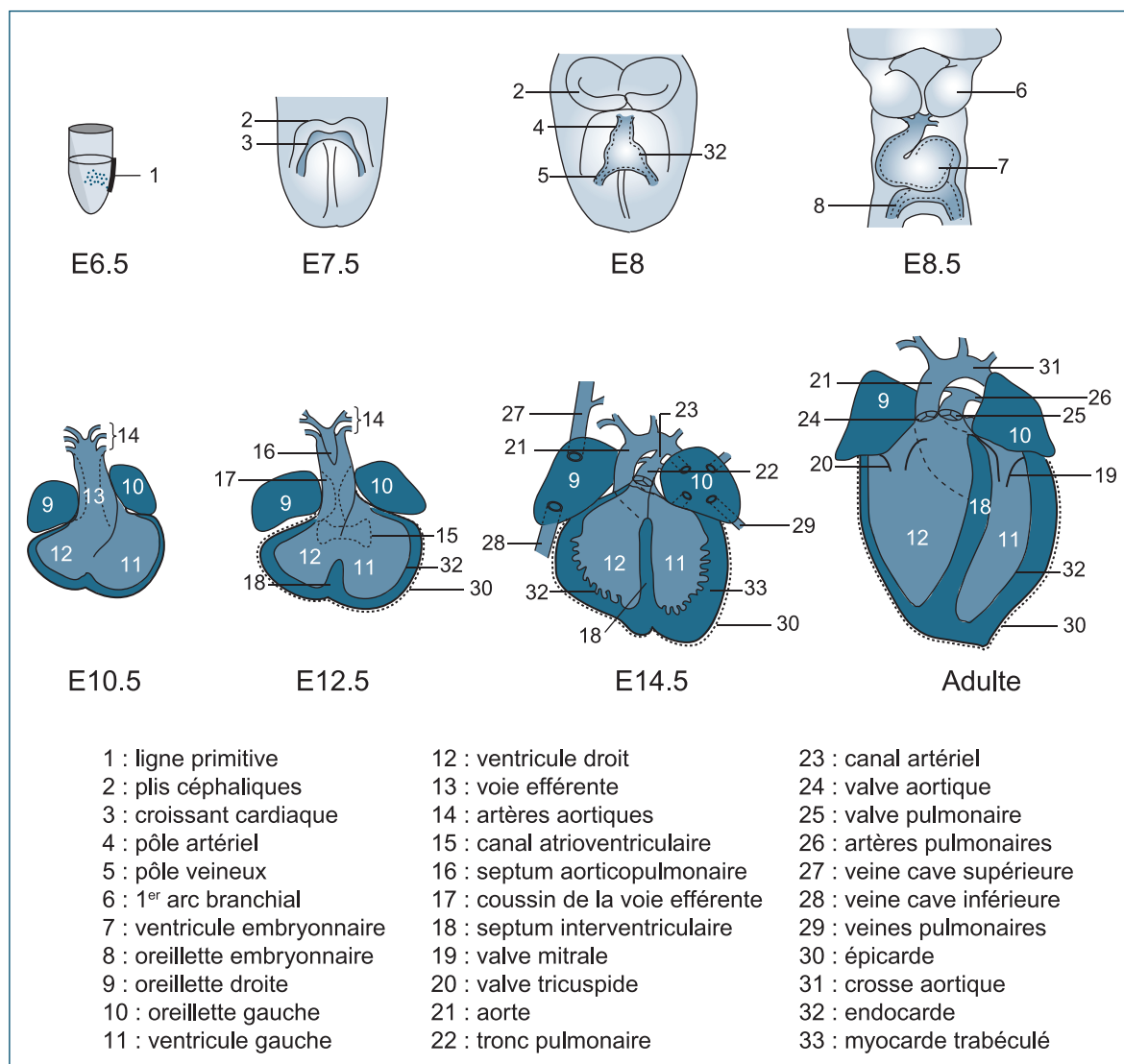


Figure 1 / Principales étapes du développement du cœur chez la souris. La morphogenèse cardiaque commence dès la gastrulation (E6.5). Les cellules progénitrices cardiaques précoces migrent de la ligne primitive pour former le croissant cardiaque (E7.5). Rapidement (E8), ce dernier va générer, dans sa partie antérieure, le tube cardiaque. L'allongement et l'inflexion du tube cardiaque vers la droite ainsi que le déplacement antérieur de la voie afférente (E8.5) par l'addition des cellules du second champ cardiaque aboutissent à la formation du cœur embryonnaire à E10.5. La séparation des cavités cardiaques droites et gauches, par formation des septa ventriculaires et auriculaires, se réalise entre les stades E12.5 et E14.5.

cardiaque est composé de deux couches cellulaires : les cellules du myocarde entourent un tuyau de cellules endothéliales. Il possède deux extrémités : un pôle veineux (la voie afférente), situé postérieurement, et un pôle artériel (la voie efférente), situé antérieurement et lié aux premiers arcs aortiques pharyngés. Le tube cardiaque est d'abord attaché au mésoderme splanchnique par le mésocarde dorsal ; ce dernier disparaîtra derrière la région ventriculaire entre les jours E8 et E8.5. C'est à ce stade qu'apparaît le premier signe de latéralité embryonnaire avec l'inflexion du tube cardiaque vers la droite et le déplacement antérieurement de la voie afférente.

Pendant le processus d'inflexion, des cellules situées à l'extérieur du cœur s'ajoutent progressivement aux pôles du tube cardiaque, dont la longueur quadruple entre E8 et E9.5. Ces cellules progénitrices externes au cœur proviennent du second champ cardiaque situé dans le mésoderme pharyngé [2, 5] (figure 2). Le second champ cardiaque fait partie d'une population du mésoderme cardiopharyngé plus large qui contribue également aux muscles squelettiques de la tête [5]. Les études de lignage génétique ont démontré que le second champ cardiaque contribue au ventricule droit et aux deux pôles du cœur, tandis que le tube cardiaque linéaire, issu du premier

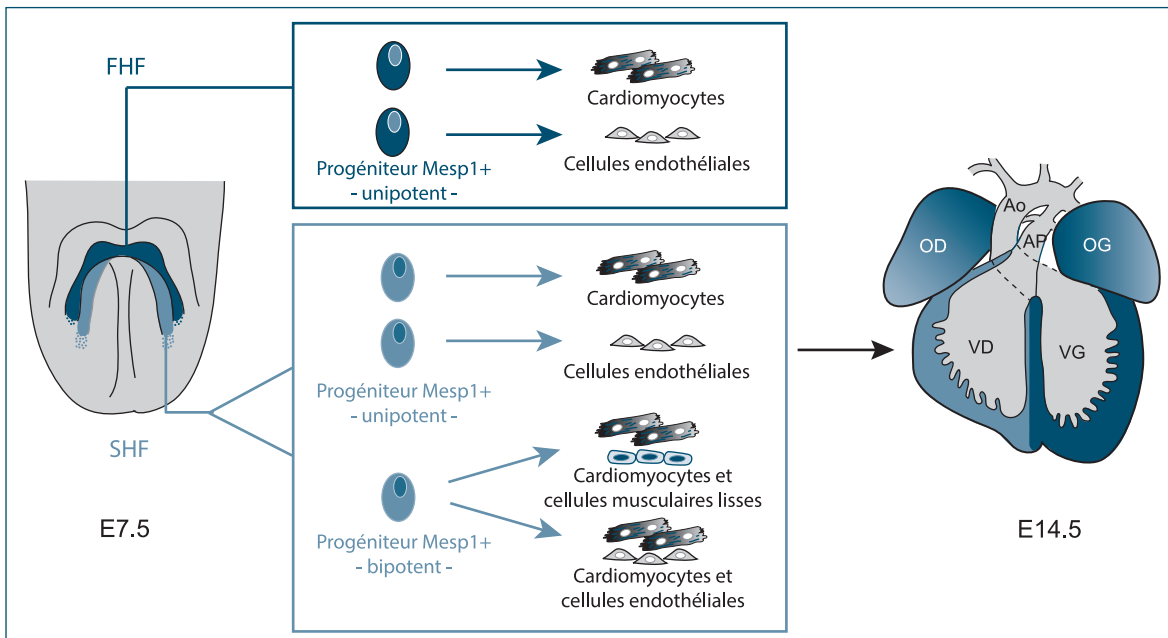


Figure 2 / Contribution des cellules progénitrices cardiaques au cœur. Localisation du premier (*first heart field* [FHF]) et du second champ cardiaque (*second heart field* [SHF]) dans l'embryon précoce et leur contribution au cœur adulte. Le FHF (en bleu foncé) contribue au ventricule gauche et à une partie des oreillettes. Le SHF (en bleu clair) contribue au ventricule droit, à la voie efférente et à une partie des oreillettes.

Ao : Aorte ; AP : artère pulmonaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

champ cardiaque, formera le ventricule gauche [6]. Le cœur embryonnaire est donc construit à partir de deux populations de cellules progénitrices distinctes (**figure 2**). Cette conclusion est soutenue par les résultats d'analyses clonales rétrospectives réalisées lors du développement du myocarde chez la souris et par des expériences de lignage cellulaire utilisant la recombinaise Cre [7, 8]. Un second champ cardiaque existe également chez le poisson qui ne possède qu'un seul ventricule et oreillette ; le myocarde ventriculaire a donc été partitionné génétiquement avant l'évolution du septum interventriculaire (pour revue [5]). Les cellules du second champ cardiaque expriment les gènes codant pour les facteurs de transcription *Is11* et *Tbx1* et les facteurs de croissance *Fgf8* et *Fgf10* [5]. Des expériences de lignage génétique et d'analyse clonale ont mis en évidence que le second champ cardiaque est subdivisé en plusieurs sous-populations, contribuant par exemple aux régions sous-aortique ou sous-pulmonaire du pôle artériel [9, 10]. Au pôle veineux, le second champ cardiaque contribue à une grande partie du myocarde des oreillettes et au septum atrioventriculaire [10]. Une sous-population de cellules n'exprimant pas *Nkx2-5* mais exprimant le gène *Tbx18*, contribue au myocarde des veines caves [11].

Depuis la découverte de ces cellules progénitrices, plusieurs voies de signalisation ont été impliquées dans la régulation de leur addition progressive aux pôles du cœur, par exemple, la signalisation BMP (*bone morphogenetic protein*) est cruciale dans la partie distale du tube

cardiaque (pour revue [12]). L'addition des cellules du second champ cardiaque au cœur est étroitement liée à la contribution des cellules de la crête neurale cardiaque. Ces cellules migrent du tube neural dorsal vers la voie efférente pour participer directement à la formation des valves artérielles, au septum aortopulmonaire et à la formation des structures dérivées des arcs pharyngés (gros vaisseaux). Les signaux extracellulaires dans la région pharyngée provenant des cellules des crêtes neurales cardiaques, de l'ectoderme mais également de l'endoderme participent à la régulation fine du déploiement des cellules du second champ cardiaque et ainsi à l'orchestration de la morphogenèse cardiaque [5].

Croissance fœtale et formation du cœur à quatre compartiments

À partir du 10^e jour (E10.5) de développement ce n'est plus l'ajout de cellules progénitrices qui contribue à la croissance des cavités cardiaques mais la prolifération des cardiomyocytes (croissance hyperplasique) (**figure 1**). Cette prolifération diminue progressivement au cours de la vie fœtale et devient presque nulle après la première semaine de vie (chez la souris). La croissance post-natale du cœur se poursuivra alors non plus par division mais par accroissement du volume cellulaire des cardiomyocytes (croissance hypertrophique) [13]. Les cellules du

proépicarde, situées sous le cœur embryonnaire à E9.5, vont migrer et recouvrir le cœur afin de former l'épicarde. Les cellules de l'épicarde vont à leur tour envahir le myocarde afin de donner naissance aux fibroblastes et aux cellules musculaires lisses présentes au niveau des artères coronaires. Les cellules endothéliales coronaires se différencient à partir des cellules de l'endocarde et du sinus veineux [14]. Cette phase de croissance et de remodelage cardiaque est finement régulée par de multiples voies de signalisation provenant de domaines d'expression situés dans le myocarde mais également dans l'épicarde et l'endocarde [15]. Les chambres ventriculaires et auriculaires se développent par un processus de ballonnement du tube cardiaque suite à une régulation spatiale de la prolifération [16]. Le développement du système conducteur du cœur à partir de cardiomyocytes spécialisés assure la coordination des contractions du myocarde. Ce système est composé de trois composants principaux : le nœud sino-atrial (ou sinusal) localisé à la jonction des veines caves et de l'oreillette droite, joue le rôle de *pacemaker* cardiaque, le nœud atrioventriculaire, qui impose un délai entre la contraction des oreillettes et des ventricules, et le système conducteur ventriculaire (le faisceau de His, ses branches gauche et droite et les fibres de Purkinje) qui assure l'efficacité de la contraction du muscle ventriculaire par une induction de l'apex vers la base du cœur [17].

En parallèle à ces processus, entre E10.5 et E13.5, le cœur embryonnaire est soumis à une série de remodelages qui aboutit à la séparation de la circulation systémique et pulmonaire (figure 1). La septation auriculaire est initiée par la formation du *septum primum*. La partie supérieure de l'oreillette droite se plie pour créer le *septum secundum* qui dirige le sang de la veine cave supérieure au ventricule droit et de la veine cave inférieure à l'oreillette gauche. Une transformation épithélio-mésenchymateuse de l'endocarde dans la région atrioventriculaire entraîne la formation des coussins endocardiques qui divisent le canal atrioventriculaire commun. La septation ventriculaire s'initie avec l'apparition d'un septum musculaire entre les ventricules gauche et droit, de l'apex du cœur à sa base. Alors que la partie droite de ce septum est formée de cellules originaires du second champ cardiaque, les myocytes de la partie gauche du septum partagent le programme génétique des myocytes de la paroi libre du ventricule gauche (figure 2) [18]. La septation de la voie efférente est médiée par la formation d'un septum aortico-pulmonaire, composé de cellules de la crête neurale [19]. Ce septum se joint au septum formé dans la partie distale de la voie efférente par transition épithélio-mésenchymateuse de l'endocarde et converge à l'intérieur du cœur vers le septum interventriculaire et les coussins atrioventriculaires. Une rotation de la paroi musculaire de la voie efférente est associée au remodelage du pôle artériel [20]. Un processus d'invasion du mésenchyme par des cellules du myocarde, ou myocardialisation, termine la septation avec la formation d'une séparation musculaire entre les gros vaisseaux (aorte et tronc pulmonaire) et le canal atrioventriculaire [21]. L'aorte, connectée au ventricule gauche, passe alors derrière le tronc pulmonaire, connecté au ventricule droit. Les arcs

aortiques sont également remodelés, le 4^e contribuant à la crosse aortique, et le 6^e aux artères pulmonaires et au canal artériel (figure 1). Le remodelage des arcs aortiques dépend des cellules de la crête neurale. La séparation des ventricules gauche et droit est complète à E13.5 chez la souris et à la fin du deuxième mois chez l'Homme. À la naissance, la fermeture des septa auriculaires et du canal artériel permet la séparation des circulations pulmonaire et systémique, isolant les deux circuits parallèles nécessaires à la vie postnatale.

Mécanismes des cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales peuvent être groupées sur la base des mécanismes développementaux impliqués. Des perturbations de l'asymétrie droite-gauche embryonnaire peuvent être responsables d'une courbure anormale du tube cardiaque et associées à plusieurs malformations sévères du cœur dont la transposition des gros vaisseaux (TGV) (figure 3) [22]. D'autres défauts concernent le remodelage du cœur embryonnaire et couvrent un large spectre allant d'anomalies mineures compatibles avec la vie à des défauts très sévères, comme le ventricule droit à double issue (VDDI) ou le tronc artériel commun (TAC) caractérisé par l'absence du septum aortico-pulmonaire ou la communication interventriculaire (CIV), qui est la plus fréquente des cardiopathies congénitales chez l'Homme (figure 3). Du fait de leur addition tardive au cœur embryonnaire, les cellules du second champ cardiaque sont impliquées dans un large spectre d'anomalies cardiaques. Parmi les cardiopathies congénitales, 30 % des anomalies affectent la voie efférente du cœur et font suite aux perturbations des cellules de la crête neurale ou du second champ cardiaque. Ces malformations sont alors souvent associées à des défauts du remodelage des artères aortiques [19, 23]. Les défauts de septation des oreillettes et du canal atrioventriculaire ont récemment été démontrés comme étant aussi le résultat d'un défaut d'addition des cellules du second champ cardiaque au pôle veineux [10, 24]. L'addition normale des cellules du second champ cardiaque au pôle artériel dépend de leur interaction correcte avec les cellules de la crête neurale cardiaque. L'ablation de ces dernières chez le poulet entraîne une hyperprolifération des cellules du second champ cardiaque associée à une réduction de la longueur de la voie efférente et des défauts intracardiaques [25]. D'autres défauts affectent le système de conduction du cœur ou la formation des valves. Toutes ces malformations reflètent non seulement les étapes du développement cardiaque mais aussi la phylogénie du cœur qui a évolué par addition d'une série de modules génétiques au cœur ancestral.

L'analyse des cardiopathies congénitales familiales chez l'Homme, des cardiopathies syndromiques et des anomalies chromosomiques associées à des malformations cardiaques a favorisé l'identification d'un certain nombre de gènes requis pour la cardiogenèse normale [26]. L'identification de ces gènes a permis l'établissement de modèles murins pour ces maladies, soit en surexprimant le gène

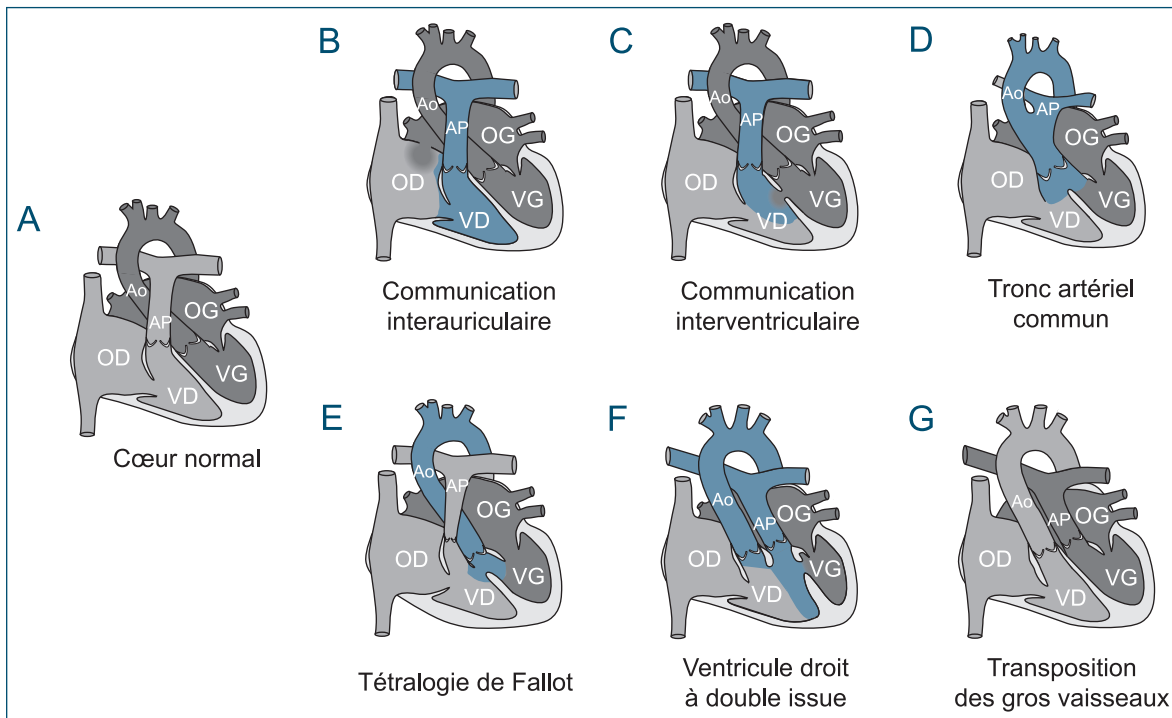


Figure 3 / Exemples de cardiopathies congénitales. A. Cœur normal. B. Communication interauriculaire. C. Communication interventriculaire. D. Tronc artériel commun. E. Tétralogie de Fallot. F. Ventricule droit à double issue. G. Transposition des gros vaisseaux. (Voir figure en couleurs en fin d'ouvrage).

Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

étudié, soit en enlevant le gène par recombinaison homologue dans des cellules souches embryonnaires. Dans d'autres cas, c'est l'analyse d'organismes modèles comme la souris, le poulet, le xénope, le poisson-zèbre et la drosophile qui a fourni des indications sur les systèmes cellulaires et les gènes qui pourraient être impliqués lors des cardiopathies congénitales. Ces études ont démontré que des facteurs environnementaux, comme l'hémodynamisme ou l'hypoxie, contribuent également à la fonction normale du cœur [27].

Les gènes codant pour des facteurs de transcription à boîte T ont été impliqués dans les malformations cardiaques. Le syndrome de Holt-Oram est caractérisé par des malformations des bras et du cœur, en particulier des défauts du septum secondaire des oreillettes et du septum interventriculaire, associé à des défauts de conduction ; l'analyse génétique a permis d'identifier des mutations dans le gène *TBX5*. Le gène murin *Tbx5* est fortement exprimé dans la région des oreillettes et du ventricule gauche et les embryons *Tbx5*^{-/-} meurent à E10.5 suite à une hypoplasie de plusieurs compartiments cardiaques, révélant que *Tbx5* est nécessaire pour la formation du ventricule gauche et du pôle veineux du cœur [28]. Les souris *Tbx5*^{-/-} fournissent un modèle pour l'étude du syndrome de Holt-Oram et présentent des malformations des pattes antérieures et du cœur, dont une hypertrophie cardiaque et des défauts de septation des oreillettes et des ventricules [28]. Des expériences de délétion conditionnelle ont démontré que *Tbx5* est requis dans

le second champ cardiaque pour la septation auriculaire [29]. Des souris *Tbx5*^{-/-} présentent également une hypoplasie du système conducteur et sont caractérisées par des défauts de conduction semblables à ceux retrouvés chez des patients Holt-Oram [28].

Plusieurs anomalies cardiaques (tronc artériel commun, VDDI ou interruption de l'arc aortique) sont retrouvées chez des patients atteints du syndrome de DiGeorge aussi connu sous le nom de microdélétion 22q11.2 (ou vélocardiofacial, qui touchent une naissance sur 4 000). Une analyse génétique chez la souris a identifié le gène *Tbx1* comme gène candidat majeur pour ce syndrome. Des mutations dans *TBX1* ont été depuis trouvées chez certains patients avec le syndrome du DiGeorge qui n'ont pas de microdélétion [30]. Les souris haplo-insuffisantes pour *Tbx1* ont des anomalies du 4^e arc aortique et les souris *Tbx1*^{-/-} ont une délétion des arcs pharyngés de 3 à 6, une réduction en taille du 2^e arc et une hypoplasie de la paroi musculaire de la voie éfférente, qui reste indivisée [31]. *Tbx1* est exprimé dans le mésoderme pharyngé, particulièrement dans le second champ cardiaque et l'endoderme pharyngé [23]. Le second champ cardiaque est hypoplasique chez les souris *Tbx1*^{-/-} et des expériences de délétion conditionnelle ont démontré que *Tbx1* est nécessaire à la prolifération de ces cellules progénitrices et régule leurs propriétés épithéliales [23, 32]. *Tbx1* régule également la ségrégation des cellules du second champ lors de leur addition aux pôles artériel et veineux du cœur [10]. Il existe une différence de sensibilité au dosage ou

de pénétrance génétique des allèles *Tbx1* entre l'Homme et la souris ; d'autres gènes localisés dans la région de la délétion pourraient également contribuer au phénotype del22q11.

Développement des valves cardiaques

Les valves cardiaques régulent l'entrée et la sortie de sang des compartiments ventriculaires. Au cours des 100 000 cycles cardiaques quotidiens, ces valves s'ouvrent et se ferment pour assurer une seule direction de l'éjection du sang par le cœur tout en maximisant le débit sanguin et minimisant la résistance à l'éjection. Par conséquent, leur développement correct est essentiel à la fonction cardiaque.

Formation des coussins endocardiques

Les valves commencent à se former à E9.5 chez la souris, équivalent à la 5^e semaine de gestation chez l'Homme. À cette étape, des bourrelets ou coussins endocardiques apparaissent dans la voie d'éjection et le canal atrio-ventriculaire du cœur embryonnaire (**figure 1**). Initialement, les couches endothéliale et myocardique du tube cardiaque primitif sont séparées par la gelée cardiaque constituée de matrice extracellulaire (MEC). Après l'inflexion du tube cardiaque, certaines cellules du myocarde de la voie efférente augmentent leur production de MEC, conduisant ainsi à la formation des coussins endocardiques. À ce stade, un signal provenant du myocarde induit une transition endothélio-mésenchymateuse (TEM) des cellules endothéliales de l'endocarde, tapissant la paroi interne du tube cardiaque (**figure 1**). Cette transition se divise en trois étapes :

- l'activation des cellules endocardiques ;
- la perte des liaisons intercellulaires qui leur confèrent des capacités migratoires ;
- la migration des cellules dans la gelée cardiaque.

Plusieurs voies de signalisation régulent cette TEM. Les expériences réalisées sur des explants cardiaques nous ont renseignés sur le rôle de la molécule BMP2 lors de l'initiation de la TEM des cellules endothéliales [33]. À l'inverse, si le signal BMP2 est bloqué, le phénomène de TEM ne peut pas se produire. L'inactivation de BMP2 s'accompagne d'une dérégulation de plusieurs gènes endocardiques comme *Nfatc1*, *Notch1*, *Twist1*, *Msx2* et *Has2* (*Has2* codant pour l'acide hyaluronique synthase, enzyme nécessaire à la formation de la gelée cardiaque). Les voies canoniques du Wnt (sites d'intégration MMTV liés à Wntless) et du TGF- β (facteur de croissance transformant β) sont aussi nécessaires à la TEM et à la prolifération des cellules mésenchymateuses dans les coussins endocardiques. Plusieurs études ont montré que la voie de signalisation NOTCH intervient dans la délimitation du territoire des coussins et dans l'initiation de la TEM. Par exemple, l'activation constitutive du récepteur NOTCH1

dans l'endocarde des chambres ventriculaires conduit à la formation de pseudocoussins endocardiques dans les ventricules, démontrant son rôle dans l'établissement du territoire valvulaire [34]. D'autres études ont aussi impliqué l'oxyde nitrique dans cette TEM. En effet, eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*), l'enzyme catalysant une réaction oxydative de la L-arginine conduisant à la libération de radicaux libres de type oxyde nitrique, favoriserait le processus de TEM. En 2000, l'invalidation du gène *Nos3* codant pour eNOS a révélé l'importance de cette voie dans la formation de la valve aortique [35]. En effet, l'absence d'eNOS conduit dans 30 % des cas à une bicuspidie liée à une anomalie de développement des coussins endocardiques. Une interaction entre NOTCH1 et eNOS vient d'être démontrée chez la souris [36]. Ainsi, la TEM est un processus finement régulé, impliquant de nombreux facteurs dont tous les effecteurs n'ont pas encore été identifiés.

Rôle des cellules de la crête neurale lors de la formation des valves sigmoïdes

Les valves sigmoïdes (aortique et pulmonaire) se forment en même temps que le septum aortopulmonaire progresse, lequel dépend des cellules de la crête neurale cardiaque [19]. Les expériences de lignage génétique chez la souris ont montré que les cellules dérivées de la crête neurale cardiaque sont présentes en grand nombre au niveau des coussins de la voie efférente, dès l'initiation de la septation aortopulmonaire [37] (**figure 1**). La contribution de ces cellules est plus importante pour les feuillets valvulaires aortiques et pulmonaires adjacents au septum (feuillets coronaires droit et gauche pour la valve aortique) que pour les feuillets distaux. La perturbation de la migration des cellules de la crête neurale empêche leur bonne condensation dans la gelée des coussins endocardiques entraînant un mauvais positionnement de ceux-ci et ainsi un déséquilibre de formation des feuillets valvulaires aboutissant à certaines bicuspidies [38]. Une étude utilisant un modèle de hamsters syriens présentant 60 % de bicuspidie aortique a déjà impliqué ces cellules dans la genèse de cette anomalie. Chez ces hamsters, au moment de la septation aortopulmonaire, la fusion des coussins septal et pariétal ne se fait pas en leur centre mais au niveau de leurs marges postérieures. Il n'y a donc pas de formation des feuillets droit et gauche, mais la formation d'un seul feuillet antérieur unique issu de la fusion des marges postérieures des deux coussins [39]. Cette fusion est associée à une distribution anormale des cellules musculaires lisses au sein de la voie efférente. Les cellules musculaires lisses présentes dans la voie efférente dérivant essentiellement des crêtes neurales cardiaques, nous pouvons supposer que des défauts de migration ou d'adhésion de ces cellules conduisent à l'apparition de bicuspidie aortique [39]. Enfin, la bicuspidie est plus fréquemment associée à des défauts des arcs aortiques, dont la formation est très dépendante des cellules de la crête neurale.

Maturation des valves cardiaques

Les feuillets valvulaires naissent de l'affinement et de la fusion des coussins endocardiques. Pendant le remodelage des valves, les cellules interstitielles réduisent leur taux de prolifération et commencent à exprimer les composants de la MEC. La maturation des valves se caractérise par une complexification et une réorganisation trilaminaire de la MEC [40]. La stratification en trois couches des valves sigmoïdes apparaît vers la 36^e semaine de grossesse chez l'Homme. Les feuillets des valves sigmoïdes matures possèdent une couche riche en élastine (*ventricularis*) exposée au flux pulsatile, une couche spongieuse riche en protéoglycanes en son milieu (*spongiosa*) et une couche riche en collagène fibrillaire (*fibrosa*) sur la face opposée à l'écoulement. Ces couches riches en composés de MEC contribuent aux propriétés biomécaniques distinctes des valves cardiaques [40]. Afin d'acquies leur forme définitive, les valves sigmoïdes subissent une étape d'excavation par leur face artérielle qui permet l'élongation et l'amincissement des feuillets ainsi que la délimitation des sinus valvulaires. Cette excavation nécessite une réorganisation de la MEC et en particulier la concentration de fibres de collagènes au niveau de l'anneau fibreux qui connecte la valve au myocarde ventriculaire. Les modèles murins d'inactivation des gènes *Adamts5* et *Tgf-β2* ont souligné l'importance de la voie TGF-β dans la maturation de la MEC. Les souris mutantes pour *Adamts5* ont un défaut d'organisation de la MEC des valves sigmoïdes s'associant dans 15 % des cas à une bicuspidie aortique. La modification de la MEC au niveau de la zone d'insertion des feuillets valvulaires conduirait à un élargissement et une perte de délimitation de ces zones d'insertion au moment de la phase d'excavation conduisant à la fusion de deux feuillets lors de la maturation valvulaire. Ainsi, une atteinte des étapes de maturation tardive de la valve pourrait conduire au développement anormal de la valve aortique telle que la bicuspidie. Le mécanisme moléculaire contrôlant cette excavation reste encore à découvrir.

Régénération cardiaque : les leçons du développement

Les pathologies cardiovasculaires, incluant les défauts cardiaques congénitaux et les pathologies acquises, sont la cause majeure de mortalité dans les pays développés [41]. Les pathologies cardiovasculaires sont caractérisées initialement par des altérations moléculaires et cellulaires du myocarde, des artères coronaires ou des valves qui conduisent à une destruction massive des cardiomyocytes associée à une altération de la fonction cardiaque résultant *in fine* en une insuffisance cardiaque chronique. Malgré de nombreuses avancées, les traitements conventionnels ne pallient pas le déficit en cardiomyocytes.

Ainsi, le remplacement des cardiomyocytes détruits lors de la pathologie et la restauration d'une architecture cardiaque fonctionnelle constituent la cible principale de la recherche médicale régénérative, et font état d'urgence en matière de santé publique.

Contrairement aux poissons-zèbres adultes dont le cœur régénère totalement après blessure [42], le cœur de mammifère adulte ne régénère pas. Cependant, des études récentes ont démontré que le cœur nouveau-né de mammifère (souris) possède un potentiel de réparation endogène similaire à celui des poissons-zèbres adultes [43]. Par ailleurs, chez l'Homme, un cas de récupération complète de la fonction et de l'architecture cardiaque chez un nouveau-né présentant un infarctus du myocarde sévère a été récemment rapporté [44], suggérant alors des compétences régénératives fœtales et néonatales du cœur humain. Il apparaît donc clairement que comprendre les processus développementaux qui régulent la différenciation et la prolifération des cardiomyocytes va permettre de mettre en lumière de potentielles cibles thérapeutiques pour la réparation et la régénération cardiaque. L'enrichissement considérable, ces dernières années, de nos connaissances du développement du cœur incluant la découverte des cellules progénitrices cardiaques embryonnaires précoces, l'identification des programmes transcriptionnels précis permettant la spécification des différents lignages cardiaques mais également la description des mécanismes moléculaires contrôlant la prolifération des cardiomyocytes fœtaux ont alors permis de réorienter et de guider les stratégies thérapeutiques régénératives les plus prometteuses à ce jour (**figure 4**).

Le début des années 2000 a été marqué par la découverte dans le myocarde adulte issu de plusieurs espèces (souris, rat et Homme) de cellules souches cardiaques (CSC) [45]. Ces cellules rares (0,005 à 2 % des cellules cardiaques adultes totales) possèdent des propriétés types des cellules souches (autorenouvellement, clonogénicité et multipotence), expriment des marqueurs membranaires de cellules souches (comme cKit, Sca1 et PDGFR-α) et le facteur de transcription *Isl1*, marqueur précoce des cellules progénitrices cardiaques embryonnaires. Les CSC-cKit⁺ ont été les plus étudiées et des capacités régénératives remarquables leur ont été rapidement attribuées [46]. Néanmoins, une série de travaux commencée par plusieurs laboratoires a alors alimenté une sérieuse controverse au regard des réelles capacités régénératives des différentes CSC. L'analyse détaillée et objective de l'identité des CSC, de leur origine développementale et de leur capacité à se différencier en cardiomyocytes a alors permis d'atteindre un consensus scientifique clair selon lequel les capacités régénératives des CSC semblent limitées [47]. En revanche, malgré une faible survie des CSC après transplantation, des effets bénéfiques, incluant une augmentation de la fonction cardiaque, ont été rapportés et semblent être le fait d'effets paracrines angiogéniques et pro-survie [48].

L'analyse précise par traçage de lignage cellulaire a récemment permis de mettre en évidence que les mécanismes impliqués dans les processus de régénération

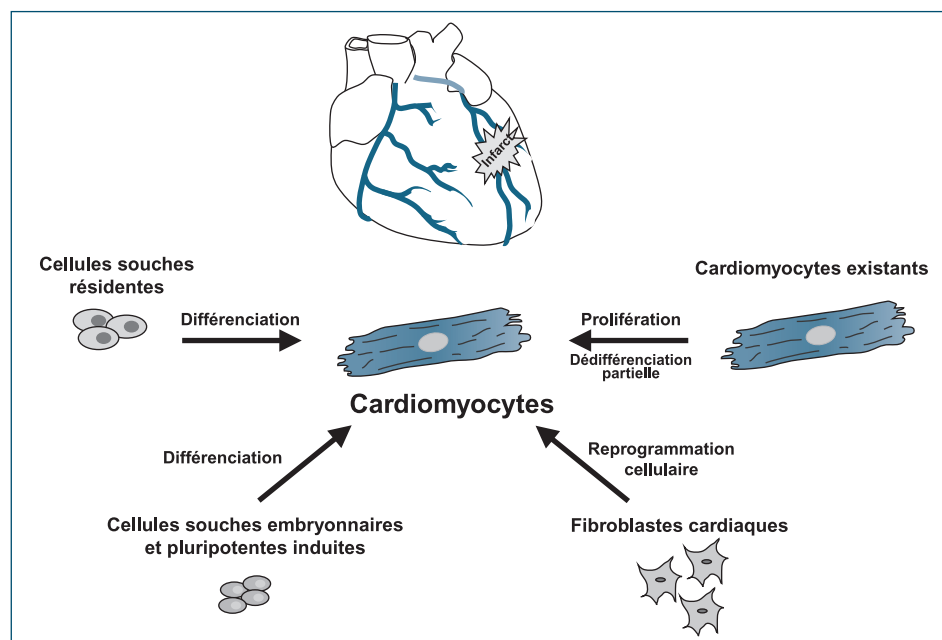


Figure 4 / Stratégies régénératives cardiaques. L'identification des mécanismes moléculaires contrôlant le développement du cœur a fortement contribué aux différentes stratégies thérapeutiques régénératives que sont la stimulation/injection de progéniteurs cardiaques, la reprogrammation cellulaire et l'activation de la prolifération des cardiomyocytes préexistants.

cardiaque chez le poisson-zèbre adulte et chez la souris nouveau-née sont similaires et requièrent uniquement la prolifération des cardiomyocytes différenciés existants. Aucune contribution de cellules souches/progénitrices résiduelles ne semble participer aux processus régénératifs [43, 49]. Aujourd'hui, il apparaît clairement que la perte des capacités prolifératives des cardiomyocytes après la naissance est à l'origine de la perte des capacités régénératives cardiaques des mammifères. Pendant plus d'un siècle, le cœur adulte de mammifère a été considéré comme un organe post-mitotique. Cependant, des recherches approfondies sur le cœur de mammifères, y compris chez l'Homme, ont abouti à un consensus qui statue le fait que de nouveaux cardiomyocytes, entre 0,5 et 1 % par an chez un Homme adulte, sont générés tout au long de la vie ; et que ceux-ci sont issus de cardiomyocytes préexistants et non pas de progéniteurs résiduels [50]. Ainsi, bien que limité, l'existence d'un renouvellement continu des cardiomyocytes supporte le développement de stratégies thérapeutiques qui viseraient à stimuler ce processus dans le but de remplacer des cardiomyocytes. Cette stratégie très prometteuse nécessite cependant une compréhension détaillée des mécanismes moléculaires qui contrôlent la prolifération des cardiomyocytes au cours du développement fœtal et qui conduisent à leur sortie du cycle cellulaire après la naissance [15]. Ainsi, de nombreuses évidences ont récemment démontré que la prolifération des cardiomyocytes est finement régulée par de multiples voies de signalisation et que la manipulation de ces voies de signalisation fœtales conduit non seulement à une augmentation des capacités proliféra-

tives des cardiomyocytes adultes mais permet également d'améliorer la réparation cardiaque et ainsi de préserver les performances cardiaques après atteintes cardiaques. Notamment, les voies de signalisation Hippo (Yap/TEAD), Neuregulin (Nrg1/ErbB2), FGF (facteur de croissance fibroblastique), ou encore les teneurs environnementales en oxygène et donc les niveaux de ROS intracellulaires suscitent un intérêt majeur et semblent représenter des cibles thérapeutiques extrêmement intéressantes pour les stratégies réparatrices et régénératives cardiaques [51, 52].

L'évolution rapide de la recherche dans le domaine des cellules souches embryonnaires et la découverte des cellules souches pluripotentes induites ont non seulement fourni de nouveaux modèles expérimentaux pour l'étude des cardiopathies congénitales mais ont également permis de réévaluer les thérapies cellulaires régénératives cardiaques. En effet, les protocoles précis de différenciation *in vitro* permettent aujourd'hui de générer des populations de cardiomyocytes relativement pures et conséquentes ; prérequis indispensables pour leur injection directe dans le myocarde ou leur intégration dans des matrices biologiques afin de générer des patches réparateurs contractiles [52]. La reprogrammation directe des cellules différenciées non musculaires en cardiomyocytes [53] représente l'application concrète de nos connaissances précises des facteurs de transcription embryonnaires qui gouvernent la spécification et la différenciation des cardiomyocytes au cours du développement du cœur. Cette reprogrammation est le plus couramment obtenue par conversion de fibroblastes cardiaques en cardiomyocytes induits *via* la transduction de rétrovirus

exprimant un cocktail de facteurs de transcription (*Gata4*, *Mef2c*, *Tbx5* et *Hand2*) initialement décrits comme ayant un rôle clé dans les étapes de spécification des lignages cardiaques embryonnaires. Ces stratégies régénératives prometteuses font cependant face à plusieurs limitations majeures. Entre autres, de nombreux efforts restent encore à fournir afin d'atteindre une efficacité de reprogrammation [54] ainsi que des niveaux de différenciation satisfaisants. En effet, les rares cardiomyocytes générés demeurent immatures et peuvent alors être source d'arythmies [55].

Conclusion

Ainsi, nos connaissances du développement du cœur ont participé au progrès rapide de la médecine expérimentale régénérative. Ces dernières découvertes et les efforts en cours vont incontestablement conduire à de futures avancées indispensables pour le remplacement des cardiomyocytes détruits lors des pathologies cardiovasculaires congénitales et acquises et ainsi favoriser la restauration d'une architecture cardiaque fonctionnelle.

RÉFÉRENCES

- [1] Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1890-900.
- [2] Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 826-35.
- [3] Foglia MJ, Poss KD. Building and re-building the heart by cardiomyocyte proliferation. *Development* 2016 ; 143 : 729-40.
- [4] Harvey RP, Lai D, Elliott D, et al. Homeodomain factor Nkx2-5 in heart development and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2002 ; 67 : 107-14.
- [5] Kelly RG. The second heart field. *Curr Top Dev Biol* 2012 ; 100 : 33-65.
- [6] Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res* 2004 ; 95 : 261-8.
- [7] Meilhac SM, Esner M, Kerszberg M, Moss JE, Buckingham ME. Oriented clonal cell growth in the developing mouse myocardium underlies cardiac morphogenesis. *J Cell Biol* 2004 ; 164 : 97-109.
- [8] Choquet C ML, Beyer B, Kelly RG, Miquerol L. Segregation of central ventricular conduction system lineages in early SMA+ cardiomyocytes occurs prior to heart tube formation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2016 ; 3 : 2.
- [9] Bertrand N, Roux M, Ryckebusch L, et al. Hox genes define distinct progenitor sub-domains within the second heart field. *Dev Biol* 2011 ; 353 : 266-74.
- [10] Rana MS, Theveniau-Ruissy M, De Bono C, et al. Tbx1 coordinates addition of posterior second heart field progenitor cells to the arterial and venous poles of the heart. *Circ Res* 2014 ; 115 : 790-9.
- [11] Christoffels VM, Mommersteeg MT, Trowe MO, et al. Formation of the venous pole of the heart from an Nkx2-5-negative precursor population requires Tbx18. *Circ Res* 2006 ; 98 : 1555-63.
- [12] Rochais F, Mesbah K, Kelly RG. Signaling pathways controlling second heart field development. *Circ Res* 2009 ; 104 : 933-42.
- [13] Pasumarthi KB, Field LJ. Cardiomyocyte cell cycle regulation. *Circ Res* 2002 ; 90 : 1044-54.
- [14] Tian X, Pu WT, Zhou B. Cellular origin and developmental program of coronary angiogenesis. *Circ Res* 2015 ; 116 : 515-30.
- [15] Galdos FX, Guo Y, Paige SL, VanDusen NJ, Wu SM, Pu WT. Cardiac regeneration: lessons from development. *Circ Res* 2017 ; 120 : 941-59.
- [16] Christoffels VM, Habets PE, Franco D, et al. Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. *Dev Biol* 2000 ; 223 : 266-78.
- [17] Miquerol L, Beyer S, Kelly RG. Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc Res* 2011 ; 91 : 232-42.
- [18] Franco D, Meilhac SM, Christoffels VM, Kispert A, Buckingham M, Kelly RG. Left and right ventricular contributions to the formation of the interventricular septum in the mouse heart. *Dev Biol* 2006 ; 294 : 366-75.
- [19] Kirby ML, Waldo KL. Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ Res* 1995 ; 77 : 211-5.
- [20] Bajolle F, Zaffran S, Kelly RG, et al. Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries. *Circ Res* 2006 ; 98 : 421-8.
- [21] van den Hoff MJ, Moorman AF, Ruijter JM, et al. Myocardialization of the cardiac outflow tract. *Dev Biol* 1999 ; 212 : 477-90.
- [22] Liu C, Liu W, Palie J, Lu MF, Brown NA, Martin JF. Pitx2c patterns anterior myocardium and aortic arch vessels and is required for local cell movement into atrioventricular cushions. *Development* 2002 ; 129 : 5081-91.
- [23] Xu H, Morishima M, Wylie JN, et al. Tbx1 has a dual role in the morphogenesis of the cardiac outflow tract. *Development* 2004 ; 131 : 3217-27.
- [24] Hoffmann AD, Peterson MA, Friedland-Little JM, Anderson SA, Moskowitz IP. Sonic hedgehog is required in pulmonary endoderm for atrial septation. *Development* 2009 ; 136 : 1761-70.
- [25] Yelbuz TM, Waldo KL, Kumiski DH, et al. Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. *Circulation* 2002 ; 106 : 504-10.
- [26] Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013 ; 498 : 220-3.
- [27] Sugishita Y, Leifer DW, Agani F, Watanabe M, Fisher SA. Hypoxia-responsive signaling regulates the apoptosis-dependent remodeling of the embryonic avian cardiac outflow tract. *Dev Biol* 2004 ; 273 : 285-96.
- [28] Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* 2001 ; 106 : 709-21.
- [29] Xie L, Hoffmann AD, Burnicka-Turek O, Friedland-Little JM, Zhang K, Moskowitz IP. Tbx5-hedgehog molecular networks are essential in the second heart field for atrial septation. *Dev Cell* 2012 ; 23 : 280-91.
- [30] Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003 ; 362 : 1366-73.
- [31] Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nature genetics* 2001 ; 27 : 286-91.
- [32] Francou A, Saint-Michel E, Mesbah K, Kelly RG. TBX1 regulates epithelial polarity and dynamic basal filopodia in the second heart field. *Development* 2014 ; 141 : 4320-31.
- [33] Luna-Zurita L, Prados B, Grego-Bessa J, et al. Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 3493-507.
- [34] de la Pompa JL, Epstein JA. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell* 2012 ; 22 : 244-54.

- [35] Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000 ; 101 : 2345-8.
- [36] Bosse K, Hans CP, Zhao N, *et al.* Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol* 2013 ; 60 : 27-35.
- [37] Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* 2000 ; 127 : 1607-16.
- [38] Phillips HM, Mahendran P, Singh E, Anderson RH, Chaudhry B, Henderson DJ. Neural crest cells are required for correct positioning of the developing outflow cushions and pattern the arterial valve leaflets. *Cardiovasc Res* 2013 ; 99 : 452-60.
- [39] Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, *et al.* Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 2312-8.
- [40] Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol* 2011 ; 73 : 29-46.
- [41] Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016 ; 133 : e38-360.
- [42] Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science* 2002 ; 298 : 2188-90.
- [43] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, *et al.* Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011 ; 331 : 1078-80.
- [44] Haubner BJ, Schneider J, Schweigmann U, *et al.* Functional recovery of a human neonatal heart after severe myocardial infarction. *Circ Res* 2016 ; 118 : 216-21.
- [45] Santini MP, Forte E, Harvey RP, Kovacic JC. Developmental origin and lineage plasticity of endogenous cardiac stem cells. *Development* 2016 ; 143 : 1242-58.
- [46] Nadal-Ginard B, Ellison GM, Torella D. The cardiac stem cell compartment is indispensable for myocardial cell homeostasis, repair and regeneration in the adult. *Stem Cell Res* 2014 ; 13 : 615-30.
- [47] Cai CL, Molkentin JD. The elusive progenitor cell in cardiac regeneration: slip slidin' away. *Circ Res* 2017 ; 120 : 400-6.
- [48] Tang XL, Li Q, Rokosh G, *et al.* Long-term outcome of administration of c-kit(POS) cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: transplanted cells do not become cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. *Circ Res* 2016 ; 118 : 1091-105.
- [49] Jopling C, Sleep E, Raya M, Marti M, Raya A, Izpisua Belmonte JC. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature* 2010 ; 464 : 606-9.
- [50] Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL, *et al.* Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature* 2013 ; 493 : 433-6.
- [51] Rochais F, Sturny R, Chao CM, *et al.* FGF10 promotes regional foetal cardiomyocyte proliferation and adult cardiomyocyte cell-cycle re-entry. *Cardiovasc Res* 2014 ; 104 : 432-42.
- [52] Tzahor E, Poss KD. Cardiac regeneration strategies: Staying young at heart. *Science* 2017 ; 356 : 1035-9.
- [53] Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, *et al.* Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 2010 ; 142 : 375-86.
- [54] Chen JX, Krane M, Deutsch MA, *et al.* Inefficient reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes using Gata4, Mef2c, and Tbx5. *Circ Res* 2012 ; 111 : 50-5.
- [55] Chong JJ, Yang X, Don CW, *et al.* Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014 ; 510 : 273-7.

Principes généraux et méthodes d'étude de la fonction cardiaque

Bijan Ghaleh¹, Romain Gallet^{1,2}, Renaud Tissier¹, Jin-Bo Su¹

¹ Inserm U955, Équipe 03, Faculté de médecine, 94000 Créteil et École nationale vétérinaire, 94700 Maisons-Alfort

² Service de cardiologie, Hôpital Henri-Mondor, 94000 Créteil

L'étude de la fonction cardiaque concerne l'investigation de l'activité électrique, de la contractilité mais également de la perfusion myocardique. L'étude de la fonction contractile cardiaque a considérablement évolué ces dernières années avec le développement de l'imagerie, qu'elle soit réalisée par échocardiographie ou par résonance magnétique. Les progrès liés à l'avènement de l'échocardiographie dite ultrarapide permettent même aujourd'hui d'envisager l'évaluation de la perfusion coronaire par les techniques ultrasoniques. En ce qui concerne la contractilité, on dispose aujourd'hui d'une large panoplie de moyens d'investigation allant de méthodes plus anciennes, néanmoins encore robustes, à l'imagerie qui a été largement promue au niveau préclinique par l'explosion de l'utilisation de modèles murins. Ce changement technologique a eu pour avantage de permettre une continuité méthodologique entre les modèles expérimentaux et l'approche clinique humaine. Dans ce chapitre, nous aborderons les méthodes d'étude de la fonction ventriculaire gauche puisque ce sont les atteintes de ce ventricule qui sont le plus souvent mises en avant. Certaines approches d'imagerie utilisées pour l'évaluation de la fonction ventriculaire comme la tomodensitométrie ou la tomographie par émission de positon ne seront pas abordées ici. Par ailleurs, certaines notions relatives aux techniques échocardiographiques et leurs paramètres dérivés ne seront pas ou peu développées (le lecteur pourra trouver de plus amples informations dans des revues et/ou ouvrages dédiés).

Rappels de physiologie

La principale fonction du cœur est de permettre l'expulsion de sang et d'assurer un débit cardiaque grâce au ventricule gauche afin de subvenir aux besoins de l'ensemble des tissus et des organes mais également à ceux du myocarde. De ces considérations découlent l'appréciation du ventricule gauche comme une pompe soit hydraulique

soit musculaire [1]. Au cours de la plupart des cardiopathies, c'est en effet l'atteinte ventriculaire gauche qui est responsable de la morbidité. Le ventricule droit assure quant à lui le débit pulmonaire et, dans certaines conditions pathologiques, son rôle physiopathologique peut devenir primordial.

Phases du cycle cardiaque

On peut schématiquement définir quatre phases dans le cycle cardiaque, à savoir deux lors de la systole et deux lors de la diastole (**figure 1**).

Contraction isovolumique

Les valves mitrale et aortique étant fermées, cette phase débute en fin de diastole ou télédiastole, le remplissage étant terminé. La contraction ventriculaire est déclenchée suite à l'arrivée de l'onde de dépolarisation, induisant une augmentation de la pression dans la cavité sans variation de son volume.

Éjection

La contraction se poursuivant, la pression régnant dans le ventricule gauche devient supérieure à celle de l'aorte. Cette différence de pression provoque l'ouverture passive et rapide des sigmoïdes aortiques, marquant le début de la phase d'éjection. À la fin de la contraction, la pression ventriculaire gauche diminue rapidement et la valve aortique se referme lorsque la pression du ventricule gauche devient inférieure à celle de l'aorte, marquant la fin de la systole.

Relaxation isovolumique

La diastole débute avec cette phase pendant laquelle la pression baisse sans variation de volume, les valves aortique et mitrale étant fermées. La chute de pression est

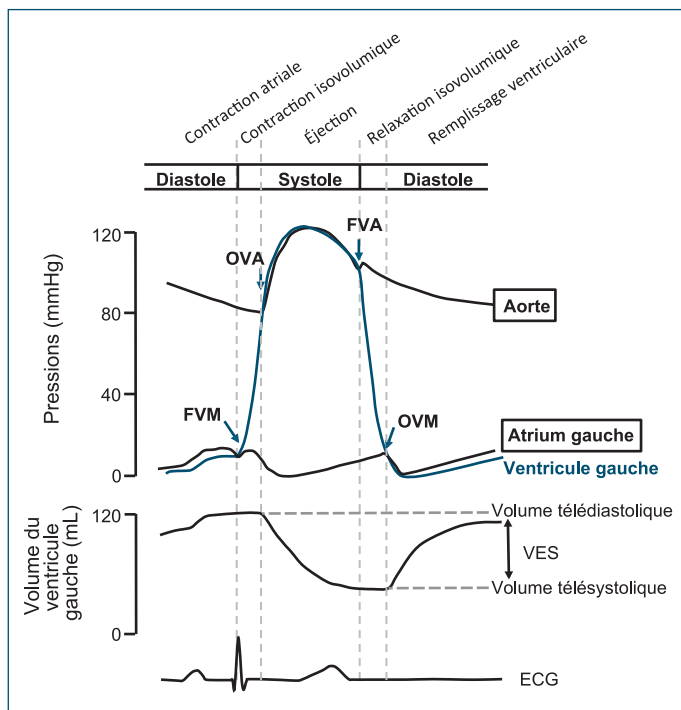


Figure 1 / Variation des pressions aortique, ventriculaire et auriculaire gauches ainsi que du volume du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque.

ECG : électrocardiogramme ; FVM : fermeture de la valve mitrale ; OVA : ouverture de la valve aortique ; FVA : fermeture de la valve aortique ; OVM : ouverture de la valve mitrale ; VES : volume d'éjection systolique.

d'autant plus rapide que le ventricule est capable de se relâcher facilement, c'est-à-dire que sa distensibilité ou compliance est grande. À un moment, le différentiel de pression de part et d'autre de la valve mitrale provoque son ouverture ce qui initie la phase suivante de remplissage.

Remplissage

Cette phase comprend trois étapes successives. La majeure partie du remplissage est rapide et secondaire à un appel de sang provoqué par l'ouverture de la valve mitrale : le ventricule étant dans un état de relaxation complète, le sang pénètre alors brusquement via un phénomène de succion qui conduit à des pressions ventriculaires, qui peuvent devenir négatives, et à la fermeture partielle de la valve mitrale. Il s'ensuit une étape de remplissage lent qui est raccourcie, voire absente, lorsque la fréquence cardiaque s'élève. Puis, le remplissage ventriculaire étant pratiquement terminé, survient la contraction de l'oreillette qui vient compléter le remplissage provoquant une augmentation transitoire et faible de la pression ventriculaire. La valve mitrale se rouvre avec une faible amplitude. Concomitamment, on observe une augmentation

transitoire de la vitesse du flux sanguin avant que la valve mitrale se referme ensuite. C'est la télédiastole, pendant laquelle la pression ventriculaire gauche régnant dans la cavité est en moyenne de 8 mmHg pour un cœur sain : un nouveau cycle va commencer.

Facteurs influençant la performance ventriculaire gauche

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque conditionne toutes les phases du cycle et sa prise en compte dans l'analyse des paramètres de fonction ventriculaire est fondamentale [2]. Par exemple, dans un cœur sain, une augmentation de la fréquence cardiaque s'accompagne d'un accroissement de l'inotropisme (relation force-fréquence) et implique une accélération du remplissage [3].

Conditions de charge du ventricule gauche

En télédiastole, le volume ventriculaire est maximal. Il correspond à la précharge du ventricule et conditionne le cycle suivant puisque plus la précharge est importante, plus la vitesse et l'amplitude du raccourcissement des fibres myocardiques seront élevées. En télésystole, la charge du ventricule gauche que l'on dénomme post-charge, peut se définir comme celle que doit vaincre le ventricule pour éjecter son contenu. Sur une fibre isolée, toute augmentation de la post-charge diminue la vitesse et le degré de raccourcissement de la fibre. En pratique, la pression aortique qui règne à l'ouverture des valves aortiques s'oppose à l'éjection. Cette notion de post-charge englobe également la contrainte pariétale imposée par le sang pendant l'éjection. Il est donc évident que pour des mêmes niveaux de pression, la post-charge ne sera pas la même pour un cœur normal ou un cœur dilaté.

La charge du ventricule gauche est responsable du développement d'une tension pariétale qui peut être approchée en utilisant la loi de Laplace. Il est possible de calculer un stress ou une contrainte pariétale tout au long du cycle si l'on modélise le cœur comme cylindre $[\sigma_{cy} = 1,38 \times (\text{diamètre interne}) \times (\text{pression ventriculaire}) / 2 \times (\text{épaisseur pariétale})]$ ou une ellipse [4] (figure 2). On peut en déduire un stress pariétal calculé en télédiastole, en télésystole ou à sa valeur maximale. Cependant, la post-charge évaluée en télésystole ne reflète qu'imparfaitement l'obstacle à l'éjection que doit vaincre le ventricule gauche. Le calcul du stress moyen éjectionnel est intéressant puisqu'il intègre le stress pariétal tout au long de l'éjection ventriculaire : $E_{\text{moy}} = \int_a^b \sigma_{cy}(t).dt$ (a et b étant respectivement les moments d'ouverture et de fermeture de la valve aortique) [5].

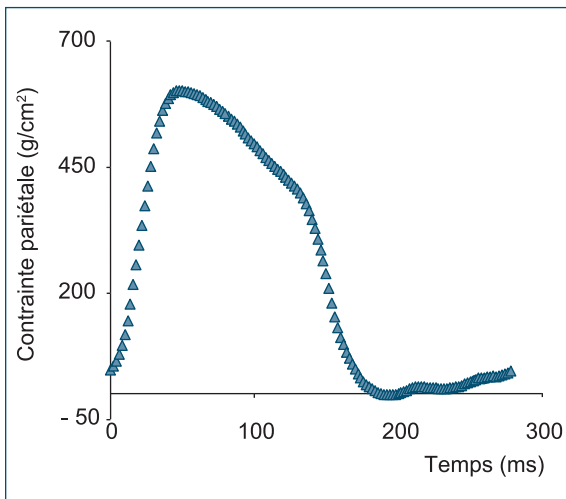


Figure 2 / Évolution de la contrainte pariétale du ventricule gauche (modélisé comme un cylindre) calculée toutes les 2 millisecondes chez un porc chroniquement instrumenté.

Principales méthodes d'étude de la fonction ventriculaire

Cardiomyocytes adultes isolés

La contraction et la relaxation de cardiomyocytes adultes isolés peuvent être étudiées à l'aide d'un système optique permettant d'enregistrer les mouvements d'un myocyte placé dans un milieu de survie et stimulé électriquement, en présence et en l'absence de substances pharmacologiques [6]. Le raccourcissement permet d'étudier la fonction contractile en calculant des paramètres standards tels que les dimensions minimales et maximales ainsi que la fraction de raccourcissement. À l'inverse, le suivi de l'élongation permet d'apprécier les capacités de relaxation. La dérivée première de ces tracés pourra être également établie pour évaluer les vitesses. Ces mesures peuvent être couplées à l'évaluation des mouvements calciques intracellulaires grâce à l'utilisation de marqueurs fluorescents (Indo-1 ou Fura-2). Cette technique est subordonnée à une dissociation de qualité des myocytes et il faut garder à l'esprit la possibilité d'un biais de sélection lorsque le taux de survie des cardiomyocytes se réduit lors de la digestion enzymatique, les myocytes les plus altérés disparaissant précocement lors de la dissociation.

Muscle papillaire isolé

La mesure de la contractilité peut également s'effectuer sur des fragments isolés de muscle papillaire selon une mesure de contraction isotonique ou isométrique à

fréquence imposée et constante. Le muscle peut se raccourcir lorsque la mesure est isotonique. À l'inverse, si l'extrémité du muscle est fixée pour empêcher le raccourcissement, la force isométrique est alors enregistrée. Dans ce modèle, les conditions de charge sont bien évidemment contrôlées et les variables prises en compte sont liées à la charge que le muscle doit supporter. On peut ainsi explorer la force développée, la longueur lors du raccourcissement, la vitesse de raccourcissement et le temps écoulé après le début de l'activation. Cependant, cette préparation ne représente qu'une approximation de la performance globale du muscle cardiaque puisque les fibres sont parallèles, le muscle papillaire étant allongé, alors que dans le ventricule gauche, les fibres ont des orientations différentes de l'endocarde à l'épicarde.

Cœur isolé perfusé

Ce modèle consiste en l'étude *ex vivo* d'un cœur placé dans un bain à organe isolé et perfusé soit par une solution sanguine soit par des solutions type Krebs. Le cœur isolé perfusé selon la technique de Langendorff est une préparation avec un débit coronaire contrôlé par perfusion aortique rétrograde. La contraction s'exerce sur un ballon intraventriculaire rempli de liquide qui permet de contrôler la précharge. La pression est mesurée dans le ballon et sert aux mesures de performance ventriculaire. Cette préparation *ex vivo* possède l'avantage par rapport aux dispositifs expérimentaux précédents de tenir compte de la circulation coronaire dans l'exploration de la fonction ventriculaire gauche. Ce modèle permet également de s'affranchir des interactions avec le système nerveux autonome, ce qui est également sa limite.

Explorations *in vivo*

L'utilisation d'animaux anesthésiés permet l'étude de la fonction ventriculaire en tenant compte de son environnement (innervation et influences hormonales). Cependant, l'anesthésie, une thoracotomie et la ventilation mécanique, lorsqu'elles sont pratiquées, modifient profondément l'équilibre cardiovasculaire [7]. Les modèles éveillés chroniquement instrumentés permettent d'étudier la fonction ventriculaire gauche dans les conditions les plus physiologiques possible et constituent des modèles précliniques de choix. L'instrumentation doit alors se faire par implantation à demeure au cours d'une chirurgie initiale. Les animaux ayant récupéré de cette chirurgie sont ensuite étudiés à l'état éveillé sur une période qui peut aller de plusieurs jours à plusieurs mois, que cela soit à l'état de base, au cours de l'administration de substances pharmacologiques ou d'un exercice musculaire [8, 9]. Cependant, la lourdeur et la difficulté de mise en œuvre limitent leur utilisation.

Mesure de la pression ventriculaire gauche

La mesure de la pression ventriculaire gauche nécessite l'utilisation de micromanomètres (implantables ou non) qui atteignent des fréquences de réponse élevées (par exemple : 1 kHz). L'utilisation de cathéters hydrauliques reliés à des capteurs de pression doit être proscrite pour ce type de mesure car la fréquence de résonance de l'ordre de 15 Hz empêche une mesure précise et fidèle de l'évolution de la pression ventriculaire gauche et donc des paramètres dérivés (voir *infra*).

Sonomicrométrie

La mesure instantanée et continue des dimensions ventriculaires (petit et grand diamètres ventriculaires, épaisseur pariétale et longueur segmentaire) repose sur l'utilisation de la sonomicrométrie, technique qui a été décrite pour la première fois en 1954 [10]. Elle est basée sur la mesure du temps de transit du signal ultrasonique entre deux quartz piézo-électriques. Les ultrasons produits par l'excitation d'un des cristaux piézoélectriques sont détectés à leur arrivée sur l'autre cristal après un certain délai mesuré à l'aide d'un sonomicromètre. Ce temps de transit est converti en distance en le multipliant par la vitesse de propagation des ultrasons qui est de 1 580 m/s dans les milieux biologiques. C'est la méthode de choix pour la mesure des dimensions pariétales, des diamètres ventriculaires, du raccourcissement et des épaisseurs myocardiques chez l'animal de grande taille [11].

Mesures simultanées de la pression et du volume ventriculaires

L'établissement des courbes pression-volume nécessite de mesurer simultanément le volume et la pression intracavitaire et d'accéder à un certain nombre de paramètres

concernant les fonctions systoliques et diastoliques mais également d'autres paramètres plus globaux (compliance, efficacité myocardique) (figure 3) [12]. La mesure du volume ventriculaire peut s'effectuer par des techniques angiographiques quantitatives ou échographiques. La mesure simultanée de l'épaisseur pariétale, des petits et grands diamètres internes par sonomicrométrie permet également de calculer le volume ($V = [(\pi/6) \times (\text{petit diamètre})^2 \times (\text{grand diamètre} - 0,55 \times \text{épaisseur pariétale})]/1\,000$). Cependant, la technique la plus répandue fait appel à un cathéter mesurant la conductance d'un courant électrique entre l'apex et la base du cœur, la conductance étant proportionnelle au volume de la cavité. La calibration reste un point délicat et il n'est pas rare que celle des mesures volumiques du cathéter soit réalisée à l'aide de l'échocardiographie.

Approches échocardiographiques

L'échocardiographie a connu un essor très important pour l'évaluation de la fonction cardiaque chez le petit animal mais également chez celui de plus grande taille. L'échographie est basée sur le principe pulse-écho. Une onde ultrasonore (impulsion) est transmise par un transducteur constitué de cristaux piézoélectriques ou un transducteur micro-usiné capacitif qui oscillent lorsqu'un signal électrique leur est appliqué. Ce signal électrique est ainsi converti en une onde cinétique ou mécanique, l'ultrason. Lorsqu'elle interagit avec les tissus biologiques, cette onde ultrasonore peut être réfléchiée et/ou diffusée en fonction des propriétés acoustiques du tissu, formant ainsi l'écho. Celui-ci peut être reçu par le transducteur ultrasonore et l'on pourra former une image en convertissant l'énergie mécanique en énergie électrique ainsi qu'à l'aide d'un post-traitement de l'information. Diverses méthodes de transmission, de réception et de

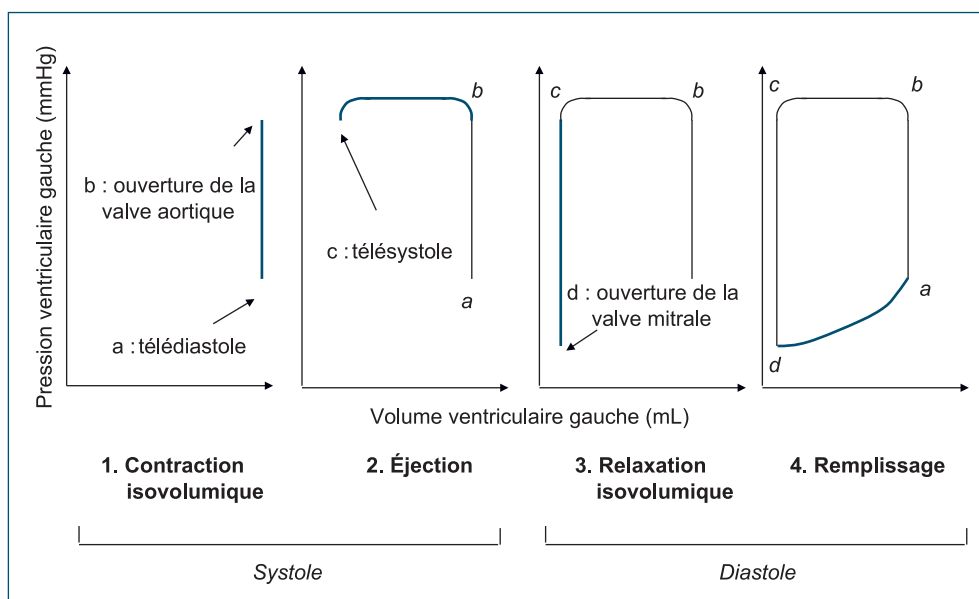


Figure 3 / Illustration schématique des quatre grandes phases du cycle cardiaque à partir d'une courbe pression-volume.

post-traitement des ondes ultrasonores ont permis l'émergence de techniques d'échographie distinctes qui permettent d'analyser de façon différente l'interaction des échos dans les tissus biologiques.

L'imagerie conventionnelle utilise des faisceaux focalisés qui permettent d'effectuer des acquisitions pouvant aller jusqu'à 100 images par seconde. Grâce au mode bidimensionnel et au mode temps-mouvement, l'échocardiographie permet d'évaluer les différentes dimensions du ventricule (épaisseurs, diamètres, calcul de masse) mais également sa fonction contractile (fraction d'éjection, fraction de raccourcissement, voir *infra*). Le développement de l'analyse de la déformation myocardique (*strain* et *strain rate*) a permis d'accéder à l'analyse échocardiographique de la contractilité régionale du ventricule gauche à l'instar de la sonomicrométrie [13]. Grâce à un réglage particulier, le faisceau Doppler mesure la vitesse de déplacement de la paroi myocardique. La déformation d'un segment myocardique est mesurée par le gradient de vitesse myocardique normalisé par la longueur de ce segment [14]. L'introduction de la technique de suivi des marqueurs dite de *speckle tracking* permet de suivre image par image tout au long d'un cycle cardiaque des marqueurs acoustiques automatiques identifiés par l'échocardiographe [15]. On obtient ainsi des informations sur le déplacement de ces marqueurs au cours du cycle cardiaque et donc sur le mouvement tissulaire local. Cette technique permet d'évaluer de manière simultanée plusieurs segments du ventricule gauche mais également ses mouvements de torsion et de détorsion.

À côté de l'imagerie dite « conventionnelle », l'imagerie ultrarapide s'est développée sur la base d'une insonification du milieu par des ondes planes ou divergentes à la place des faisceaux focalisés. Cela permet d'augmenter la cadence d'imagerie jusqu'à 20 000 images par seconde. La première application médicale de l'imagerie ultrarapide a été l'imagerie de la rigidité grâce à l'élastographie par des ondes de cisaillement. Les premières applications cardiologiques pour l'évaluation de la fonction contractile mais également de la rigidité ventriculaire ont été récemment décrites [16]. Il est probable que les développements à venir vont placer cette technologie au tout premier plan dans l'évaluation de la fonction contractile du ventricule gauche. Il est à noter que cette imagerie ultrarapide a permis pour la première fois de visualiser par échocardiographie les artères coronaires et d'en quantifier les débits [17].

Angiographie cavitaire

L'angiographie cavitaire permet de mesurer la fraction d'éjection des ventricules. L'injection par l'intermédiaire d'une sonde de produit de contraste radio-opaque dans le ventricule gauche permet sous radioscopie de mesurer les volumes téléstolique et télédiastolique et de déduire la fraction d'éjection. Cette technique invasive est peu utilisée en expérimentation animale et pose le problème d'une mesure en deux dimensions avec extrapolation de la surface mesurée à un volume. La ventriculographie peut également être réalisée après l'injection intraveineuse

d'un radionucléide dont le signal scintigraphique est recueilli par une gamma-caméra. Cette technique présente les mêmes avantages que la ventriculographie radioscopique sans nécessiter de cathétérisme ventriculaire gauche.

Imagerie par résonance magnétique

L'amélioration des techniques d'acquisition et de reconstruction des images, associée à la possibilité de synchroniser les images à l'électrocardiogramme, permet d'étendre l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) au cœur. Cette technique a l'avantage d'offrir une définition précise des contours myocardiques qui peuvent être mesurés dans les trois dimensions de l'espace. La mesure des volumes ventriculaires peut ainsi s'effectuer sans la nécessité de formuler une hypothèse géométrique sur le ventricule gauche, et la masse ventriculaire gauche est aussi appréciée de façon fiable. L'analyse de la contraction segmentaire bénéficie également de la précision de définition des contours myocardiques par l'IRM. L'épaississement pariétal mesuré en ciné-IRM est un bon indice de fonction contractile segmentaire. De plus, une analyse quantitative de la déformation myocardique dans tous les plans de l'espace durant le cycle cardiaque peut être réalisée par détection de pixel ou bien par *tagging*, technique qui repose sur le marquage du myocarde par des impulsions de radiofréquence séparées par des gradients magnétiques. Les lignes qui apparaissent sur les coupes myocardiques dans les différents plans de l'espace lors de l'acquisition en résonance magnétique se déforment au cours de la contraction et de la relaxation cardiaques, permettant ainsi d'analyser la fonction et la masse du ventricule gauche [18]. Cependant, son coût, ses contraintes et son accessibilité rendent encore difficile son utilisation en routine chez l'animal.

L'IRM a comme autre avantage de permettre de mesurer d'une part la fibrose myocardique et d'autre part la perfusion myocardique grâce à l'injection d'un produit de contraste, le gadolinium. La perfusion myocardique est mesurée dans les suites immédiates de l'injection de gadolinium, par mesure de l'augmentation de l'intensité du signal de la zone d'intérêt, une pente d'augmentation plus rapide indiquant une meilleure perfusion. La fibrose est quant à elle évaluée plus tardivement après l'injection du gadolinium qui se distribue dans le milieu extracellulaire et ne pénètre pas dans les cellules. La fibrose entraîne donc une « stagnation » du gadolinium, appelée « rehaussement tardif », qui est liée à l'augmentation du volume extracellulaire (plus de fibrose et moins de cellules) et la diminution de la clairance du gadolinium. On observe également un rehaussement tardif en cas de perte d'intégrité de la membrane des cardiomyocytes ou en cas d'inflammation locale.

Système de navigation endocavitaire

Ce système permet d'obtenir, d'analyser et de visualiser une carte électromécanique du cœur en temps réel. Il se compose de cathéters de référence et de cartographie ou *mapping*, ainsi que d'un système de traitement des signaux selon un codage couleur. Ces cathéters détectent

les changements minimes de position intracardiaque et enregistrent de façon simultanée l'activité électrique du cœur et son activité mécanique. Ce double enregistrement est obtenu par l'application de la pointe du cathéter sur la paroi endocardique. Sous la table d'examen se situent trois petits générateurs créant chacun un champ magnétique de faible amplitude permettant de donner les informations nécessaires pour définir la position et l'orientation du capteur (x, y et z), afin d'obtenir une cartographie. Cette technique permet notamment d'évaluer la viabilité myocardique en confrontant les activités électriques et mécaniques du myocarde. Les zones saines présentent des activités électriques et mécaniques conservées alors que les zones viables présentant une activité électrique préservée mais mécanique altérée. Les zones nécrosées ont une altération conjointe des activités électriques et mécaniques.

Principaux indices de fonction ventriculaire

La nature des préparations expérimentales détermine en grande partie les dispositifs de mesures utilisables et les paramètres pouvant être évalués. Ici, nous n'aborderons que les paramètres les plus usités et le plus souvent communs à plusieurs dispositifs de mesure. Par ailleurs, les nombreux paramètres spécifiquement développés pour les approches échocardiographiques ne seront que très peu abordés, le lecteur pouvant trouver de plus amples informations dans des revues et/ou ouvrages spécialisés.

Dimensions ventriculaires, paramètres et relations dérivées

Dimensions ventriculaires

L'appréciation des dimensions du cardiomyocyte unitaire ou du ventricule gauche dans ses composantes (diamètres, épaisseurs de paroi et volume) est un indicateur précieux permettant d'évaluer le degré et l'évolution de différents processus pathologiques, par exemple lors d'une hypertrophie ou d'une dilatation ventriculaire gauche au cours de l'insuffisance cardiaque. L'échocardiographie permet en outre d'estimer la masse du ventricule dont la masse réelle est obtenue par pesée en fin de protocole.

Paramètres et relations dérivées

• Relations force-longueur, force-vitesse, force-vitesse-longueur et V_{\max} du muscle isolé

L'étude du muscle papillaire isolé permet d'établir un certain nombre de relations et de diagrammes qui caractérisent sa fonction inotrope. Lorsque les contractions isométriques sont réalisées à partir de différentes longueurs initiales, la force isométrique change et la courbe

force-longueur est établie. Plus les fibres sont étirées, plus la force libérée au cours de la contraction s'élève et ce, jusqu'à une longueur optimale des sarcomères, illustrant la loi du cœur de Frank-Starling. Lorsque l'on trace dans un diagramme la relation force-vitesse pour différentes conditions de post-charge, on obtient une courbe qui tend vers une valeur V_{\max} pour une charge nulle et qui croise l'axe des abscisses en un point P_0 correspondant à la charge maximale. La valeur de V_{\max} est indépendante de la longueur initiale du muscle. Enfin, les trois variables – force, vitesse et longueur – étant intimement liées, il est possible de construire un diagramme tridimensionnel force-vitesse-longueur. Pour un état de contractilité donné, la relation existante entre ces trois éléments permet de définir une surface caractéristique qui est modifiée par toute intervention changeant l'inotropisme.

• Raccourcissement segmentaire et épaississement myocardique

Les mesures des raccourcissements segmentaires à l'aide de la sonomicrométrie sont utilisées *in vivo* pour l'analyse de la performance contractile régionale du myocarde. Il est possible d'effectuer ces mesures simultanément au niveau de plusieurs régions ventriculaires. Bien que délicat de mise en œuvre, on peut également mesurer les fonctions contractiles sous-endocardique et sous-épicaudique chez les animaux de grande taille. Cependant, cette technique est délicate puisqu'il faut que l'orientation du segment de mesure défini par les deux cristaux corresponde à celle des fibres musculaires ce qui n'est pas toujours aisé à réaliser. De plus, lorsqu'il existe des désynchronisations comme lors d'une ischémie régionale, la contractilité d'un segment peut être modifiée par celle de la zone adjacente.

La mesure de l'épaississement myocardique représente une autre approche de l'étude de la contractilité régionale du myocarde et sa mise en œuvre est indépendante de l'orientation des fibres. Il est possible d'évaluer les contractilités sous-endocardique, sous-épicaudique et/ou transmurale, cette distinction régionale devenant primordiale dans certaines situations physiopathologiques comme l'hypertrophie ventriculaire gauche [11]. La sonomicrométrie demeure une référence pour l'étude de la fonction ventriculaire gauche (figure 4).

• Relations pression-volume

Il est possible de mesurer les valeurs du volume ventriculaire tout au long du cycle cardiaque et de façon concomitante avec l'évaluation de la pression ventriculaire gauche (figure 3). L'interprétation des volumes ventriculaires télédiastoliques (VTD) et télésystoliques (VTS) est la base de la détermination de la fraction d'éjection, comme nous le verrons ultérieurement, et peut aussi s'effectuer de manière concomitante à celle des pressions ventriculaires respectives (figure 3). En faisant varier mécaniquement ou de façon pharmacologique ces deux paramètres, on peut établir les courbes pression-volume et évaluer les relations VTS-pression et VTD-pression qui reflètent respectivement les états inotropique et lusitropique du ventricule gauche.

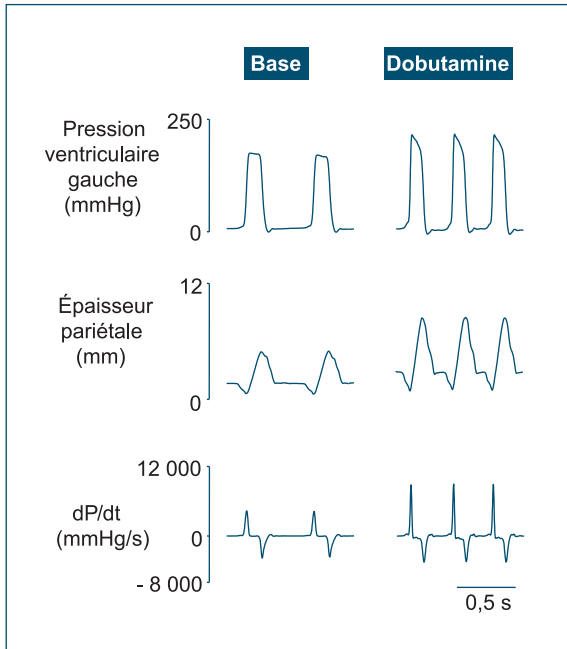


Figure 4 / Illustration des signaux de la pression ventriculaire gauche, de sa dérivée première par rapport au temps (dP/dt) et de l'épaississement pariétal (sonomicrométrie) enregistrés chez un porc chroniquement instrumenté. Ces paramètres permettent de quantifier par exemple l'effet inotrope positif de la dobutamine (agoniste β_1 -adrénergique).

Phases isovolumiques systoliques et diastoliques

Contraction isovolumique

La connaissance du niveau d'inotropisme est une donnée essentielle pour l'appréciation de l'état fonctionnel du ventricule gauche. Lorsque la contractilité est accrue, la fibre musculaire se raccourcit davantage et plus vite pour une précharge et une post-charge données. En pratique, il est donc difficile de séparer ce qui relève de l'inotropisme des effets d'une variation simultanée de la charge.

Un premier indice temporel permet d'approcher cette activité inotrope. Il s'agit de sa durée ou temps de pré-éjection. Elle s'étend de la télédiastole à l'ouverture de la valve aortique. Un deuxième indice extrêmement répandu découle du calcul de la dérivée première par rapport au temps de la pression ventriculaire gauche ou dP/dt (figure 4). Sa valeur maximale ou dP/dt_{\max} représente la vitesse maximale de développement de la pression ventriculaire gauche. Étant un paramètre global d'inotropisme, la dP/dt_{\max} perd de sa pertinence lors des modifications régionales [19, 20].

Cependant, ce paramètre reste imparfait car dépendant de la précharge [21]. La postcharge ne l'influence pas puisque la mesure est effectuée avant l'éjection. De plus, sa valeur dépend de la taille de la cavité cardiaque, de la masse musculaire myocardique et du mode de

dépolarisation du ventricule. Des modifications ont été proposées afin de rendre ce paramètre moins dépendant de la précharge, comme la division de la dP/dt par la pression développée par le ventricule (c'est-à-dire la pression ventriculaire à l'instant considéré à laquelle est soustraite celle en télédiastole). On peut également considérer la valeur la plus élevée du rapport $(dP/dt)/P$ sans *a priori* sur la valeur de la pression ventriculaire mais l'influence de la précharge demeure et ce paramètre perd en sensibilité. Enfin, on peut mesurer la dP/dt à différents niveaux du volume télédiastolique, la relation unissant ces deux grandeurs étant linéaire.

Relaxation isovolumique

L'évaluation de cette phase reste délicate et de nombreuses solutions ont été proposées. Schématiquement, on peut l'évaluer par sa durée à l'instar de la contraction isovolumique. Cette approche, bien que peu sensible, a l'avantage de pouvoir s'appliquer à n'importe quelle situation physiopathologique et est indépendante d'un modèle mathématique. La valeur minimale de la dérivée première par rapport au temps de la pression ventriculaire gauche, dP/dt_{\min} , est parfois utilisée pour décrire la vitesse de la relaxation isovolumique mais elle n'est pas un bon indice de relaxation isovolumique.

La courbe de décroissance de la pression ventriculaire gauche située entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale (assimilée souvent à la valeur de la pression ventriculaire correspondant à la pression télédiastolique du battement suivant à laquelle 5 ou 10 mmHg sont ajoutés) peut-être modélisée à l'aide de modèles monoexponentiels qui peuvent être asymptotiques ou non asymptotiques. Le modèle de Weiss suppose que l'asymptote est égale à 0 mmHg et que la pression évolue selon l'équation suivante : $P = P_0 \cdot e^{-t/\tau}$, P_0 étant la valeur de pression au pic négatif de dP/dt , t le temps et τ la constante de relaxation isovolumique. Les autres modes de calcul de la constante de relaxation isovolumique utilisent des modèles à asymptote non nulle : $P = (P_0 - P_b) \cdot e^{-t/\tau} + P_b$, où P_b est la valeur de l'asymptote. Dans cette méthode, une relation linéaire est établie pendant la période de relaxation isovolumique selon l'équation $dP/dt = -(1/\tau)(P - P_b)$. Il est procédé ensuite à une régression non linéaire selon l'algorithme de Levenberg-Marquardt en utilisant les paramètres obtenus avec la régression linéaire pour initier l'itération. Pour chacune des méthodes, des coefficients de régression sont également calculés [22]. D'autres possibilités de régression (logistique, par exemple) sont également possibles.

Dans certaines situations, ces modèles ne sont pas applicables lorsque la décroissance des valeurs de pression ventriculaire n'est pas monoexponentielle comme dans le cas de cœurs hypertrophiés suite à une sténose aortique. Dans ce cas il est préférable d'utiliser un calcul « modèle indépendant » estimant $\tau_{1/2}$ qui représente le temps nécessaire pour atteindre la valeur de pression ventriculaire qui est la moitié de celle mesurée au moment de la fermeture de la valve aortique.

Éjection ventriculaire

Temps d'éjection

Le temps d'éjection ventriculaire (de l'ouverture à la fermeture de la valve aortique) est lié à la fréquence cardiaque. En cas d'altération de l'inotropisme, le temps d'éjection s'allonge. Pour tenter de s'affranchir, au moins en partie, de la fréquence cardiaque, le rapport du temps de pré-éjection divisé par la durée de l'éjection a également été proposé.

Vitesse moyenne de raccourcissement des fibres circonférentielles, Vcf et Vcfc

L'appréciation de la vitesse moyenne de raccourcissement des fibres circonférentielles, ou Vcf, permet également d'estimer l'inotropisme. Elle est basée sur celle de la fraction de raccourcissement du diamètre interne rapportée au temps d'éjection. On peut corriger le Vcf par la valeur de fréquence cardiaque qui se calcule comme suit [23] : $Vcfc = \{[(DTD - DTS)/DTD]\} \times 100/TE \times 60/FC$, où DTD est le diamètre ventriculaire télédiastolique, DTS le diamètre télé-systolique, TE le temps d'éjection et FC la fréquence cardiaque.

Volume d'éjection systolique et débit cardiaque

Le débit cardiaque reflète la capacité d'éjection du cœur et représente le volume de sang éjecté par le ventricule gauche par unité de temps. Il intègre tous les déterminants de la fonction ventriculaire mais ses variations ne reflètent que partiellement la performance contractile du ventricule *per se*.

Le volume d'éjection systolique (VES) représente la différence entre les volumes télédiastolique et télé-systolique. Ce paramètre peut également être calculé en divisant le débit cardiaque par la fréquence cardiaque ($VES = Qc/FC$). Le VES est étroitement dépendant de la charge (selon la loi de Starling, le VES augmente si la précharge augmente), de l'inotropisme (le VES augmente si l'inotropisme augmente à charge constante) et de la post-charge (le VES diminue si la post-charge augmente).

Fraction d'éjection

Cet indice, largement utilisé en clinique, représente le volume d'éjection systolique normalisé par le volume ventriculaire télédiastolique. Une fraction d'éjection inférieure à 40 % témoigne d'une diminution franche de la contractilité cardiaque et une valeur inférieure à 20 % indique une dépression sévère de la fonction cardiaque. Son calcul devient délicat en cas d'arythmies. Bien que moins informatif, ce paramètre peut également être approché par la mesure du diamètre transversal interne du ventricule gauche mesuré en fin de diastole et de systole, permettant de calculer la fraction de raccourcissement. L'obtention de ces paramètres s'effectue le plus souvent par des techniques d'imagerie bien que l'utilisation de cathéter de conductance ou la sonomicrométrie permettent également d'accéder à ces paramètres.

Vitesse d'éjection ventriculaire

La vitesse d'éjection aortique, maximale ou moyenne, de même que l'accélération du flux sanguin à travers l'orifice aortique sont diminuées en cas d'altération de la fonction systolique, en l'absence d'anomalie morphologique de l'orifice aortique. Ces indices sont néanmoins relativement grossiers et dépendent de la précharge et surtout de la post-charge.

Remplissage

L'étude du remplissage s'intègre dans celle de la diastole. Celle-ci peut, dans un premier temps, être caractérisée par la mesure des intervalles de temps. La durée de la diastole est la période comprise entre la fermeture de la valve aortique et celle de la valve mitrale. C'est une mesure très globale qui permet d'évaluer la durée de perfusion coronaire, notamment lorsqu'on s'intéresse aux relations unissant la fréquence cardiaque, les débits sanguins régionaux myocardiques et la présence d'une ischémie myocardique.

L'étude du remplissage est basée sur celle de la pression ventriculaire gauche et de ses relations avec l'épaisseur, le diamètre interne ou le volume de la cavité. Les caractéristiques passives du ventricule gauche lors de la phase de remplissage peuvent être décrites par la relation pression-volume (ou pression-épaisseur pariétale) établies lors de la diastole [22, 24]. La pente de cette relation établie selon une relation monoexponentielle représente la constante de rigidité de la chambre ventriculaire. Cette analyse se complète de l'évaluation de la pression télé-diastolique du ventricule gauche.

La fonction diastolique du ventricule gauche est probablement celle qui est la plus difficile à apprécier en échocardiographie. Sans rentrer dans le détail, de nombreuses solutions ont été proposées pour la description de la fonction diastolique par échocardiographie. Les indices dérivés du flux transmitral utilisés notamment pour décrire la relaxation ventriculaire gauche sont éminemment dépendants des conditions de précharge de cette cavité. La technique de l'échographie Doppler tissulaire appliquée au niveau de l'anneau mitral permet, en expérimentation animale comme chez l'Homme, de s'affranchir en partie de cette limite [25].

Autres paramètres d'appréciation de la fonction ventriculaire gauche

Élastance

Une méthode pour analyser la fonction ventriculaire gauche est de considérer le cœur comme une pompe dont l'élastance est variable au cours de la contraction et atteint un maximum en fin de systole. L'élastance en fonction du temps est alors définie comme $E(t) = P(t)/[V(t) - V_d]$, où $P(t)$ est la pression instantanée, $V(t)$ le volume instantané et V_d une constante. $E(t)$ passe par un

maximum en fin de systole, et cette valeur appelée E_{\max} est indépendante de la longueur initiale des fibres, ne dépendant donc que de la post-charge et de la contractilité. L'avantage principal de cette analyse est d'étudier le cœur entier comme un système muscle-pompe, où la relation pression-volume téléstolique définit l'état inotrope du ventricule indépendamment de la précharge et inclut la post-charge.

Efficiencia cardíaca

L'efficiencia cardíaca est définie comme étant le rapport entre l'énergie délivrée au cœur et l'énergie développée par celui-ci [26]. Selon le modèle expérimental utilisé, il existe plusieurs méthodes de mesure de l'efficiencia cardíaca qui diffèrent par le paramètre mécanique utilisé pour définir l'énergie délivrée par le cœur [27]. Le plus utilisé et accepté est fondé sur l'utilisation de la courbe pression-volume du ventricule gauche [28]. Cette courbe donne accès aux différentes composantes de la consommation en oxygène du myocarde (MVO_2). L'aire circonscrite par la courbe pression-volume est le travail mécanique par battement. L'aire triangulaire comprise entre les relations pression-volume systolique et diastolique, et la droite de relaxation isovolumique est l'énergie potentielle. La somme des deux aires est appelée aire

pression-volume (APV). Il existe une relation linéaire entre l'APV et la MVO_2 . Dans des conditions où le cœur ne développe plus de pression (l'APV est alors nulle), la MVO_2 dite « hors charge » correspond à la somme de la consommation en O_2 nécessaire pour l'activation (couplage excitation-contraction) et celle nécessaire pour le maintien du métabolisme basal (pompes ioniques). L'efficiencia mécanique externe est définie par le rapport entre le travail externe et la MVO_2 . L'efficiencia contractile est définie par le rapport entre APV et MVO_2 .

Conclusion

L'étude de la fonction ventriculaire est complexe. Les modèles permettant d'apprécier la fonction cardiaque sont nombreux et bien souvent plusieurs méthodes existent pour accéder à certains paramètres. Il est important de retenir que l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche nécessite l'analyse simultanée de plusieurs indices. Par ailleurs, quel que soit l'indice d'évaluation de la fonction ventriculaire utilisé, l'interprétation des résultats devra tenir compte de la fréquence cardiaque et des conditions de charge. Bien souvent, c'est la combinaison de plusieurs méthodes d'évaluation qui permettra de tirer des conclusions solides.

RÉFÉRENCES

- [1] Brutsaert DL, Paulus WJ. Loading and performance of the heart as muscle and pump. *Cardiovasc Res* 1977 ; 11 : 1-16.
- [2] Iwase M, Bishop SP, Uechi M, et al. Effects of ryanodine on cardiac contraction, excitation-contraction coupling and "treppe" in the conscious dog. *J Mol Cell Cardiol* 1995 ; 27 : 2111-21.
- [3] Melka J, Rienzo M, Bizé A, et al. Improvement of left ventricular filling by ivabradine during chronic hypertension: involvement of contraction-relaxation coupling. *Basic Res Cardiol* 2016 ; 111 : 30.
- [4] Sato N, Uechi M, Asai K, Patrick T, Kudej RK, Vatner SF. Effects of a novel inotropic agent, BAY y 5959, in conscious dogs: comparison with dobutamine and milrinone. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : H753-9.
- [5] Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 284 : H676-82.
- [6] Kim SJ, Yatani A, Vatner DE, et al. Differential regulation of inotropy and lusitropy in overexpressed G α myocytes through cAMP and Ca $^{2+}$ channel pathways. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1089-97.
- [7] Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 970-6.
- [8] Ghaleh B, Bea ML, Dubois-Randé JL, Giudicelli JF, Hittinger L, Berdeaux A. Endothelial modulation of beta-adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circulation* 1995 ; 92 : 2627-35.
- [9] De Curzon OP, Ghaleh B, Tissier R, Giudicelli JF, Hittinger L, Berdeaux A. Myocardial stunning in exercise-induced ischemia in dogs: lack of late preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 ; 280 : H302-10.
- [10] Rushmer RF. Continuous measurements of left ventricular dimensions in intact, unanesthetized dogs. *Circ Res* 1954 ; 2 : 14-21.
- [11] Theroux P, Franklin D, Ross J Jr, Kemper WS. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res* 1974 ; 35 : 896-908.
- [12] Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 1987 ; 76 : 1422-36.
- [13] Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 1313-27.
- [14] Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Pontier G, Andre-Fouet X, Cribier A. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium. *Circulation* 2000 ; 101 : 1390-5.
- [15] Jozwiak M, Melka J, Rienzo M, et al. Ivabradine improves left ventricular twist and untwist during chronic hypertension. *Int J Cardiol* 2018 ; 252 : 175-80.
- [16] Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 ; pii : S1936-878X(18)30140-2.
- [17] Maresca D, Correia M, Villemain O, et al. Noninvasive imaging of the coronary vasculature using ultrafast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 ; 11 : 798-808.
- [18] Garot J, Guéret P, Kobeiter H, Hittinger L, Dubois-Randé L, Rahmouni A. Imagerie fonctionnelle du ventricule gauche par résonance magnétique. Applications et développement. *Arch Mal Cœur* 2001 ; 94 : 71-7.

- [19] Verani MS, Bolli R, Tadros S, et al. Dissociation between global and regional systolic and diastolic ventricular function during coronary occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1987 ; 114 : 687-95.
- [20] Hittinger L, Ghaleh B, Chen J, et al. Reduced subendocardial ryanodine receptors and consequent effects on cardiac function in conscious dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1999 ; 84 : 999-1006.
- [21] Little WC. The left ventricular dP/dt_{\max} – end-diastolic volume relation in closed chest dogs. *Circ Res* 1985 ; 56 : 808-15.
- [22] Komamura K, Shannon RP, Pasipoularides A, et al. Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1825-38.
- [23] Hittinger L, Shannon RP, Kohin S, Manders WT, Kelly P, Vatner SF. Exercise-induced subendocardial dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1990 ; 66 : 329-43.
- [24] Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984 ; 69 : 836-41.
- [25] Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006 ; 113 : 396-8.
- [26] Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : R1021-7.
- [27] Schipke JD. Cardiac efficiency. *Basic Res Cardiol* 1994 ; 89 : 207-40.
- [28] Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y. Effect of positive inotropic agents on the relation between consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res* 1983 ; 53 : 306-18.

Imagerie cardiaque : structure et fonction

Loïc Bière¹, Nathan Mewton²

¹ Service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, Université d'Angers, UMR CNRS 6015, Inserm U1083, équipe Mitolab, 49100 Angers

² Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, Hospices civils de Lyon, Centre d'investigation clinique, filière insuffisance cardiaque, Unité CarMeN 1060, équipe CardioProtection, 69500 Bron

Les techniques d'imagerie invasives et non invasives du cœur sont des outils indispensables à l'analyse de la fonction normale et des pathologies du cœur. Les progrès quotidiens dans toutes les technologies d'acquisition et de traitement du signal ont fait exploser les capacités d'analyse de la fonction, de l'anatomie, de la perfusion, du métabolisme et de la composition tissulaire du cœur humain normal et pathologique.

À l'heure actuelle, aucune pathologie du cœur n'est prise en charge sans une évaluation préalable par une technique d'imagerie. Ces techniques ont donc pris un rôle fondamental dans l'évaluation du patient et la décision thérapeutique du médecin. Elles permettent également au chercheur fondamental d'analyser les caractéristiques du myocarde *in vivo* dans des cadres expérimentaux bien définis. Chaque technique présente des avantages et des inconvénients. Il est important d'en comprendre les caractéristiques spécifiques principales afin de choisir celle qui sera la plus appropriée pour explorer le phénomène physiologique ou physiopathologique ciblé.

Après une brève présentation des principales caractéristiques physiques de chaque technique, le lecteur pourra se reporter aux tableaux de synthèse résumant les points forts et les faiblesses de chaque technique ainsi que leur performance respective pour chaque situation physiopathologique explorée.

Principes physiques des méthodes d'imagerie et indications physiopathologiques

Les caractéristiques principales de chaque technique, ainsi que leurs principaux avantages et limites, sont résumées dans le [tableau 1](#).

Rayons X

Angiographie/coronarographie

Cette technique d'imagerie est invasive, utilise les rayons X et l'injection d'un produit de contraste opaque aux rayons X. L'opérateur injecte un produit de contraste iodé dans un vaisseau (artère ou veine) qui suit le flux sanguin. Ce produit de contraste permet de visualiser les contours du vaisseau sanguin (artère coronaire, aorte, artère pulmonaire, veine cave) ou de la cavité (ventricule gauche ou droit) dans lequel il est injecté grâce à l'application simultanée de rayons X. La structure qui est visualisée est projetée en image « négative » (opaque) sur un capteur sensible aux rayons X.

Cette technique d'imagerie est une des plus anciennes et elle sert principalement à l'étude invasive des artères coronaires (méthode de référence). Elle est aussi le support de la plupart des procédures thérapeutiques intravasculaires (angioplastie/valvuloplastie ou remplacement valvulaire percutané).

Cette méthode invasive permet également de mesurer les pressions à l'intérieur des cavités cardiaques et le débit cardiaque de façon précise. Elle sert de support à des imageries invasives à haute résolution : l'échographie intrac coronaire (*intravascular ultrasound* [IVUS]) et l'imagerie par cohérence optique intrac coronaire (*optical coherence tomography* [OCT]) sont les deux techniques avec la résolution spatiale la plus élevée (20 μm).

Tomodensitométrie à rayons X

La tomodensitométrie (TDM) repose sur la mesure de l'atténuation d'un faisceau de rayons X qui traverse un segment du corps. La source de rayons X tourne sur un axe circulaire autour du corps et le résultat de l'atténua-

Tableau 1 / Synthèse technique des différentes méthodes d'imagerie.

	Écho	IRM	SPECT	TEP	TDM	Angiographie
Résolution spatiale*	1 mm	1-2 mm	20 mm (traceurs technéciés) 30 mm (thallium)	6 mm	0,5 mm	0,16 mm
Résolution temporelle*	< 5 ms	25-50 ms	40-50 ms	40-50 ms	83-135 ms	1-10 ms
Durée d'acquisition d'un examen	15 min	45-60 min	60-240 min	30-60 min	10 min	15-60 min
Caractère invasif	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Irradiation pour 1 examen	0	0	10-15 msv	10-15 msv	10 msv	10-15 msv
Reproductibilité	+	+++	++	++	+++	++
Accessibilité	++++	+	++	-	+++	++
Contre-indications	0	Allergie au gadolinium, grossesse, insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	Allergie, grossesse	Allergie, grossesse	Allergie au produit de contraste iodé, insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)
Coût (€)**	96,5	206-263	530-533 (dont 77 pour épreuve d'effort)	750-1 000	90-193	259,2 (2 543 avec séjour hospitalier)

* Paramètres variables selon les modalités d'acquisition.

** Valeur informative selon le rapport de la Haute autorité de santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des syndromes coronariens aigus non ST+ à bas risque d'événement cardiovasculaire grave (mars 2015).

tion des rayons X est reçu par un ou plusieurs capteurs ou « barrettes » (de 8 à 320). Ce mode d'acquisition hélicoïdal est synchronisé sur l'électrocardiogramme afin de pouvoir construire l'image du cœur en plusieurs rotations de la source X sur la même phase du cycle cardiaque. Ainsi, la fréquence cardiaque, la vitesse de rotation de la source, le nombre de sources et le nombre de capteurs ont une incidence sur la qualité de l'image (résolution spatiale de l'ordre de 0,4 mm et résolution temporelle de l'ordre de 60 ms). L'acquisition des pixels dans le volume est isotrope, ce qui permet une reconstruction des images cardiaques dans toutes les directions de l'espace.

Le scanner cardiaque nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé par voie intraveineuse afin de visualiser les structures vasculaires (coronaires, artères pulmonaires, aorte, veines pulmonaires et veine cave) ainsi que les cavités cardiaques.

Cette technique d'imagerie non invasive est idéale pour l'étude de l'anatomie du cœur (taille et position) en relation avec les autres organes intrathoraciques. Elle permet une évaluation précise et reproductible des gros vaisseaux intrathoraciques et également des artères coronaires [1].

Rayons gamma

Tomographie par émission monophotonique (*single photon emission computed tomographie* [SPECT])

Également appelée scintigraphie elle permet d'effectuer des images et des reconstructions en trois dimensions du cœur et de son métabolisme grâce à des gamma-caméras tournant autour du patient.

Cette technique d'imagerie radioactive nécessite une injection intraveineuse préalable au patient : un traceur radioactif émetteur de rayonnement gamma. Ce produit radiopharmaceutique se fixe sélectivement sur le myocarde et permet d'en explorer la perfusion. La synchronisation de l'enregistrement à l'électrocardiogramme permet également d'étudier la fonction ventriculaire.

La SPECT est une technique non invasive qui a une résolution spatiale faible. Cependant, elle possède une capacité d'analyse de la perfusion myocardique au repos et à l'effort qui en font une technique très répandue pour l'analyse de la pathologie ischémique myocardique.

Tomographie par émission de positons

Dénommée PET scan (*positron emission tomography scan*) en anglais, cette technique permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique ou moléculaire du myocarde. Comme pour la scintigraphie, cette technique d'imagerie radioactive nécessite une injection intraveineuse préalable d'un traceur radioactif émetteur de positons, l'annihilation d'un positon produisant deux photons.

Cette technique permet de marquer un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques. En marquant ce traceur avec un atome radioactif (carbone, fluor, oxygène, azote, etc.), on peut ainsi obtenir une image du fonctionnement du myocarde ou la présence d'une cible moléculaire. La tomographie par émission de positons (TEP) permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules. Elle peut être combinée à un scanner à rayons X ou à une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque concomitants qui permettent d'obtenir des informations complémentaires sur l'anatomie ou la fonction du myocarde (imagerie de fusion).

Cette technique a une résolution spatiale faible, et ses principales difficultés en cardiologie sont liées à la synthèse de traceurs radioactifs spécifiques et à une accessibilité très limitée.

Le traceur le plus utilisé en cardiologie est le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F -FDG). Il s'agit d'un sucre semblable au glucose et qui est donc métabolisé par les cardiomyocytes viables. Il s'accumule dans leur cytoplasme et permet de les révéler sur la caméra TEP. Cet examen permet de déterminer si les zones du cœur qui souffrent d'une diminution de leur fonction après un infarctus sont viables ou nécrotiques.

Ultrasons

Échographie Doppler cardiaque

L'échographie est l'outil d'imagerie non invasif le plus utilisé au lit du malade pour explorer la fonction cardiaque. Cette technique est basée sur la génération d'ultrasons et la réception de leurs échos par une sonde piézoélectrique.

Les ultrasons se propagent dans les tissus du corps humain et se réfléchissent (échos) lorsqu'ils traversent des tissus de compositions différentes. Selon les caractéristiques des tissus et lors du passage d'un milieu à un autre, une partie de l'onde ultrasonore sera transmise au milieu et une autre partie sera réfléchi. L'onde réfléchi est fonction de la nature du tissu et de sa distance par rapport à la sonde ; elle permet de créer l'image.

Par ailleurs, grâce à l'effet Doppler (modification de la fréquence de réception du signal liée à un tissu en déplacement), cette technique permet de visualiser et de quantifier les flux sanguins dans les vaisseaux et les cavités cardiaques.

L'échographie cardiaque transthoracique est de très loin la technique d'imagerie non invasive la plus accessible et la plus utilisée en cardiologie. Accessible au lit du malade, elle permet une évaluation globale de l'anatomie cardiaque et de la fonction contractile globale et régionale. L'utilisation du mode Doppler avec la formule de Bernoulli permet l'évaluation indirecte des débits et des pressions intracardiaques (pression télédiastolique du ventricule gauche, pression artère pulmonaire). C'est l'outil de référence pour l'évaluation des pathologies valvulaires (insuffisance et rétrécissement). Elle permet également d'évaluer la fonction cardiaque en condition d'exercice et en situation de stress pharmacologique (perfusion intraveineuse de dobutamine par paliers croissants).

L'utilisation de la voie transœsophagienne permet d'améliorer la résolution spatiale pour l'analyse des valves cardiaques et le diagnostic des endocardites infectieuses.

La limite principale de l'échocardiographie est sa reproductibilité limitée.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM repose sur l'exploitation du signal des protons H^+ du corps humain placés dans un champ magnétique homogène très puissant (1,5 à 3 teslas). Ces protons sont excités par l'application d'un signal de radiofréquence qui va entraîner un phénomène de résonance. C'est la réception du signal émis par le proton lorsqu'il revient à sa conformation de repos (avec un temps de relaxation T1 et un temps de relaxation T2, spécifiques de la composition du tissu exploré) qui permet de construire l'image finale.

L'acquisition des images cardiaques en IRM nécessite la synchronisation des séquences d'acquisition à l'électrocardiogramme. Elle nécessite également la réalisation d'une apnée d'une vingtaine de secondes. L'utilisation de gradients magnétiques puissants permet d'obtenir des images de l'anatomie cardiaque en mode cinétique sur l'ensemble de la révolution cardiaque. Les séries d'images obtenues dans les trois axes du cœur (grand axe quatre cavités, grand axe deux cavités et petit axe) permettent une mesure précise de la masse et des volumes ventriculaires gauche et droit avec une très bonne résolution temporelle et spatiale. C'est pour cette raison que l'IRM cardiaque est la méthode de référence pour l'analyse de la masse et des volumes ventriculaires [2].

L'injection intraveineuse de gadolinium, produit de contraste ayant des propriétés paramagnétiques (raccourcissement du temps T1), permet de faire une analyse de la perfusion myocardique avec l'acquisition du temps de premier passage du contraste au niveau du myocarde en condition de stress et de repos.

Les propriétés de distribution et de rétention tissulaire du gadolinium en fonction des caractéristiques du tissu myocardique permettent de discriminer les zones de rétention tardives de gadolinium au niveau du myocarde. Ces régions

myocardiques sont visualisées 10 minutes après l'injection de gadolinium. Les régions myocardiques qui retiennent le gadolinium et apparaissent en hypersignal correspondent à des régions pathologiques avec une augmentation de l'espace extracellulaire : fibrose, œdème, infiltration.

L'IRM cardiaque est la technique la plus performante pour la caractérisation tissulaire du myocarde et, à l'instar de l'échocardiographie, cette technique est polyvalente. Elle permet une analyse de la fonction globale et régionale du myocarde, combinée à la perfusion et à la viabilité du tissu myocardique.

Sa limite principale est son accessibilité et elle présente des contre-indications absolues qui empêchent son applicabilité pour tous les patients, ceux atteints notamment de claustrophobie, ou porteurs d'un *pacemaker*. Il empêche le recours à un défibrillateur.

Applications recherche et clinique

Les applications principales de chaque technique sont résumées dans le **tableau 2**.

Angiographie

La ciné-angiographie ventriculaire gauche nécessite un abord vasculaire artériel et l'injection d'un produit de contraste iodé directement au centre de la cavité ven-

triculaire. Elle fournit des images de projection de la cavité ventriculaire gauche. Le déplacement du contour endocardique peut permettre de documenter un trouble de la cinétique segmentaire. L'appréciation des volumes repose sur des modélisations basées sur des hypothèses géométriques. Cette technique a été la première utilisée pour la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Au cours d'un examen d'angiographie cardiaque on peut mesurer directement les pressions endocavitaires. Elles permettent de réaliser le tracé des courbes pression-volume ventriculaire gauche [3], ou encore du débit cardiaque par la méthode de thermodilution (filament thermique ou bolus).

La concurrence des méthodes échographique et de l'IRM explique qu'elle soit de moins en moins utilisée car elle est invasive et nécessite une source de rayon X et l'injection d'un produit de contraste iodé.

Échocardiographie

L'échographie en mode bidimensionnelle permet la mesure des diamètres ventriculaires et l'estimation des volumes par l'application de formules modélisant la cavité ventriculaire selon la relation surface-longueur. La plus utilisée est la méthode de Simpson biplan, soit une méthode de sommation des disques. La définition des contours pouvant être limitée, la variabilité intra et inter-observateur peut rendre son utilisation en recherche difficile [2].

Tableau 2 / Synthèse des applications des différentes méthodes d'imagerie.

	Écho	IRM	SPECT	TEP	TDM	Angiographie
Caractérisation fonctionnelle						
Volumes et FEVG	++	++++	++		++	++
Cinétique segmentaire	+++	++++	++		++	+
Déformation	++ <i>Speckle tracking</i>	++ <i>Tagging</i>				
Perfusion myocardique	+	+++	+++	+++	+	++
Flux	++++	++	NA	NA	NA	NA
Ischémie	Stress	Stress	Sress	Stress		
Viabilité	+++ (dobutamine)	+++	+++	+++	+	
Caractérisation tissulaire						
Œdème		++				
Fibrose de remplacement		++++	+++	+++	+	
Fibrose interstitielle		++				
Atteinte microvasculaire		++				++
Métabolisme				+++		
Anatomie coronaire					+++	++++
NA : non applicable.						

L'échographie permet également l'évaluation de la fonction diastolique [4], distinguant les troubles de la relaxation (phénomène actif protodiastolique) des troubles de la compliance (phénomène passif télédiastolique) en lien avec l'élastance myocardique. Elle repose sur l'appréciation des flux de remplissage ventriculaire gauche (échographie Doppler pulsée mitrale), de l'onde de déplacement de la paroi ventriculaire (échographie Doppler tissulaire, paroi latérale > septale), de la vitesse de l'insuffisance tricuspide et enfin du volume indexé de l'oreillette gauche. Ces mêmes paramètres permettent d'apprécier le niveau de pression de remplissage [4].

Enfin, les récentes modalités comme l'imagerie de la déformation tissulaire ont trouvé leurs indications dans le suivi des atteintes cardiaques sous chimiothérapie anticancéreuse [5] et dans quelques indications diagnostiques

[6]. L'analyse de la déformation par *speckle tracking* reste un sujet de recherche actif dans de nombreuses pathologies cardiaques (figure 1).

IRM

L'IRM permet des acquisitions multicoupes, jointives, sans compromis d'axe des ventricules gauche et droit. L'acquisition des volumes se fait par coupes jointives, en petit axe, de la base à la pointe ; le tracé de l'endocarde se fait coupe par coupe ; le volume est obtenu par sommation des disques. Il ne nécessite donc pas de modélisation géométrique. Pour ces deux raisons, l'IRM est la méthode d'imagerie non invasive de référence pour la mesure des volumes et de la fraction d'éjection du ventricule gauche chez l'homme [2]. L'IRM permet également l'analyse de la

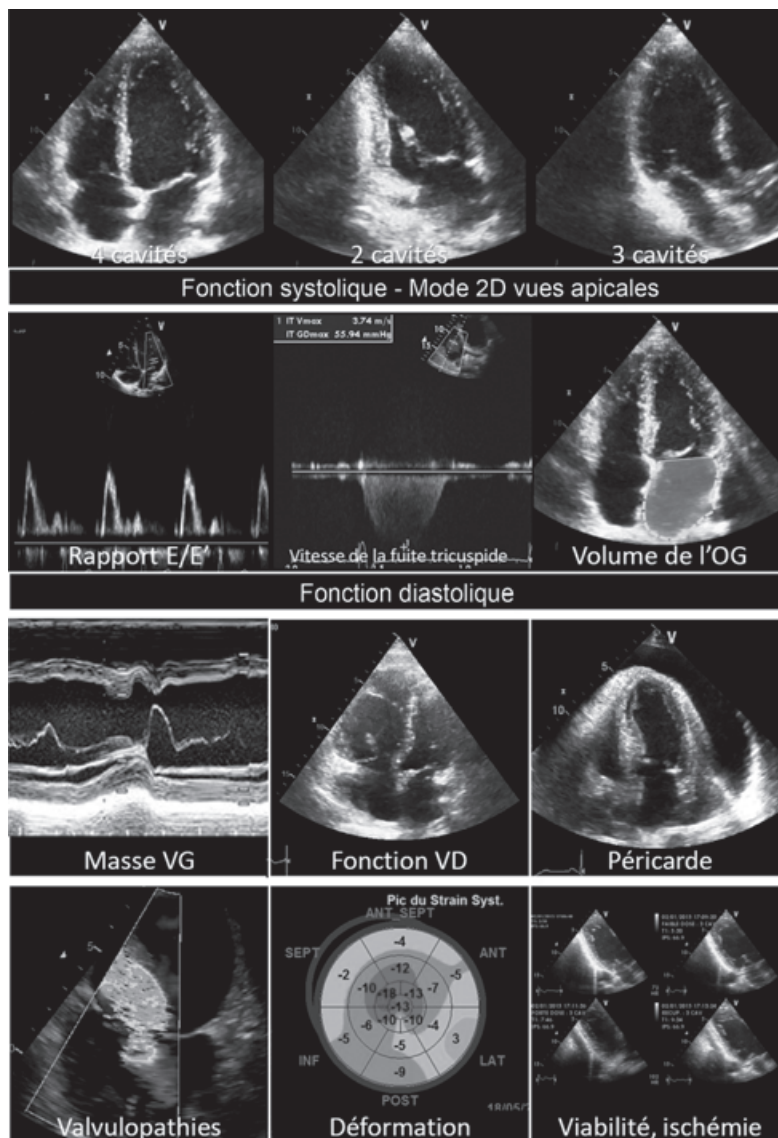


Figure 1 / Échocardiographie : approche structurale et fonctionnelle. (Voir figure en couleurs en fin d'ouvrage).

cinétique segmentaire, la mesure de la masse ventriculaire gauche et l'analyse du ventricule droit. Des recommandations portant sur le post-traitement ont été publiées par la Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [7].

L'application d'une grille de saturation (*tagging*) en préparation des images de ciné-IRM permet de suivre la déformation tissulaire régionale au cours du cycle cardiaque.

Les images de pondération T1 permettent d'accentuer le signal de la fibrose et surtout de la graisse ; les images de pondération T2 identifient la présence d'œdème myocardique [8]. Les valeurs des temps de relaxation T1 et T2 peuvent être mesurées grâce aux séquences de cartographie (*mapping*) T1 et T2. L'application en clinique et en recherche des séquences de cartographie connaît de nombreux développements [9].

Au repos, un défaut de perfusion sur la séquence de perfusion premier passage signe une lésion microvasculaire [10, 11]. Sous stress pharmacologique, il oriente vers une lésion coronaire significative [12].

Enfin, les applications majeures de l'IRM reposent sur les séquences de rehaussement tardif. En cas de pathologie coronaire, une lésion d'ischémie myocardique est visualisée depuis son caractère sous-endocardique à transmural, signant alors l'absence de viabilité résiduelle [13]. Ces séquences sont aussi utiles dans les pathologies aiguës de type syndrome coronarien à coronaires saines, incluant la myocardite [14], mais aussi dans l'évaluation pronostique de diverses cardiomyopathies hypertrophiques [15] et dilatées [16]. L'hypersignal de rehaussement tardif peut être quantifié [17] et son étendue est pronostique dans la plupart des atteintes cardiaques [18] (**figure 2**).

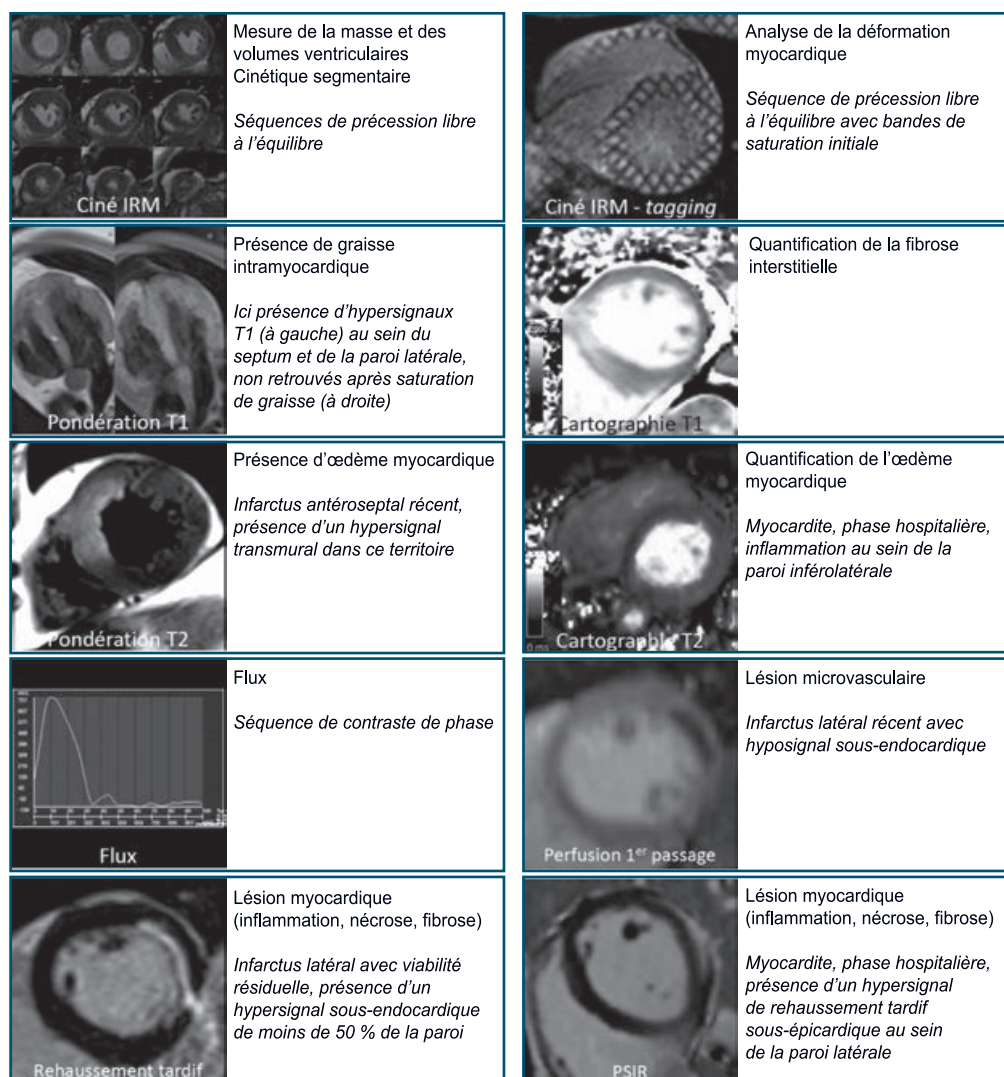


Figure 2 / IRM cardiaque : approche structurale et tissulaire. (Voir figure en couleurs en fin d'ouvrage).

Scanner

Le scanner cardiaque est utilisé en pratique clinique pour son accessibilité et son excellente définition spatiale. Il permet par exemple d'apprécier la présence d'anomalies pariétales, telles que le syndrome fissuraire et la communication interventriculaire. Il explore la présence et l'étendue d'abcès dans le cadre d'endocardite. Il est enfin très utilisé pour planifier les gestes de cardiologie interventionnelle, tels que l'implantation de valve par voie percutanée ou la fermeture d'auricule gauche.

Comme l'IRM, il est très utile pour préciser les anomalies structurelles et fonctionnelles rencontrées en cas de cardiopathie congénitale.

Conclusion

La majorité des méthodes d'imagerie médicale permet d'apprécier la structure et la fonction cardiaque, avec différents niveaux de contraintes techniques et d'accessibilité.

Aujourd'hui, les approches combinant plusieurs méthodes, dites « multimodalités », améliorent encore la caractérisation tissulaire et fonctionnelle du myocarde.

RÉFÉRENCES

- [1] Van Ooijen PMA, de Jonge GJ, Oudkerk M. Informatics in radiology: postprocessing pitfalls in using CT for automatic and semiautomatic determination of global left ventricular function. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2012 ; 32 : 589-99.
- [2] Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 29-34.
- [3] Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L. Méthodes d'études de la fonction ventriculaire et modèles expérimentaux. In : Lacolley P, Babuty D, Boulanger C, et al. *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007 : 209-19.
- [4] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016 ; 17 : 1321-60.
- [5] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 2751-68.
- [6] Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart Br Card Soc* 2012 ; 98 : 1442-8.
- [7] Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 ; 15 : 35.
- [8] Croisille P, Kim HW, Kim RJ. Controversies in cardiovascular MR imaging: T2-weighted imaging should not be used to delineate the area at risk in ischemic myocardial injury. *Radiology* 2012 ; 265 : 12-22.
- [9] Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 891-903.
- [10] Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 97 : 765-72.
- [11] Nijveldt R, Hofman MBM, Hirsch A, et al. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study. *Radiology* 2009 ; 250 : 363-70.
- [12] Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet Lond Engl* 2012 ; 379 : 453-60.
- [13] Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1445-53.
- [14] Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 1964-76.
- [15] O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 56 : 867-74.
- [16] Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 ; 11 : 1274-84.
- [17] Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011 ; 4 : 150-6.
- [18] Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 ; 9 : 1046-55.

Couplage excitation-contraction des cardiomyocytes

Olivier Cazorla, Alain Lacampagne

Inserm U1046, CNRS-UMR 9214, laboratoire Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (PhyMedExp), Université de Montpellier, CHRU de Montpellier, 34090 Montpellier

Généralités sur le couplage excitation-contraction

Lors d'un cycle cardiaque, le myocarde se contracte du fait de l'activité mécanique coordonnée des cardiomyocytes. Isolés de la matrice extracellulaire, les cardiomyocytes constituent un excellent modèle d'étude physiologique de la contraction cardiaque. La contraction du cardiomyocyte résulte d'un ensemble d'étapes décrites par le couplage excitation-contraction (CEC), qui transforme un stimulus électrique (le potentiel d'action [PA]) en un signal intracellulaire médié par le calcium (Ca^{2+}) qui active la machinerie contractile. La perte d'intégrité ou le dysfonctionnement de l'un de ces composants peut conduire à des cardiomyopathies responsables à long terme d'insuffisance cardiaque.

En bref, la $[\text{Ca}^{2+}]$ cytoplasmique des cardiomyocytes au repos est basse ($\sim 100 \text{ nM}$). Lors du PA, la dépolarisation membranaire active les canaux calciques de type L, ou récepteurs aux dihydropyridines (DHPR), pour faire rentrer du Ca^{2+} dans la cellule. Ce Ca^{2+} sert à ouvrir le canal calcique du réticulum sarcoplasmique (RS) appelé récepteur de la ryanodine (*ryanodine receptor* [RyR]) par un mécanisme appelé *Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release* (CICR). Ce mécanisme d'amplification permet d'atteindre localement une $[\text{Ca}^{2+}]_i$ avoisinant $1 \mu\text{M}$. Cette fonction hautement spécialisée qui permet de réguler les variations intracellulaires de $[\text{Ca}^{2+}]$, repose sur une architecture membranaire, une compartimentation cellulaire et une organisation moléculaire parfaitement adaptées. La contraction cardiaque est alors déclenchée par la fixation de Ca^{2+} sur le complexe troponines-tropomyosine présent dans la machinerie contractile. La relaxation se produit quand le Ca^{2+} se détache des troponines. Il est alors recapté par le RS permettant de ramener la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ à sa valeur de repos.

CEC du muscle cardiaque

Base structurale

Tubule T

Le tubule T (tubule transverse) est une invagination du sarcolemme qui permet la propagation du PA jusqu'au cœur de la cellule. Les tubules T forment un réseau continu et ramifié au sein de la cellule. Ils sont positionnés à la jonction des bandes A et I des sarcomères. La membrane du tubule T contient des protéines clés du CEC : le DHPR ou canal calcique de type L ainsi que l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). Il existe à la surface du sarcolemme d'autres invaginations membranaires moins profondes appelées « cavéoles », qui jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire.

Réticulum sarcoplasmique

Le RS est un compartiment intracellulaire qui doit sa terminologie à sa spécialisation dans le stockage et la libération du Ca^{2+} . Il se caractérise par deux parties structurellement et fonctionnellement distinctes. Le *RS jonctionnel* forme des citernes terminales en vis-à-vis des tubules T. Il stocke le Ca^{2+} et le libère via le RyR. Le *RS longitudinal* est un réseau fin reliant les citernes terminales. Il recapture le Ca^{2+} grâce à la pompe *sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} /ATPase* (SERCA). Il existe aussi dans les cardiomyocytes, des structures semblables au RS jonctionnel, appelées « réticulum corbulaire », mais qui ne sont pas situées en regard des tubules T.

Diade

La diade est formée par l'association d'un tubule T et d'une citerne terminale adjacente du RS jonctionnel. Cet espace restreint garantit une communication fonctionnelle entre DHPR et RyR2. À proximité de la diade, les

mitochondries produisent de l'énergie (ATP) et peuvent capter du Ca^{2+} .

Base moléculaire

Généralités sur le potentiel d'action

Le PA est la variation transitoire de potentiel membranaire qui active les cardiomyocytes. Le potentiel membranaire est sous le contrôle de trois principaux ions susceptibles de traverser la membrane : le potassium (K^+), le sodium (Na^+) et le Ca^{2+} . Le PA se caractérise par les phases de :

- **dépolarisation** : l'ouverture des canaux Na^+ génère un courant entrant rapide de forte amplitude. La conductance de Na^+ devient supérieure aux conductances de K^+ responsables du potentiel de repos de la cellule. Ainsi, la membrane se dépolarise en se rapprochant du potentiel d'équilibre du Na^+ . Lorsque le potentiel de membrane atteint -30 mV, les DHPR s'activent lentement ;
- **repolarisation initiale** : les canaux Na^+ s'inactivent, et on observe une repolarisation partielle due à l'activation de canaux potassiques transitoires dépendant du voltage (I_{to}) ;
- **plateau** : cette phase de repolarisation lente est dominée par la composante lente du courant calcique entrant et peut durer plusieurs centaines de millisecondes ;
- **repolarisation membranaire** : due principalement à l'ouverture de canaux K^+ de type I_{Kur} (*ultrarapid delayed rectifier, au niveau atrial*), I_{Kr} (*rapid delayed rectifier*) et I_{Ks} (*slow delayed rectifier*).

Les cellules qui exercent une activité automatique présentent une dépolarisation diastolique spontanée due essentiellement à trois composantes : le courant de fond I_{bg} , le courant *pacemaker* I_{f} , le courant calcique de type T ($I_{\text{Ca,T}}$).

Récepteur aux dihydropyridines

Dans le cœur, le DHPR est un hétérotétramère. La sous-unité α_1 ($\text{Ca}_v1.2$) qui porte le pore du canal est constituée de quatre domaines transmembranaires organisés en six hélices α . Le segment S4 de chaque domaine, riche en résidus chargés positivement, est le détecteur de voltage du canal. Les séquences responsables de l'activation et de l'inactivation rapide des courants sont portées par les segments S3 et S6 du domaine I. Le domaine IV possède les séquences de fixation des DHP. C'est un canal à haut seuil qui s'active vers -30 mV avec une valeur maximale de courant vers 0 mV. Il possède une propriété biphasique d'inactivation, avec une phase rapide dépendante du Ca^{2+} et une phase lente dépendante du potentiel membranaire. La première phase d'inactivation est principalement assurée par le Ca^{2+} libéré par le RS par un mécanisme de rétrocontrôle négatif assuré par la proximité du DHPR et du RyR.

Récepteur de la ryanodine

Le relargage du Ca^{2+} du RS s'effectue essentiellement par le récepteur de la ryanodine. L'isoforme cardiaque, RyR2, est un homotétramère (565 kDa par sous-unité). Chaque

sous-unité a une large partie cytoplasmique N-terminale appelée « pied » et quatre segments transmembranaires en partie C-terminale formant le pore du canal. Ce canal est un complexe macromoléculaire en raison des multiples interactions dans la région du pied avec des protéines régulatrices. Chaque sous-unité interagit avec une molécule d'immunophiline (FKBP12.6 ou calstabin2), une protéine kinase AMPc-dépendante (PKA) et sa protéine d'ancrage mAKAP, les phosphatase 1 (PP1) et 2A (PP2A), une phosphodiesterase (PDE4) [1]. Cette région porte également des sites de fixation pour l'ATP qui active le canal. Enfin, le RyR2 porte deux sites de fixation pour le Ca^{2+} : l'un à haute affinité ouvre le canal et l'autre à plus faible affinité inactive le canal. Ces deux sites peuvent fixer du Mg^{2+} qui exerce une activité inhibitrice sur ce canal. Le RyR2 interagit avec d'autres protéines comme la junctine, la triadine, la sorcine, qui semblent réguler l'activité du RyR. RyR2 et DHPR sont très proches mais n'interagissent pas physiquement. Les RyR sont regroupés en *clusters*. L'activation des RyR dans un *cluster* s'effectue selon deux modes distincts : activation par le Ca^{2+} et/ou mécanisme allostérique. La libération de Ca^{2+} par un cluster de RyR représente un événement élémentaire de libération de Ca^{2+} également appelé « étincelle calcique » ou *Ca^{2+} sparks* [2].

Séquestration du Ca^{2+} dans le RS

Pendant la relaxation, le Ca^{2+} est recapté dans le RS par les pompes calciques SERCA. Il s'agit d'un transport actif à raison de 2 Ca^{2+} transportées par molécule d'ATP hydrolysée. Les SERCA (~ 100 kDa) sont formées par 10 hélices α transmembranaires. La région cytoplasmique comprend trois domaines bien séparés, le domaine catalytique se situant dans le domaine central et le site de fixation de l'ATP sur un autre domaine. Le cœur exprime l'isoforme SERCA2a. Son activité est diminuée par la fixation de la protéine associée, phospholamban (PLB) [3] et augmentée par la phosphorylation sur la Ser38 par la Ca^{2+} /calmoduline kinase II (CamKII). Enfin, il existe dans le RS plusieurs protéines qui sont des chélateurs de Ca^{2+} : calséquestrine, calréticuline, sarcaluménine.

Extrusion du Ca^{2+}

L'extrusion du Ca^{2+} en fin de systole et pendant la diastole peut également se faire par NCX ou par la Ca^{2+} -ATPase de la membrane plasmique. La stœchiométrie de NCX (3 Na^+ /1 Ca^{2+}) lui confère un caractère électrogène qui contribue activement aux variations de potentiel membranaire.

Base fonctionnelle

Le Ca^{2+} entrant lors du PA ouvre les RyR et libère du Ca^{2+} du RS (CICR) [4, 5]. L'ouverture d'un DHPR suffit pour déclencher un *spark* [6]. La sommation de milliers de *sparks*, associée à $I_{\text{Ca,L}}$, permet une augmentation massive et transitoire du Ca^{2+} cytosolique nécessaire au développement de la contraction. L'amplitude du transitoire Ca^{2+} varie avec l'amplitude de $I_{\text{Ca,L}}$ et la charge du RS [7]. Durant

le PA, $I_{Ca,L}$ s'active rapidement mais sa force électromotrice est alors faible ($E_m \approx E_{Ca} \approx +50$ mV). La repolarisation rapide permet l'augmentation de la force électromotrice et donc l'entrée de Ca^{2+} . Ainsi, plus la repolarisation est rapide, plus l'amplitude du courant, la libération du Ca^{2+} du RS et l'inactivation seront importantes [7].

La libération de Ca^{2+} du RS en fonction de la $[Ca^{2+}]$ cytosolique décrit une courbe en cloche. En effet, le RyR s'active pour des $[Ca^{2+}] < 100$ nM avec un maximum à $10 \mu M$. La probabilité d'ouverture (P_o) du canal devient très faible pour des concentrations de l'ordre de la mM, car le canal s'inactive [8].

Contraction du muscle cardiaque

Base structurale de la machinerie contractile

Sous un microscope optique, le cardiomyocyte apparaît strié. Cela résulte de l'alternance de bandes sombres (bande A, pour anisotropique) et claires (bande I, pour isotropique). La bande I est traversée en son milieu par une ligne sombre Z (*Zwischenscheibe*), ou strie Z. La bande A est elle aussi traversée par une zone claire, ou bande H (pour *Hensen*), marquée en son centre par une ligne sombre M (*Mittelmembran*). Le sarcomère est l'unité contractile comprise entre deux stries Z. Il mesure entre $\approx 1,8 \mu m$ au repos et $\approx 2,3 \mu m$ lors du remplissage cardiaque. Les sarcomères sont juxtaposés dans le cardiomyocyte pour former des myofibrilles entre lesquelles s'insèrent de nombreuses mitochondries, génératrices d'ATP nécessaire à la contraction.

La bande A est principalement composée de filaments épais de *myosine* ($\sim 1,5 \mu m$ de long). La bande I est formée par les filaments fins d'*actine* ($\sim 1 \mu m$ de long), qui s'étendent de la strie Z jusqu'à l'intérieur de la bande A. L'ensemble est maintenu par un troisième filament étroitement lié aux filaments fins et épais, le filament élastique de *titine* qui s'étend de la strie Z à la bande M. Il y aurait six molécules de titine par demi-filament épais.

La machinerie contractile ne se limite pas à ces trois protéines qui vont agréger de très nombreuses protéines régulatrices impliquées dans la génération et la régulation de la force. Nous ne verrons ici que les acteurs principaux.

Filament épais de myosine et protéines associées

Le filament épais est un assemblage bipolaire de ≈ 350 molécules de *myosine*, agrégées par leur partie C-terminale de façon antiparallèle dans chaque demi-filament. La myosine est formée de six sous-unités : deux sous-unités lourdes (*myosin heavy chain* [MHC]) et deux

paires de sous-unités légères (*myosin light chain* [MLC]), l'une dite essentielle (ELC ou MLC1) et l'autre régulatrice (RLC ou MLC2). La myosine est schématisée par une crosse de hockey dont la queue serait constituée de l'extrémité C-terminale des deux chaînes lourdes enroulées en hélice α , reliées par une charnière flexible (sous-fragment S2) à la tête globulaire (sous-fragment S1) (figure 1). La tête globulaire, formée de l'extrémité N-terminale des chaînes lourdes et des quatre chaînes légères, porte un site de fixation de l'ATP situé près de la zone ATPasique de la myosine. On trouve également un site spécifique de fixation de l'actine sur cette tête de myosine.

La MHC cardiaque (~ 220 kDa) est codée par deux gènes, α et β . L'expression des isoformes de MHC varie au cours du développement et dans diverses situations pathologiques. L'isoforme α est principalement exprimée dans les oreillettes et dans les ventricules des rongeurs après la naissance. L'isoforme β est prédominante dans les ventricules chez les gros mammifères et l'homme, et principalement fœtale chez les petits mammifères. Trois molécules de myosine peuvent être formées en combinant les différentes isoformes α et β . L'isoforme α a une activité ATPasique plus élevée que l'isoforme β . La vitesse de contraction du muscle sera donc proportionnelle à la quantité relative de chaque isoforme [9].

La myosine est régulée par les chaînes légères de myosine. La MLC-1 semble interagir avec l'actine et ainsi inhiber la formation des ponts [10]. La MLC-2 ventriculaire possède un site de phosphorylation par la *myosin light-chain kinase* (MLCK) calmoduline- Ca^{2+} -dépendante, alors que la forme atriale (ALC-2) en possède deux. Sa phosphorylation rapproche la tête de myosine de l'actine, augmentant la probabilité de formation des ponts. Le niveau de phosphorylation de la MLC-2 varie en fonction de la localisation des cellules et participe à l'inotropisme positif induit par une stimulation α et β -adrénergique [11]. Dans des conditions pathologiques, les différentes isoformes des chaînes lourdes et légères peuvent s'exprimer dans les différents territoires cardiaques pour donner des dizaines d'isoformes de myosine à l'origine d'altérations de la fonction contractile [12].

Différentes protéines associées aux filaments épais sont impliquées dans l'assemblage des filaments épais et la régulation de la contraction musculaire. Par exemple, la protéine C (~ 140 kDa) ou MyBP-C (*myosin-binding protein-C*) est liée à la myosine dans la zone C des filaments épais suivant des bandes transverses espacées de 43 nm. La MyBP-C a trois isoformes embryonnaires et trois isoformes adultes (muscles rapide, lent et cardiaque). Son extrémité C-terminale interagit fortement avec la myosine et contient aussi un site de fixation à la titine. Ces interactions participeraient à l'empaquetage des molécules de myosine au cours de la myofibrillogénèse et dans la régulation de la contraction en association avec la MLC-2 [13]. De base, elle inhiberait la contraction en maintenant la myosine éloignée de l'actine, inhibition qui est levée par des phosphorylations par la PKA et la CamK-II.

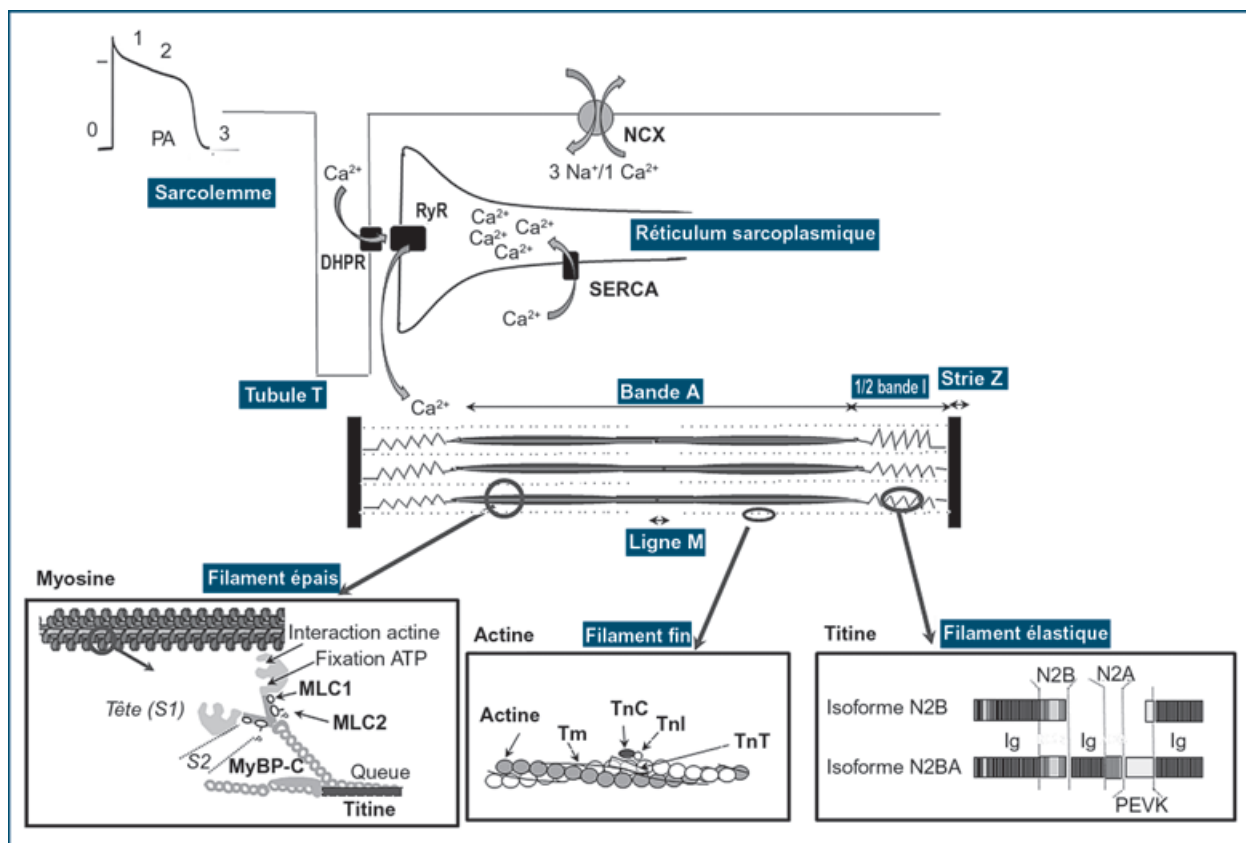


Figure 1 / Représentation schématique du CEC d'une cellule cardiaque. La partie supérieure du schéma montre la phase d'excitation du cardiomyocyte avec l'arrivée d'un PA qui se propage le long du sarcolemme et des tubules transverses (tubule T). Les numéros sur le PA correspondent aux différentes phases décrites dans le texte. Le PA va commencer la contraction en permettant à une faible quantité de Ca^{2+} de rentrer dans la cellule via les récepteurs aux dihydropyridines (DHPR). Ce Ca^{2+} entrant va déclencher la libération massive du Ca^{2+} contenu dans le réticulum sarcoplasmique par les récepteurs de la ryanodine (RyR), qui va inonder les sarcomères de la machinerie contractile et les mitochondries. La partie inférieure du schéma montre l'organisation des trois filaments : fin (actine), épais (myosine) et élastique (titine). Sous ce schéma général, une représentation plus précise de l'organisation des filaments épais et fins est montrée, ainsi que l'organisation structurale des deux isoformes de titine. La relaxation est rendue possible grâce au recaptage du Ca^{2+} dans le RS par sa pompe calcique de ce dernier (SERCA) et à son extrusion via l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX).

MLC : myosin light chain ; MyBPC : myosin-binding protein C ; Tm : tropomyosine ; Tn : troponine ; Ig : immunoglobuline.

Filament fin d'actine et protéines associées

Le filament d'actine s'étend de la strie Z au bord de la bande H. Encore représenté par deux chaînes hélicoïdales qui s'entrecroisent, il est constitué de monomères d'actine globulaire (actine G, 42 kDa) polymérisés en une forme filamentueuse (actine F) qui ont la faculté d'activer l'activité Mg^{2+} -ATPase de la myosine. Chaque molécule d'actine est stabilisée par un ion Ca^{2+} et une molécule d'ATP hydrolysée pour donner la forme polymérisée.

Dans la gouttière de l'actine F, la tropomyosine (Tm) s'étend sur sept monomères d'actine. Composée de deux sous-unités α et β -phosphorylables, Tm existe sous forme d'homo ou d'hétérodimère, selon l'espèce et le territoire cardiaque (oreillette ou ventricule) [14]. L'isoforme α prédomine chez les rongeurs et β chez les gros mammifères.

La Tm participe à la rigidité du filament fin et à la régulation de la contraction en bloquant l'interaction actine-myosine par encombrement stérique.

La troponine s'associe à la Tm tous les 40 nm pour former le complexe troponine-tropomyosine. La troponine est un complexe où la troponine I (TnI) fixe l'actine et inhibe la contraction, la troponine C (TnC) fixe le Ca^{2+} , et la troponine T (TnT) se lie à la Tm. La TnC possède trois sites de fixation pour le Ca^{2+} . La TnI cardiaque est codée par deux gènes, une forme fœtale (fTnI) remplacée par la cTnI après la naissance.

L'assemblage et la longueur de l'actine sont régulés de manière dynamique par deux protéines qui coiffent les extrémités du filament fin, la tropomoduline (40 kDa) et la protéine CapZ que l'on retrouve dans la strie Z associée à l' α -actinine.

Filament élastique de titine et protéines associées

La titine, ou connectine, est la plus grosse protéine connue (~ 3 MDa), commune à tous les muscles striés, qui s'étire dans le sarcomère de la strie Z à la bande M. Elle interagit étroitement d'un côté avec l' α -actinine et de l'autre avec la myosine et la MyBP-C. La section de titine dans la bande I est constituée de trois segments : un segment PEVK riche en résidus proline (P), glutamate (E), valine (V) et lysine (K), un segment formé de domaines de type immunoglobuline et un segment composé de séquences uniques N2A et/ou N2B. Ces segments ont des propriétés viscoélastiques spécifiques. Au repos, la titine est repliée sur elle-même. Avec l'étirement, les différents segments de la titine s'allongent de manière séquentielle et génèrent une force dite « passive » ou « diastolique ». La titine est responsable de la rigidité cellulaire et tissulaire dans la gamme de travail physiologique, le reste étant dû au collagène.

La titine participe à la myofibrillogénèse, limite le degré d'extension des cellules lors de la diastole, maintient le centrage des filaments durant la contraction et participe au retour à la longueur de repos de la cellule après la contraction (*restoring force*) [15]. La titine se comporte comme un détecteur de longueur de la cellule cardiaque, élément charnière entre la phase diastolique et la phase systolique de la révolution cardiaque [16].

La titine est codée par un seul gène très conservé entre les espèces mais générant de nombreuses isoformes par épissage alternatif en fonction du muscle étudié, du développement et de la situation physiopathologique. Dans le cœur, il y a une petite isoforme rigide qui exprime l'élément N2B (~ 3 MDa) et une large isoforme souple appelée N2BA (contient les éléments N2B et N2A, 3,2-3,4 MDa). Les gros mammifères co-expriment les deux isoformes alors que les petits mammifères (rat, souris, lapin) expriment principalement l'isoforme N2B [17]. Les propriétés viscoélastiques de la titine sont finement régulées par la fixation de Ca^{2+} , les phosphorylations par différentes kinases et des mécanismes d'oxydoréduction [18]. La titine contient aussi un domaine kinase proche de la bande-M [19] et interagit avec de nombreux partenaires impliqués dans le turnover des protéines (calpaïne 3, MURF pour la protéine muscle à motif en doigt de zinc de type RING), dans la régulation des canaux potassiques (TCap/téléthionine, minK [*minimal potassium channel subunit*]), dans le positionnement du RS (sANK-1 [*small ankyrin 1*] et obscurine), dans la compartimentalisation des enzymes métaboliques (DRAL/FLH-2 [*down-regulated in rhabdomyosarcoma LIM protein/four and a half LIM domains protein 2*]) et dans la détection et le contrôle génique de l'étirement (*muscle LIM protein, cardiac ankyrin repeat protein* [CARP] et *ankyrin repeat domain protein 2* [Ankrd2]) [15].

Base fonctionnelle de la contraction

Le mécanisme moléculaire de la contraction est depuis Huxley (1957) expliqué par la théorie des filaments glissants. En fixant le Ca^{2+} , le TnC fait pivoter le complexe

troponine-tropomyosine, libérant le site de fixation de la myosine sur les filaments d'actine. Le glissement des filaments résulte de l'interaction entre les têtes de myosine et l'actine dans la zone de recouvrement des filaments fins et épais. Cette interaction active l'ATPase de la myosine et l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP est rapidement convertie en énergie mécanique permettant le pivotement de la tête de myosine capable de tracter les filaments fins. Les ponts actomyosines oscillent entre deux états en fonction de la fixation de l'ATP, de son hydrolyse et de la libération de phosphate inorganique (Pi). Les ponts faibles ne produisent pas de force et oscillent rapidement entre les états attaché et détaché. Avec la libération de Pi, les ponts passent à un état fort, responsable de la force produite, et caractérisés par une fréquence d'oscillation lente entre les états attaché et détaché (l'état attaché prédomine). La fixation d'une nouvelle molécule d'ATP à la myosine la dissocie de l'actine pour redémarrer un nouveau cycle.

La force musculaire est donc directement proportionnelle au nombre de ponts actomyosines formés et à la force développée par un pont. Ces paramètres sont influencés par les isoformes des différentes protéines contractiles et régulatrices, les modifications post-traductionnelles qui influencent la production de force et/ou les cinétiques de contraction et relaxation [12]. On estime qu'à chaque battement cardiaque seulement 25 % des ponts actomyosines génèrent une force. Il existe donc une réserve importante de ponts pouvant être utilisée ou recrutée en fonction des besoins.

Régulation du CEC

La force d'éjection du sang est modulée soit de manière « externe » via le système neurovégétatif et hormonal, soit de manière « autonome » en fonction des changements de volume au cours du remplissage des ventricules. Le CEC est modulé par de nombreux facteurs physiologiques qui conduisent dans la majorité des cas à des modifications post-traductionnelles de cibles majeures de type phosphorylation, oxydation, nitrosylation, S-glutathionylation, etc. À noter que les cardiomyocytes n'ont pas un comportement homogène en fonction de leur localisation dans le cœur. Cette hétérogénéité se retrouve au niveau électrophysiologique et contractile. Par exemple, par rapport aux cellules du sous-épicaire (couche externe), les cellules du sous-endocarde (couche interne) ont un PA plus long, sont plus rigides et développent plus de force en raison de différences intrinsèques à la machinerie contractile [11, 20]. Ces différences seraient dues à des différences de contribution ou de sollicitation durant les phases de remplissage et de contraction ventriculaire [21].

Régulation par la longueur de la cellule : loi de Frank-Starling

Sous la pression de remplissage, la paroi des ventricules se déforme, étirant les cellules. Cette déformation (stress), transmise aux myofibrilles, modifie leurs propriétés contractiles. Les forces de contraction des ventricules et