

UE13 Cardiologie
Pr Jean-Jacques Mercadier
Le 19/04/2017 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeur : Rolande MIEHE
Ronéoficheur : Maxime FRADET

Cours 21 : Rôle des systèmes neuro-hormonaux dans la régulation de la circulation. Remodelages cardiaques et progression vers l'insuffisance cardiaque.

I) Rôle des systèmes neuro-hormonaux dans la régulation de la circulation

1) Régulation de la Fréquence Cardiaque

- Système sympathique
- Système parasympathique

2) Régulation du Volume d'Ejection Systolique

a) régulation de la Contractilité

- Système sympathique

b) régulation de la Postcharge

- Système sympathique
- Système parasympathique

c) régulation de la Précharge

- Système rénine/ angiotensine/ aldostérone
- Système arginine/ vasopressine
- Peptides natriurétiques

II) Remodelages cardiaques et progression vers l'insuffisance cardiaque

1) Différents types de remodelage du ventricule gauche

2) Comparaison entre les hypertrophies

- Insuffisance cardiaque diastolique
- Insuffisance cardiaque systolique

3) Traitements

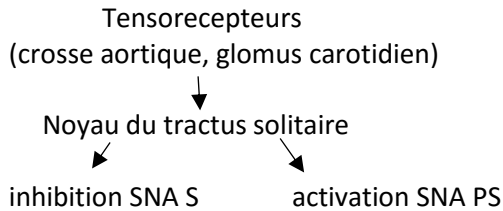
Ce cours contient beaucoup de rappels de cardio. Les notions abordées seront mis en perspective dans le dernier ED de cardio, l'ED n°7.

- Système parasympathique (SNA PS)

Acétylcholine → récepteurs muscariniques (uniquement au niveau des nœuds) → diminue la ddl
Chronotrope négatif (↘ FC, au niveau du nœud sinusal)

Rôle de « filtre » (ralenti la conduction, au niveau du nœud auriculo ventriculaire)

En cas d'augmentation de la PA



Les barorécepteurs sont très sensibles aux étirements, on peut les activer en dilatant les sphincters, en appuyant sur les yeux ou lors de douleurs extrêmement forte qu'on appelle douleurs syncopales.

2) Régulation du Volume d'Ejection Systolique

Pour modifier le VES, on peut agir sur la contractilité, la postcharge et la précharge.

→ régulation de la Contractilité

- Système sympathique

Nad → myocytes cardiaques

Inotrope positif (↗ contractilité)

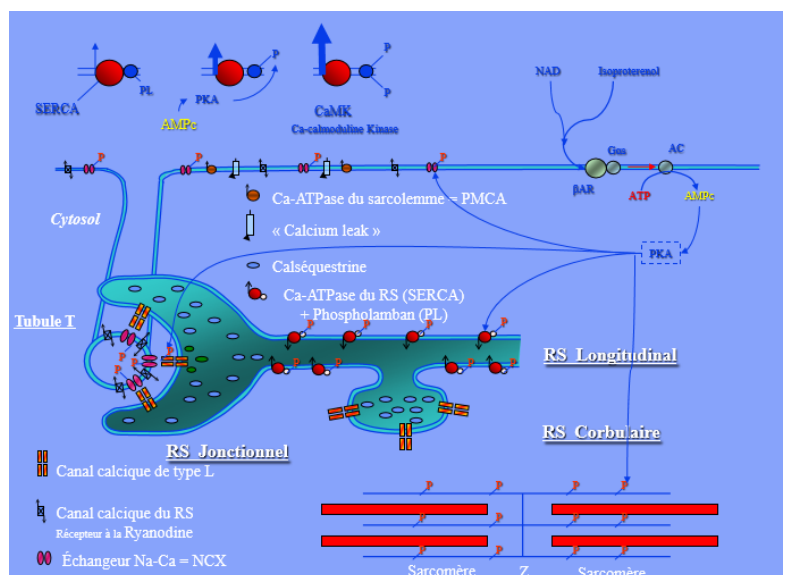
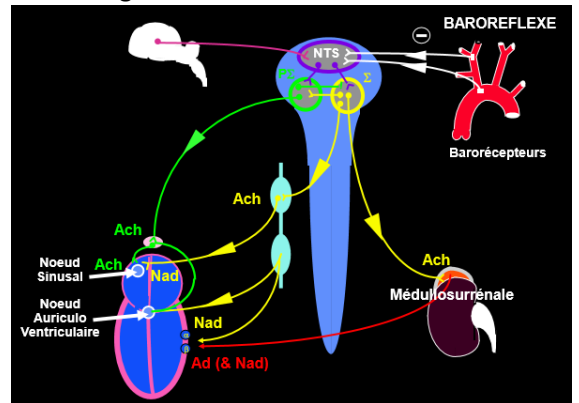
$\beta 1 \rightarrow G\alpha s \rightarrow$ Adénylate Cyclase \rightarrow AMPc \rightarrow PKA \rightarrow phosphorylation des protéines cibles :

- canaux calciques de type L (60% ouverts au repos)
 - récepteurs à la ryanodine
 - phospholamban se détache de SERCA, qui repompe plus vite
 - troponine I → troponine C relâche plus vite le Ca²⁺
- effet inotrope +
effet lusitrope + (↗ relaxation)

↗ Contractilité → ↗ VES → ↗ PA
(quand on fait de l'exercice, notre PA augmente)

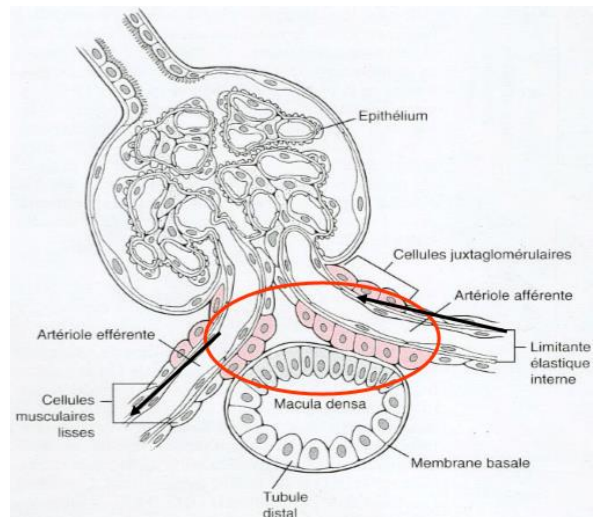
En cas de diminution de la PA

levé de l'inhibition du SNA S
freinage du SNA PS



L'appareil juxtaglomérulaire constitué d'une artériole afférente, d'une artériole efférente et du Tube Contourné Distal.

Des tenseurs dans la paroi des artérioles sont sensibles à la pression et permettent de maintenir la pression dans le glomérule, et donc la filtration des urines, grâce à un « double robinet » avant et après le glomérule. Par exemple, si la pression dans le glomérule diminue trop, l'artériole efférente va se resserrer afin d'augmenter la pression glomérulaire.



Certaines cellules musculaires lisses des vaisseaux subissent une différenciation en cellules sécrétrices de rénine, activées par les tenseurs.

Au niveau du TCD on a les cellules de la macula densa, qui sont sensibles à la concentration en Na⁺ de l'urine.

La stimulation sympathique augmente encore d'avantage la sécrétion de rénine.

Le foie produit l'angiotensinogène, inactif. La rénine induit la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I (inactive également), qui va devenir de l'angiotensine II active dans les poumons grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'angiotensine II - induit la vasoconstriction des vaisseaux en se fixant sur le récepteur AT1 (min)++
 - induit la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale (h)
 - a un effet inotrope positif sur le cœur par les récepteurs AT1, mais induit également le mauvais remodelage cardiaque (*voir partie II*)

L'**aldostérone** va ensuite induire la réabsorption de Na⁺ au niveau du TCD, permettant une augmentation de la volémie.

- Système arginine/ vasopressine

Sécrétion hypothalamo-hypophysaire, par la post-hypophyse.

Permet la vasoconstriction des artérioles et la réabsorption d'eau libre (sans sodium) au niveau du tube collecteur.

Anecdote du prof : Un petit mammifère vivant dans le désert a un tube collecteur tellement grand et performant, que son pipi ressemble à une petite crotte.

- Peptides natriurétiques

C'est la fonction endocrine du cœur. Lorsque la volémie augmente, l'oreillette va se distendre et sécréter l'adrénomédulline, l'Atrial Natriuretic Peptide et le Brain Natriuretic Peptide (*brain, car il a été découvert d'abord dans le cerveau mais chez une personne saine, il n'est produit que par les oreillettes*). L'adrénomédulline fait à peu près la même chose que les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques -inhibent le système arginine/ vasopressine
 -diminue presque toutes les actions du système rénine/ angiotensine/ aldostérone
 -augmente la relaxation des cellules musculaires lisses →vasodilatation

En se fixant sur leur récepteur guanylate cyclase, qui produit de la GMPc et augmente l'activité de SERCA

-augmente le débit de filtration glomérulaire

Cela permet d'augmenter la diurèse et la natriurèse.

Tachycardie paroxystique (maladie de Bouveret), chez le sujet jeune. Cette tachycardie entraine l'activation du système des peptides natriurétiques. Après une crise, calmée en stimulant les barorécepteurs, les sujets vont souvent aux toilettes.

Intérêt dans l'insuffisance cardiaque :

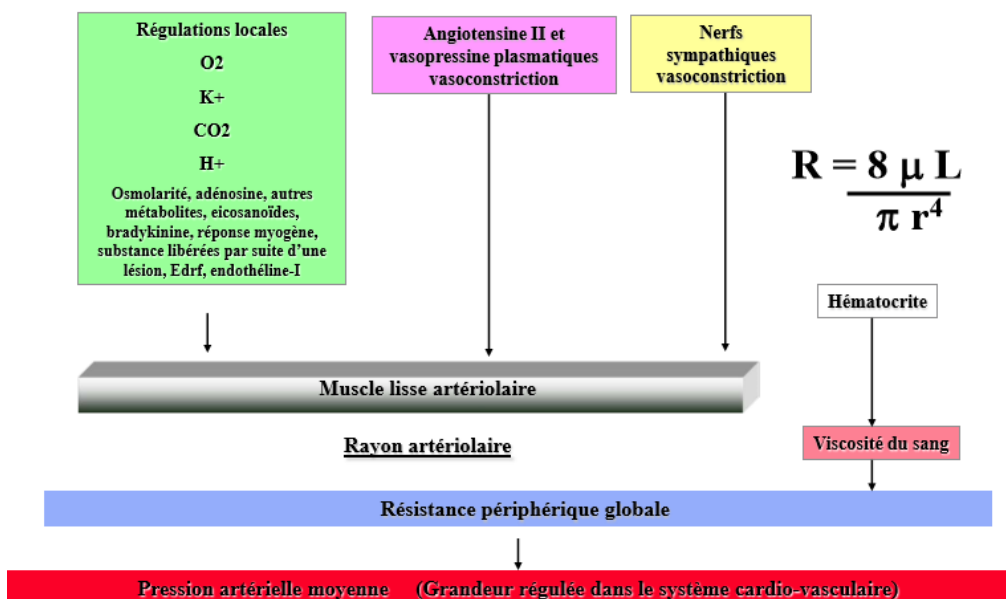
Lors du remodelage ventriculaire, on a une production de peptides natriurétiques. Plus le ventricule est dilaté, plus il en produit. On va donc doser le BNP (plus sensible que l'ANP) pour faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque, puis le suivi de l'effet thérapeutique et l'évolution.

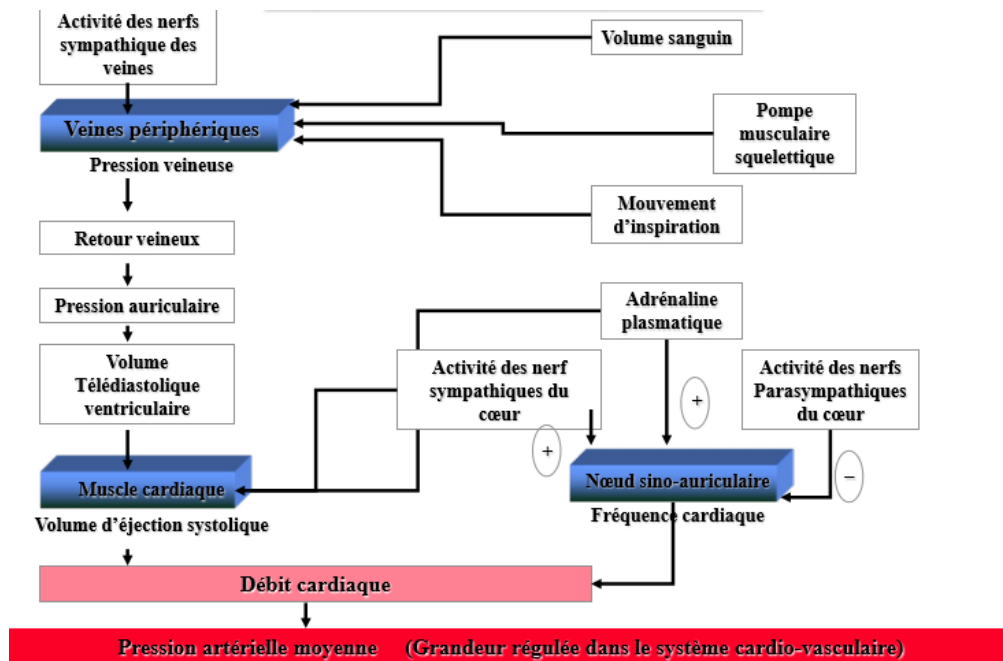
Un nouveau médicament du traitement de l'insuffisance cardiaque (l'ENTRESTO) une endopeptidase neutre, qui inhibe l'enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques et un antagoniste d'AT1. Très utile car cumule les effets positifs de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, avec un effet empêchant la dégradation des peptides natriurétiques. Donc il y a plus de diurèse, de natriurèse et de vasodilatation. Bénéfique ++ dans insuffisance cardiaque systolique.

- inhibiteur de l'enzyme de conversion (RAMIPRIL)
- antagoniste récepteur AT1 (ZARTAN)

RESUME : -aldostérone : réabsorption rénale de Na+ et d'eau
 -arginine/ vasopressine : réabsorption rénale d'eau libre
 -peptides natriurétiques (ANP et BNP) : élimination rénale de Na+ et d'eau

Intégration de la fonction cardiovasculaire
Régulation de la PA systémique





II) Remodelages cardiaques et progression vers l'insuffisance cardiaque

1) Différents types de remodelages du ventricule gauche

On observe des remodelages cardiaques physiologiques (adaptatif) et pathologiques (maladaptatif = délétère).

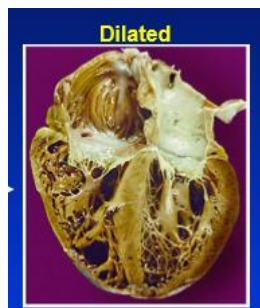


Le remodelage PHYSIOLOGIQUE s'observe surtout chez les grands sportifs.

Il y a différents niveaux d'adaptation à l'effort. Lors du « fight and flight », c'est le système nerveux autonome qui entre en jeu. Lors d'un effort plus long, la médullosurrénale entre en jeu. Et enfin, pour les sportifs, qui font du sport très régulièrement, il y a un remodelage.

On l'observe également chez les femmes enceintes, dont le cœur augmente de 10 à 15%. Ainsi que chez les acromégales (tumeur de l'hypophyse sécrète hormone de croissance ++), qui ont une hypertrophie cardiaque sans dysfonctionnements à un stade précoce.

Le remodelage physiologique REGRESSE, à l'arrêt de l'activité physique ou de la grossesse, car il n'y a pas de changement de phénotype du myocarde ni de fibrose interstitielle.



Il y a deux types de remodelage PATHOLOGIQUE, l'hypertrophie concentrique et par dilatation. Chacune pouvant avoir une origine intrinsèque (mutation) ou extrinsèque. Il induit une arythmie avec risque de mort subite et conduit à l'insuffisance cardiaque.



	Origine EXTRINSEQUE	Origine INTRINSEQUE
Hypertrophie CONCENTRIQUE	Due à une surcharge de pression HTA, rétrécissement aortique	Mutation sarcomère (β MHC et MBPC ++, <i>MLC, actine, Troponine T et I, αTM, ...</i>)
	Causes mixtes : IDM, ischémie, hibernation, dysfonction endothéliale	Cette répartition très tranchée n'est plus très vrai aujourd'hui, et on peut avoir une dilatation avec mutation du sarcomère. L'hypertrophie devient mutation spécifique.
Hypertrophie par DILATATION	Due à une surcharge de volume/débit Insuffisance aortique et mitrale, shunt artériovoineux (ex : fistule pour les dialyses, cardiopathies congénitales...) <u>Physiologique</u>	Mutation du cytosquelette (dystrophine, <i>desmine, lamine A, C, MLP, ...</i>) Ex : myopathie de Duchenne (mutation de la dystrophine). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prolonge leur espérance de vie.

On retrouve pour tous les types d'hypertrophies pathologiques divers degrés de fibrose interstitielle.

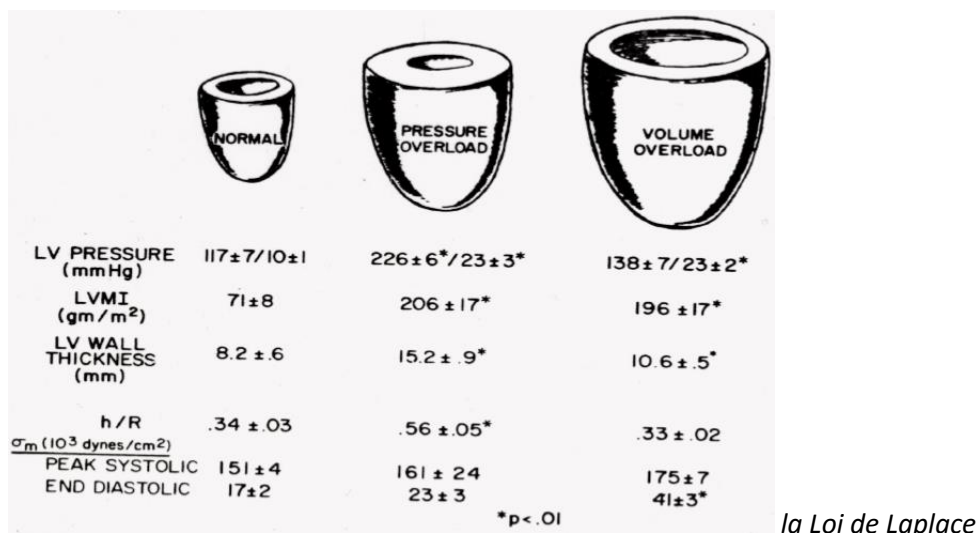
-Loi de Laplace : $\sigma = P \times r / h \times k \rightarrow$ quand la pression augmente (HTA...), le cœur augmente son épaisseur pour compenser = hypertrophie concentrique

-Lors d'une insuffisance aortique et mitrale, le cœur doit envoyer 70 mL à chaque éjection, mais comme il lui en revient toujours une partie, il se dilate pour pouvoir éjecter un plus grand volume.

-Shunt artériovoineux = trou entre l'artère et la veine entraînant un fort débit qui passe de l'artère directement dans la veine. Le cœur doit donc débiter le débit nécessaire à la vascularisation de toutes les cellules de l'organisme et le débit du shunt

-Lors d'un petit infarctus, on a une petite hypertrophie compensatrice.

Lors d'un gros infarctus, le cœur va se dilater et donc aboutir à une insuffisance cardiaque.



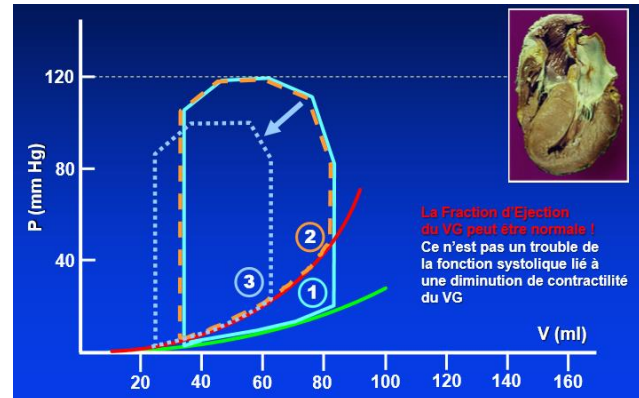
L'aldostérone a un récepteur intracellulaire AT1, qui est un facteur de transcription du collagène I. Elle induit donc une fibrose cardiaque et vasculaire et un remodelage délétère. D'où le traitement par ZARTAN des insuffisants cardiaques.

2) Comparaison entre les hypertrophies

- Insuffisance cardiaque diastolique

Fonction systolique et Pression Artérielle normale.
Remodelage délétère non lié à la mise en jeu des système neuro-hormonaux, mais plutôt à l'augmentation chronique de post charge et à toute sorte de facteurs (diabète, oxydations, ...) On parle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Un ventricule concentrique, par rapport à un ventricule normal, obtient la même pression pour un volume nettement inférieur. C'est également le cas pour un ventricule fibrosé et un ventricule mixte fibrosé et concentrique. Lié à l'augmentation de l'épaisseur ou de la rigidité du myocarde.



Sur le schéma : 1= sujet normal

2= ventricule avec compliance diminuée

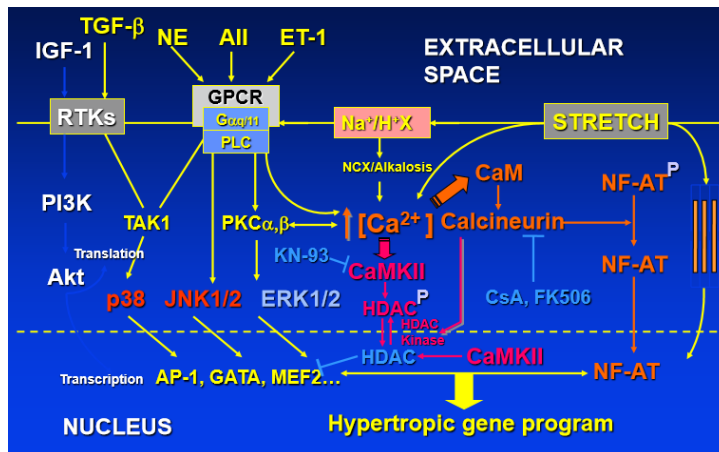
3= ventricule après administration des traitements

(Les valeurs sur le schéma sont aberrantes)

Traitements -des diurétiques (mais favorisent insuffisance rénale)

-des vasodilatateurs de type NO = dérivés nitrés, (préférés par les anesthésistes).

Plus vasodilatateurs, qu'artériodilatateurs et comme la majorité du sang se trouve dans les veines, tout l'excès de liquide reste dans compartiment veineux.



Les voies de signalisation intracellulaire aboutissant au remodelage :

-délétère -récepteur α_2 à la noradrénaline (NE sur le schéma) sur le myocarde

-récepteur AT1 à l'angiotensine II (AII)

-endothéline 1(ET-1) active des RCPG, couplés à la Phospholipase C → augmentation chronique du Calcium intracellulaire → activation voie calcineurine/ NF-AT

Activation voie de la CaMKinase

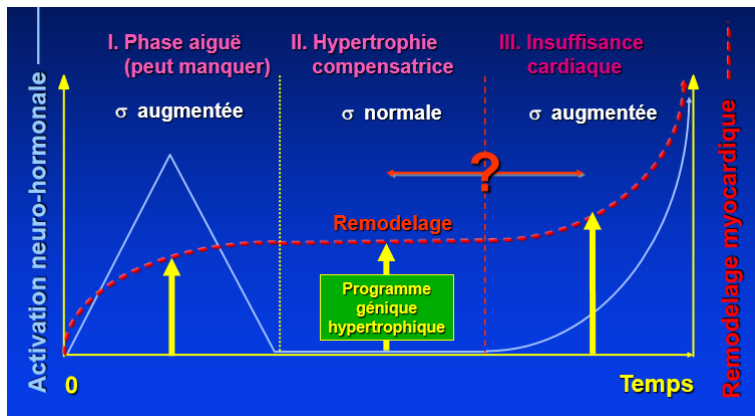
-étirement des myocytes (stretch)

L'activation de ces diverses cascades induit la production de BNP

En bloquant ces voies avec des traitements, on évite l'évolution vers l'insuffisance cardiaque

-bénéfique (en blanc = IGF-1 → RTKs → P13K → Akt)

- Insuffisance cardiaque systolique



I- Après un gros infarctus, la PA chute, on a donc une stimulation des systèmes neuro-hormonaux au maximum.

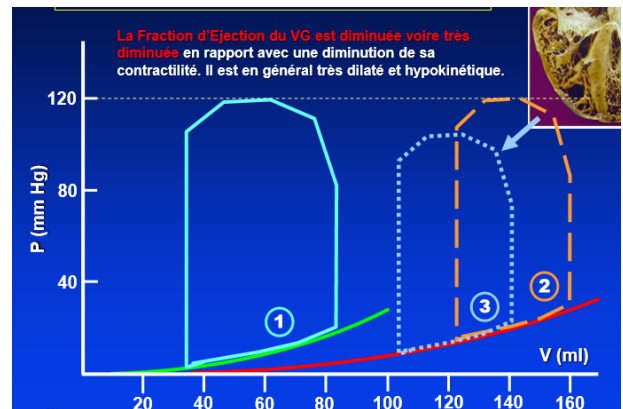
II- Avec le temps, le patient développe une petite hypertrophie compensatrice et va aller bien. Mais il y a une fibrose et un remodelage délétère même du myocarde non nécrosé

III- Le cœur va se fatiguer et ne pourra de nouveau plus maintenir une PA suffisante, donc on a une réactivation des systèmes neuro-hormonaux (SNA S, rénine/ angio)

Même traitement -diurétiques (permet de diminuer la précharge et de sortir de l'œdème du poumon)
-vasodilatateurs (diminue la postcharge)

La fraction d'éjection est abaissée car le cœur est fatigué. Donc on a une baisse du débit et de la PA, induisant une activation des systèmes neuro-hormonaux. La noradrénaline va stimuler un cœur qui n'arrive déjà pas à faire son travail. On va également avoir une vasoconstriction périphérique, donc une augmentation de la postcharge.

« Est-ce qu'il faut fouetter un cheval qui n'en peut déjà plus ? »
C'est pourquoi on développe des traitements pour empêcher le remodelage délétère.



3) Conséquences thérapeutiques

→ diurétiques
→ vasodilatateurs } → améliore les conditions de charge du VG

→ inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes AT1
→ β -bloqueurs, pour bloquer le système Sympathique
→ bloqueur du récepteur minéralcorticoïde } → empêche le remodelage délétère

+ ENTRESTO (voir partie I)

+ activité physique, car il y a une balance entre les voies délétères et les voies bénéfiques. L'activité physique stimule les voies bénéfiques.

Dédicaces

-à Maya, pour la piscine entre 00h et 2h du mat' 😊

-à Maud, ma mini partenaire de rock. Heureusement que tu étais là pour dégrifer mes ronéos 😊

-à Alice, qui va nous revenir toute bronzée ^^

-à Toto, vive les ronéos pleines de bière au lieu de travailler !

-à John, parce que quand même je te respecte trop d'aller en cour !

-à ma souk de l'ambiance !! Mes doublantes Inés et Alice (encore toi !) et surtout la meilleure des COBIZUTS, j'espère que tu liras ces mots l'an prochain ma Angel !!!!!!!!!!!!!

-à tout Laennec, parce que je vous aime ^^

-à Maxou, mon ronéoficheur qui a été très patient en attendant que je lui envoie ma ronéo dimanche à 13h -_-'

-au Med'sing et au rock, parce qu'on est des winners et que ce DGT c'était de la folie !!!!!

-à mes costagiaires, Robin et Alexis (merci de jouer les cobayes ^^) et Ines, promis un jour on l'entendra ton galop 😊