

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

Cellules musculaires lisses et régulation du tonus vasculaire

Boris MANOURY

26 septembre 2024

UEL 343

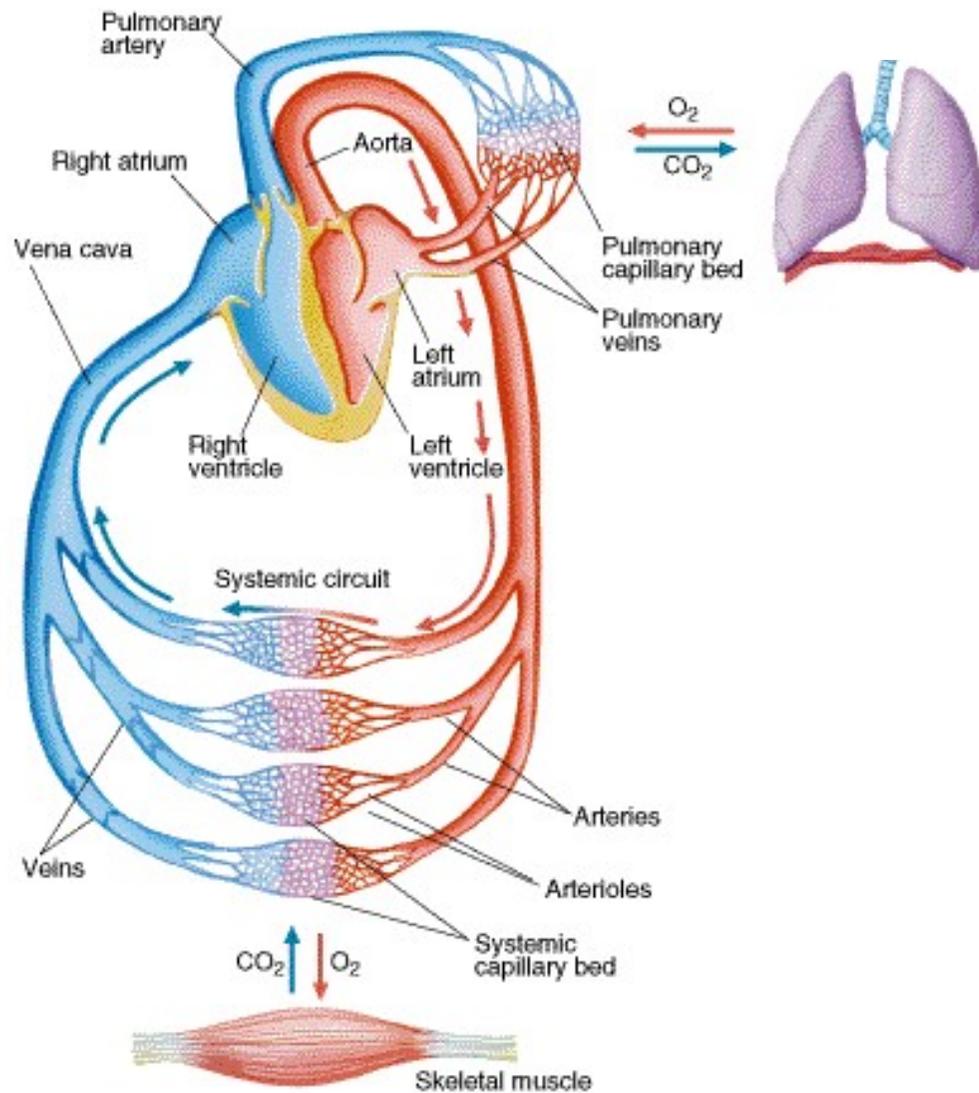


« Resistance is the first step to change »

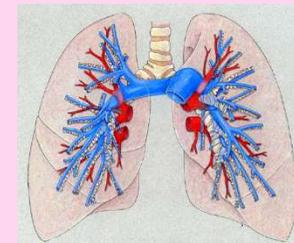
L. Hay

**I. Cellules musculaires
lisses vasculaires (CMLV) :
un type cellulaire de la paroi
vasculaire**

La perfusion des organes est permise par la pression artérielle (ΔP_A)

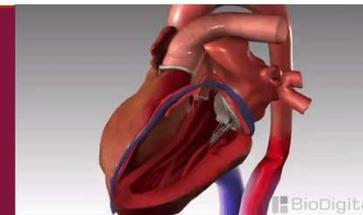


CIRCULATION PULMONAIRE



basse pression
(10-25 mmHg dans l'artère pulmonaire, AP)

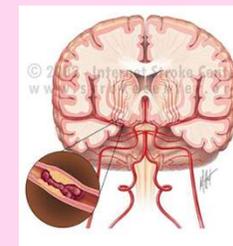
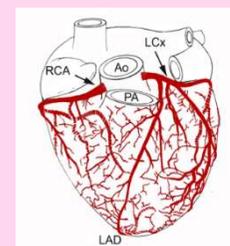
circulation pulmonaire



POMPE CARDIAQUE

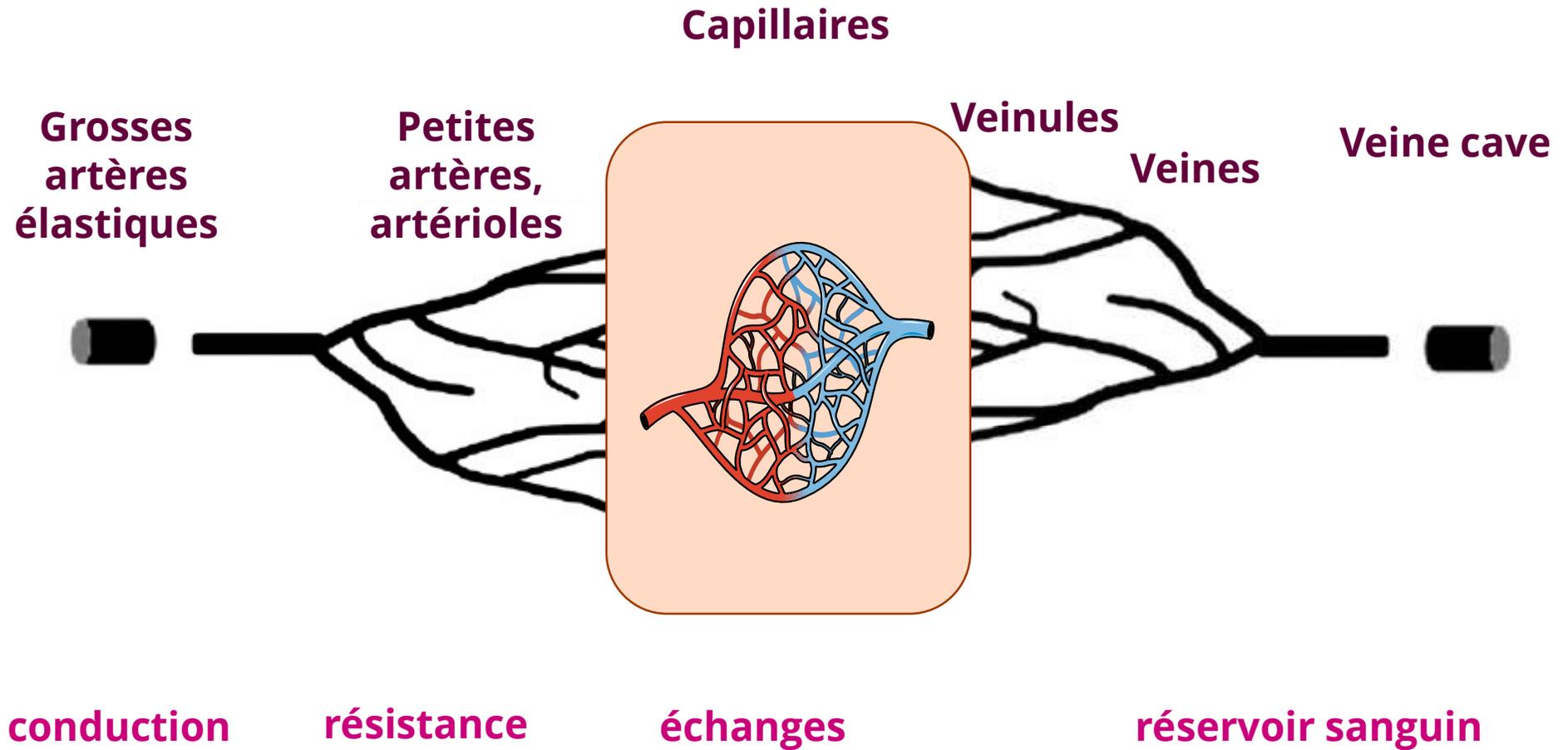
CIRCULATION SYSTEMIQUE

pression élevée
(70-120 mmHg dans aorte)

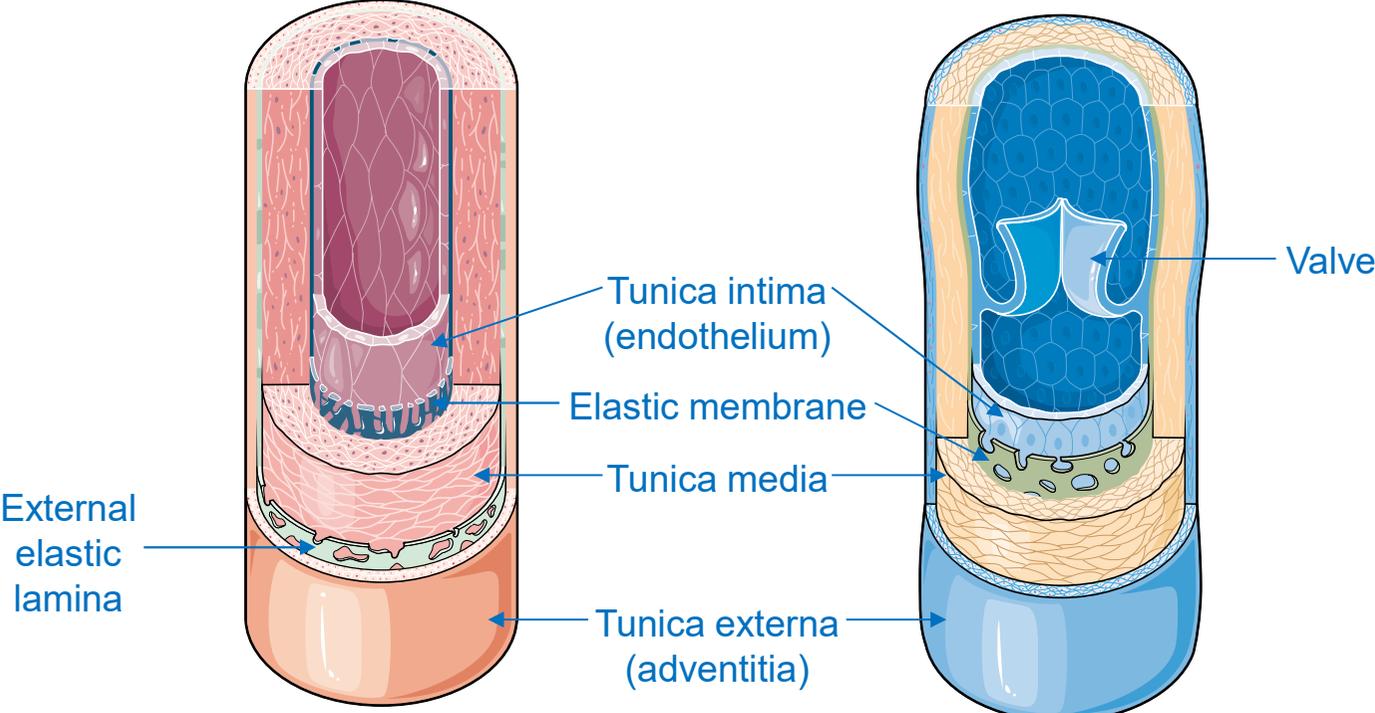


circulations coronaire, cérébrales, mésentériques

Arbre vasculaire :

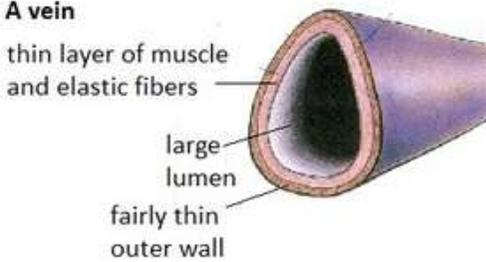
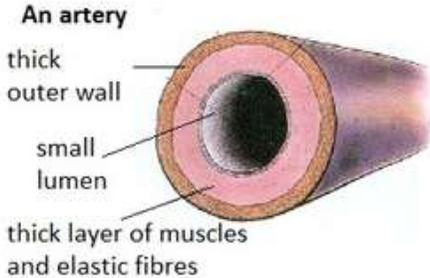


Structures générale des vaisseaux

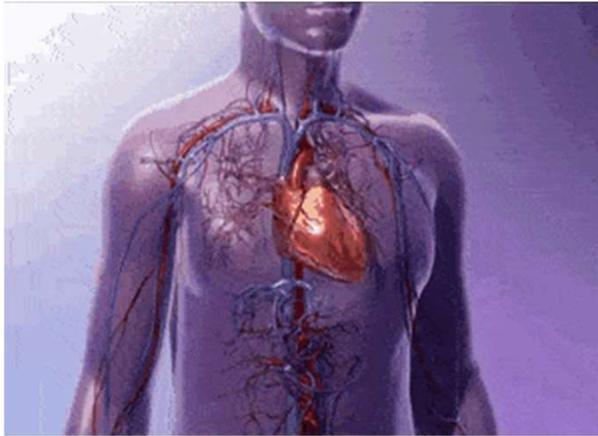


Artère

Veine



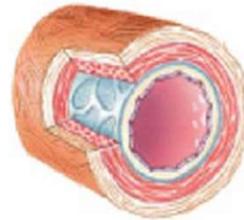
Arbre vasculaire :



Grosses artères élastiques

Petites artères, artérioles

Capillaires



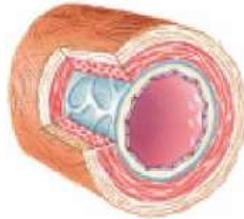
Diamètre :
25 mm => 1 mm

Diamètre :
500 μ m => 5 μ m

Diamètre :
< 5 μ m

Vaisseaux de différents calibres pour différentes fonctions

artères de conductance
(\varnothing : 25 à 1 mm)



artères de résistance = artérioles
(\varnothing : 500 à 5 μm)



capillaires
(\varnothing : $\sim 5 \mu\text{m}$)

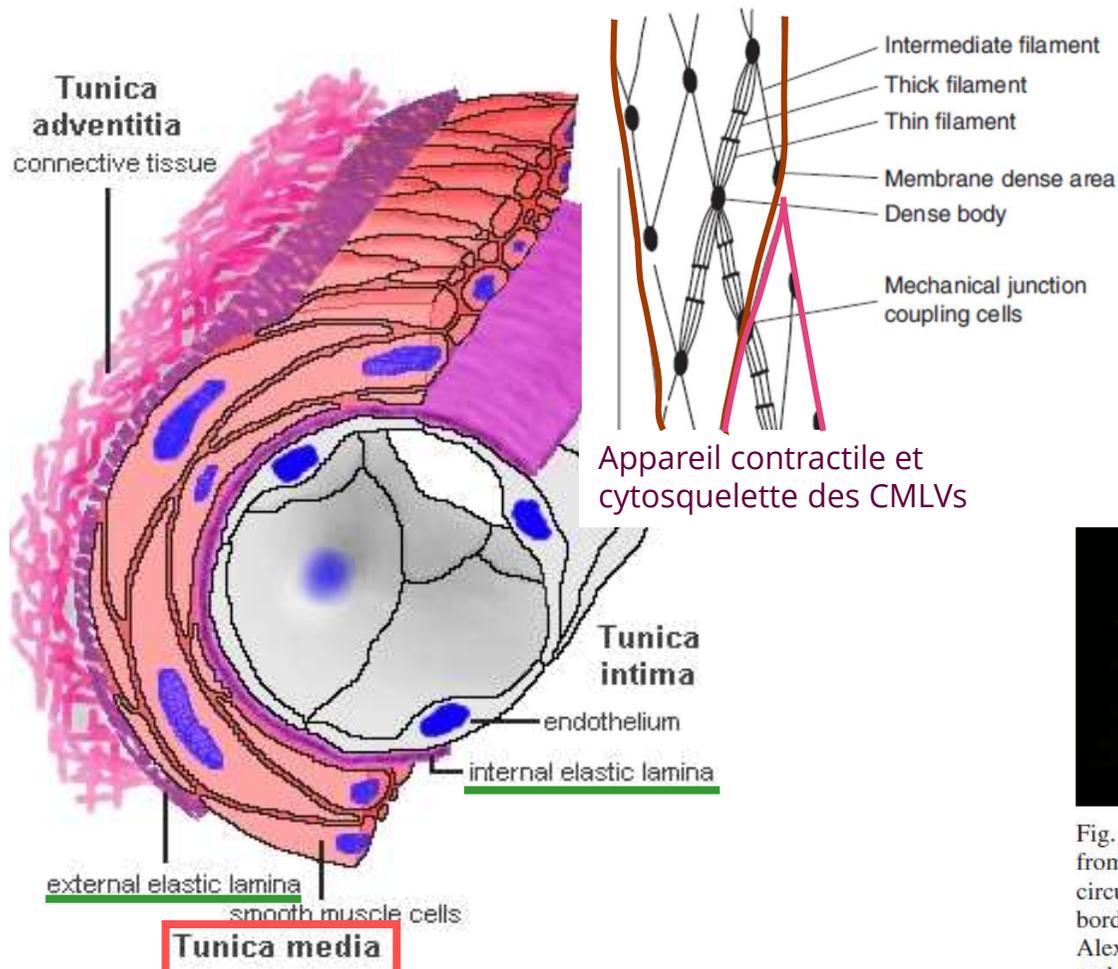


Particularités de la paroi	Fonction
<ul style="list-style-type: none"> - <u>intima</u> : endothélium + couche conjonctive - <u>média</u> épaisse riche en fibres élastiques puis en fibres musculaires (artères élastiques puis musculaires) 	<ul style="list-style-type: none"> - transporter sang loin du coeur - réservoir de pression : amortissement de l'onde pulsée
<ul style="list-style-type: none"> - <u>intima</u> : endothélium - <u>média</u> fine riche en fibres musculaires 	<ul style="list-style-type: none"> - contrôle du débit sanguin dans tissus : vasomotricité
<ul style="list-style-type: none"> - <u>intima</u> seulement 	<ul style="list-style-type: none"> - contrôle du débit local - échanges capillaires entre sang et tissu

Le réseau vasculaire (périphérique) d'un coup d'œil!

	Artères élastiques (e.g. aorte)	Artères musculaires	Artérioles	Capillaires	Veinules	Veines	Veines caves
diamètre (calibre)	2,5 cm	4 mm	30 µm	8 µm	20 µm	5 mm	30 mm
épaisseur de la paroi	1-2 mm	1 mm	20 µm	2 µm	2 µm	0,5 mm	1,5 mm
cellules musculaires lisses	+	++	+++	∅	+/-	+	+
particularités structurales	tissus fibreux fibres élastiques +++ +++ vasa vasorum innervation sympathique			+	lame basale	tissus fibreux et élastique vasa vasorum valves (anti-reflux)	
surface de section totale (cm ²)	2,5	20	40	2500	250	80	8
vitesse du flux (cm/s)	40	10 à 40	0,1	< 0,1	0,3	0,3 à 5	5 à 20
pression							
fonction	conduction; amortissement de l'onde pulsée		vasomotricité: distribution, résistance		échange		réservoir sanguin (75 % du volume)

Cellules musculaires lisses (CML) au sein d'une l'artère



Appareil contractile et cytosquelette des CMLVs

Coupe transversale d'une artère

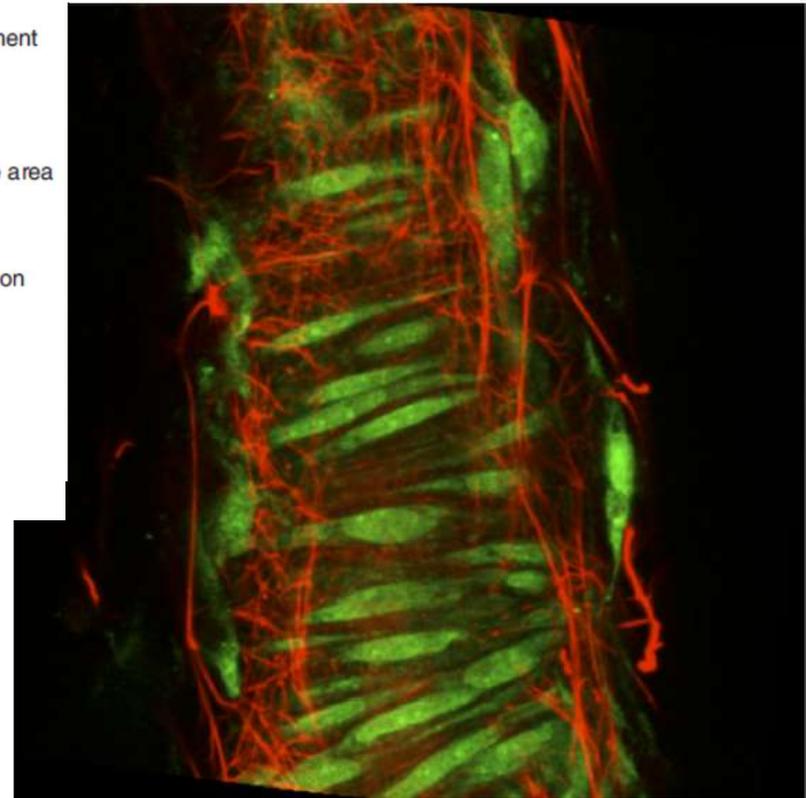


Fig. 2. Confocal image of a longitudinal section of a first-order (1A) arteriole from the cremaster muscle. Smooth muscle cells (SMCs) are organized circumferentially in the vessel wall. The fine fibers visible on the lateral borders are part of the adventitia. The pressurized arteriole was incubated with Alexa fluor 633 hydrazide (red) to visualize the extracellular matrix (ECM) and Yo-Pro (propidium iodide, green) to visualize SMCs. [Courtesy of S. R. Ella, P. S. Clifford, G. A. Meininger, and M. A. Hill.]

Cellules musculaires lisses (CML) au sein d'une l'artère

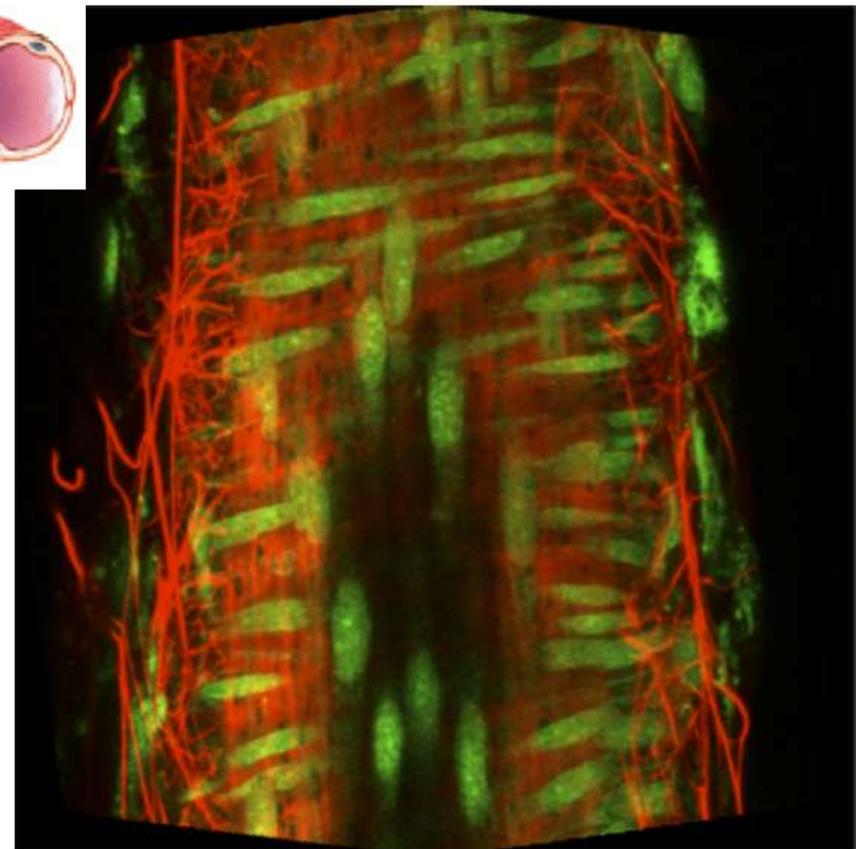
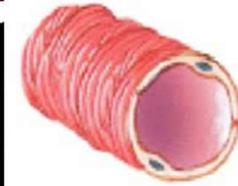
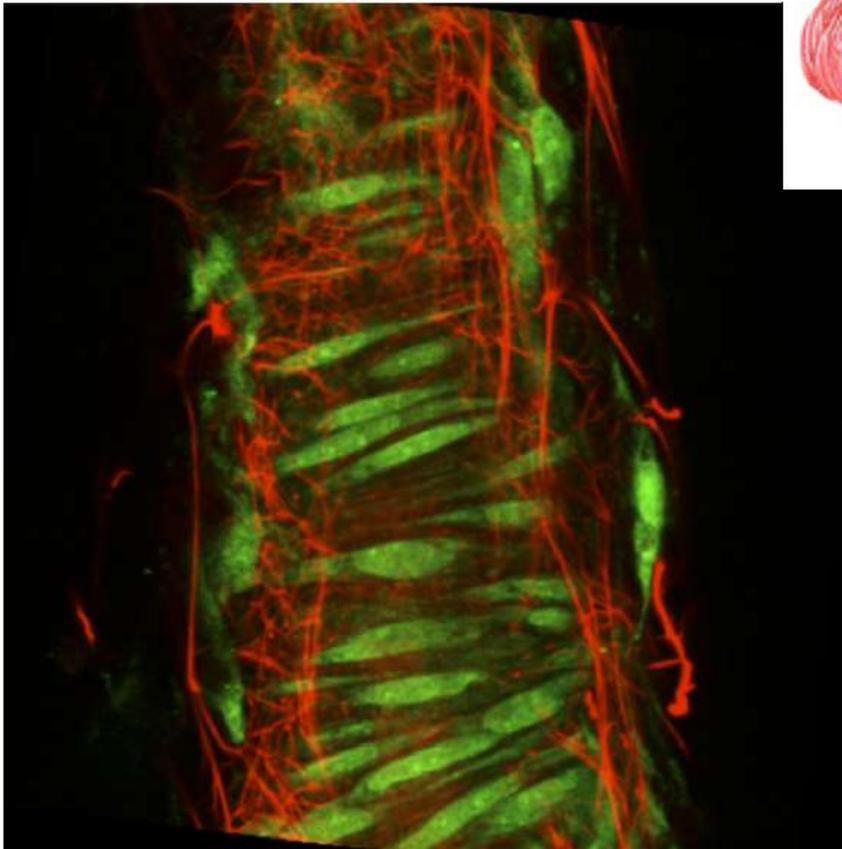
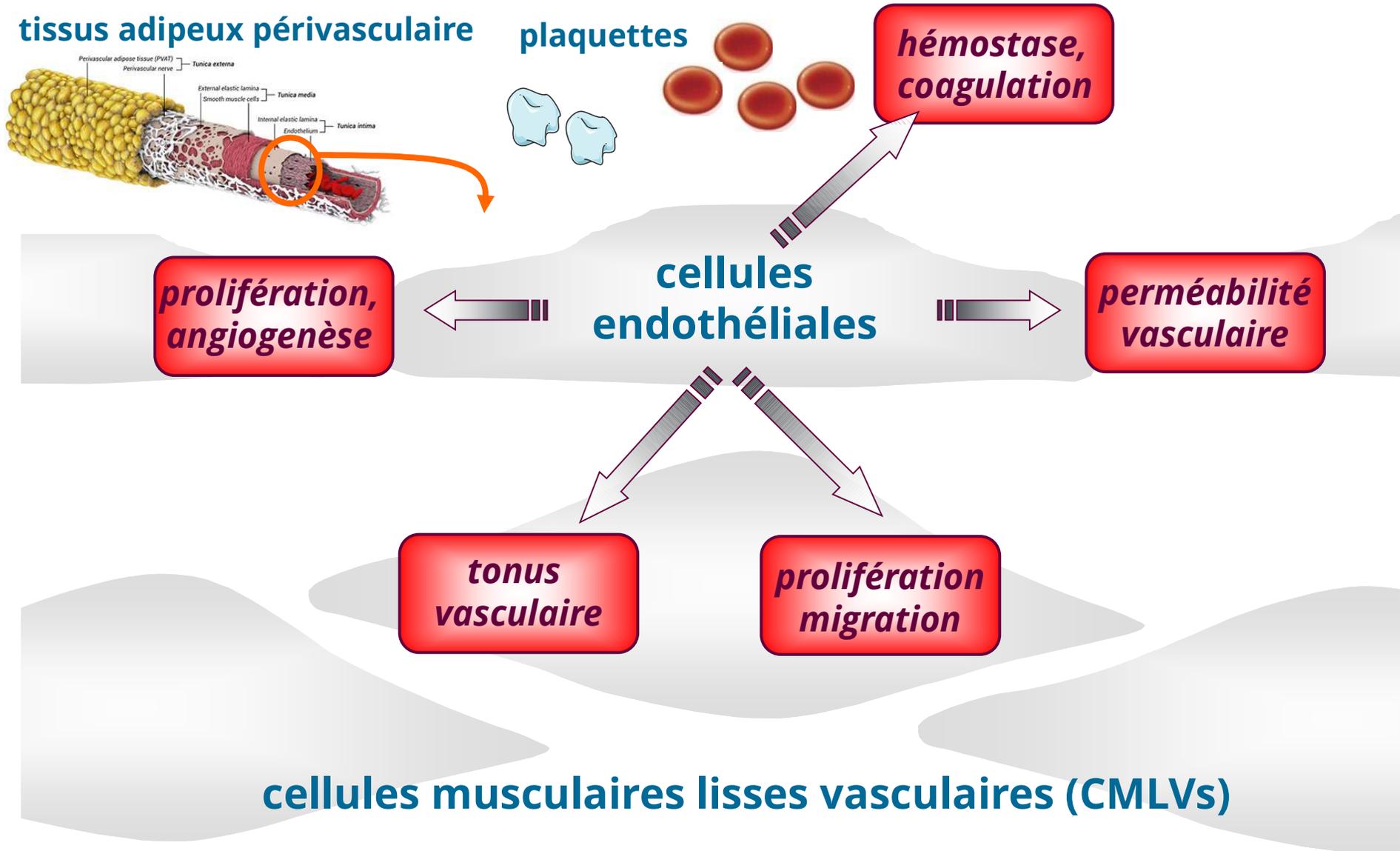


Fig. 2. Confocal image of a longitudinal section of a first-order (1A) arteriole from the cremaster muscle. Smooth muscle cells (SMCs) are organized circumferentially in the vessel wall. The fine fibers visible on the lateral borders are part of the adventitia. The pressurized arteriole was incubated with Alexa fluor 633 hydrazide (red) to visualize the extracellular matrix (ECM) and Yo-Pro (propidium iodide, green) to visualize SMCs. [Courtesy of S. R. Ella, P. S. Clifford, G. A. Meininger, and M. A. Hill.]

Fig. 3. Confocal image of a longitudinal section of a 1A arteriole from the cremaster muscle. The longitudinal orientation of endothelial cells (ECs) in the vessel wall is in contrast to the circumferential orientation of SMCs. The fine fibers visible on the lateral borders are part of the adventitia. The pressurized arteriole was incubated with Alexa fluor 633 hydrazide (red) to visualize the ECM and Yo-Pro (propidium iodide, green) to visualize ECs and SMCs. [Courtesy of S. R. Ella, P. S. Clifford, G. A. Meininger, and M. A. Hill.]

Fonctions des cellules vasculaires



II. Contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire

Tonus vasculaire

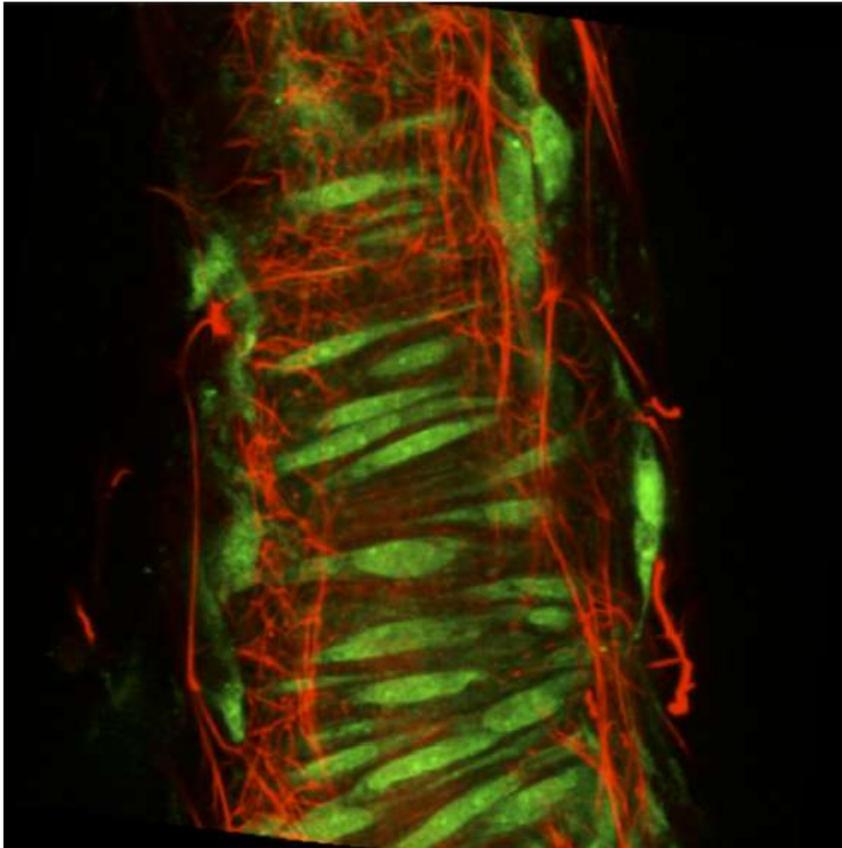
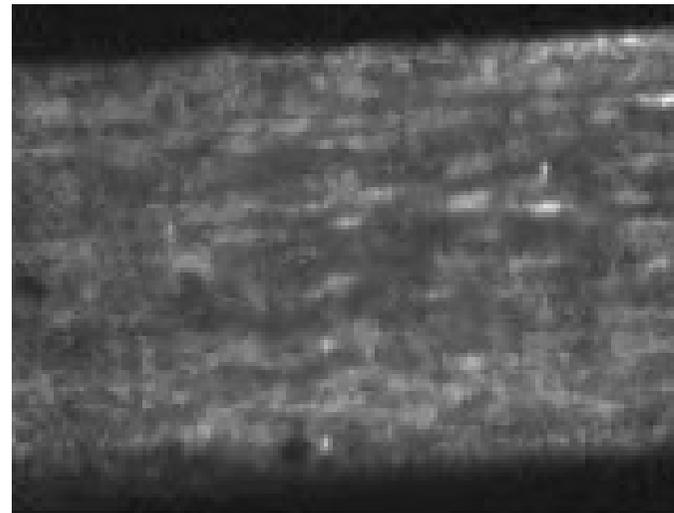


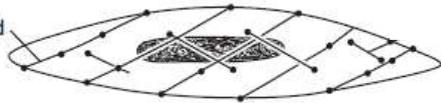
Fig. 2. Confocal image of a longitudinal section of a first-order (1A) arteriole from the cremaster muscle. Smooth muscle cells (SMCs) are organized circumferentially in the vessel wall. The fine fibers visible on the lateral borders are part of the adventitia. The pressurized arteriole was incubated with Alexa fluor 633 hydrazide (red) to visualize the extracellular matrix (ECM) and Yo-Pro (propidium iodide, green) to visualize SMCs. [Courtesy of S. R. Ella, P. S. Clifford, G. A. Meininger, and M. A. Hill.]



Intracellular Ca^{2+} oscillations associated with vasoconstriction/vasomotion evoked by phenylephrine in mesenteric artery myocytes. Mesenteric artery was stimulated by 10 μ M phenylephrine.

Organisation de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse

Contractile fibers containing actin and myosin



← Cellule musculaire lisse « relâchée »

Contraction

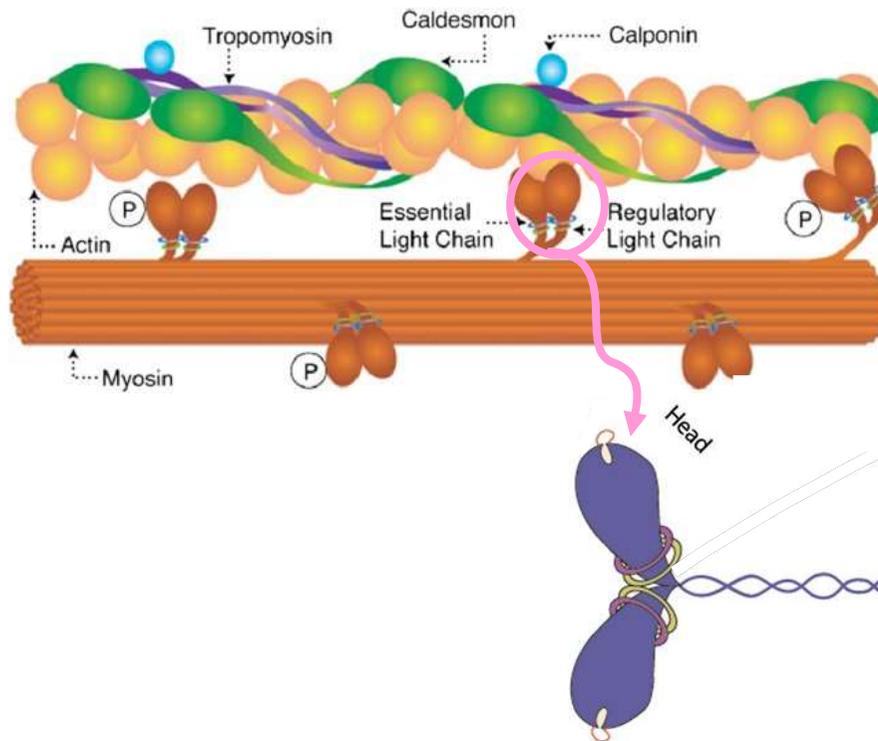
Densely staining plasma membrane attachment sites



← Cellule musculaire lisse « contractée »



CML fraîchement isolées d'artères mésentériques de rat (*B Manoury*)



Filament fin : **actine (α -SM actin)**

+ tropomyosine, caldesmonine, calponine

(PAS DE TROPONINE dans la CML)

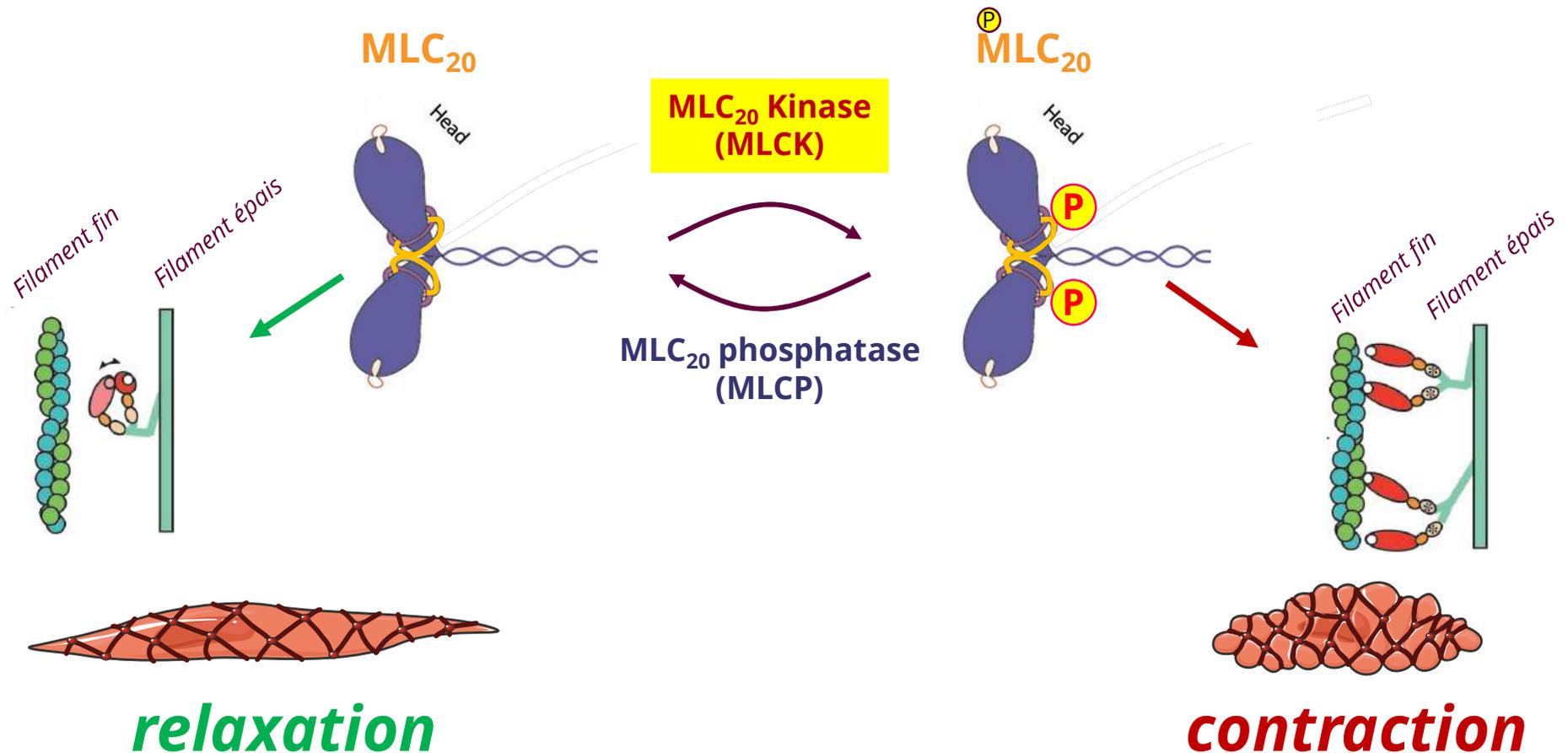
Filament épais : **dimères de myosine** (*smooth muscle myosin II*)

+ sous-unités régulatrices :

Regulatory/Myosin Light Chain (RLC ou MLC) 20kDa

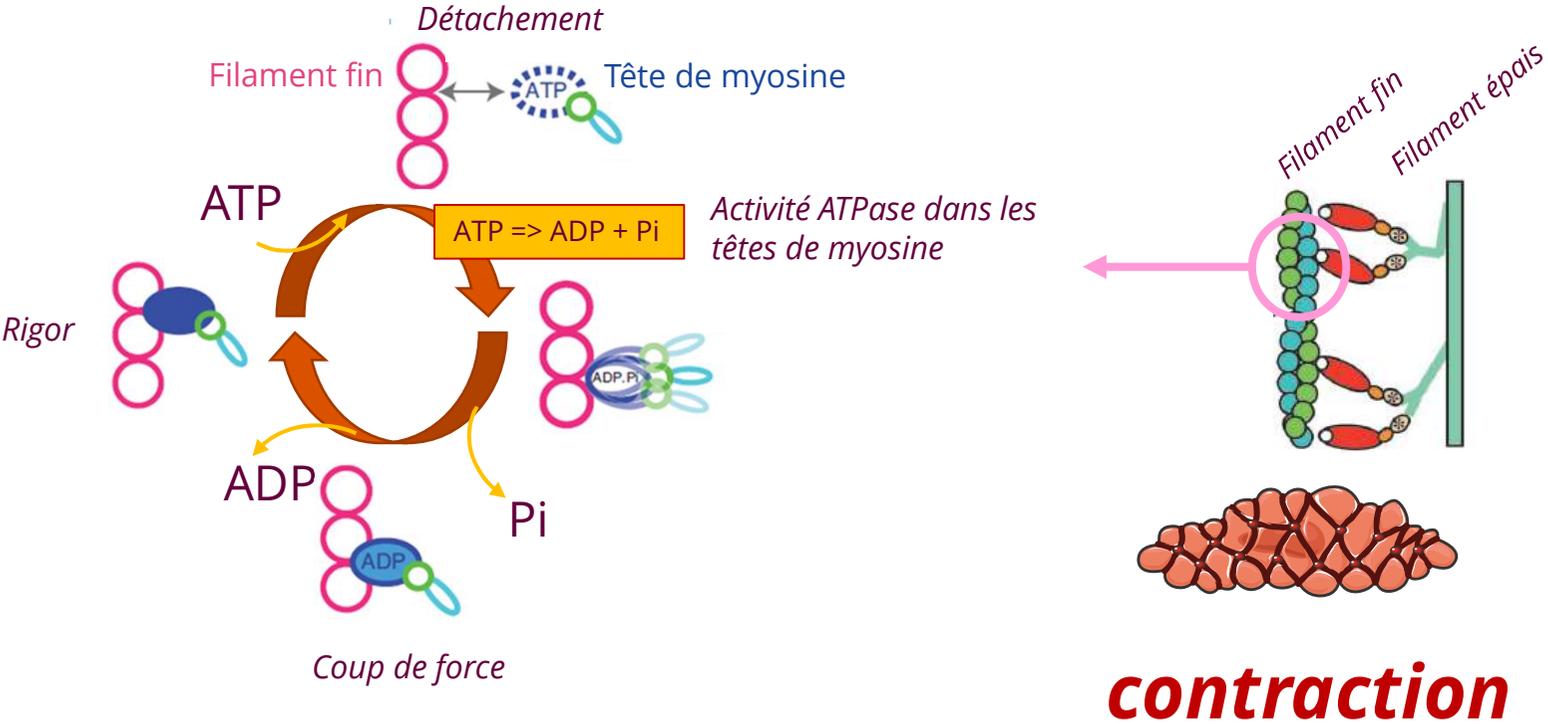
Un rôle clé de la MLC₂₀ pour la contractilité de la cellule musculaire lisse

Phosphorylation de la MLC₂₀ sur un résidu « sérine » en position 19 (ser-19)



- **MLCK** : kinase de la chaîne légère de myosine MLC₂₀
- **MLCP** : phosphatase de la chaîne légère de myosine MLC₂₀

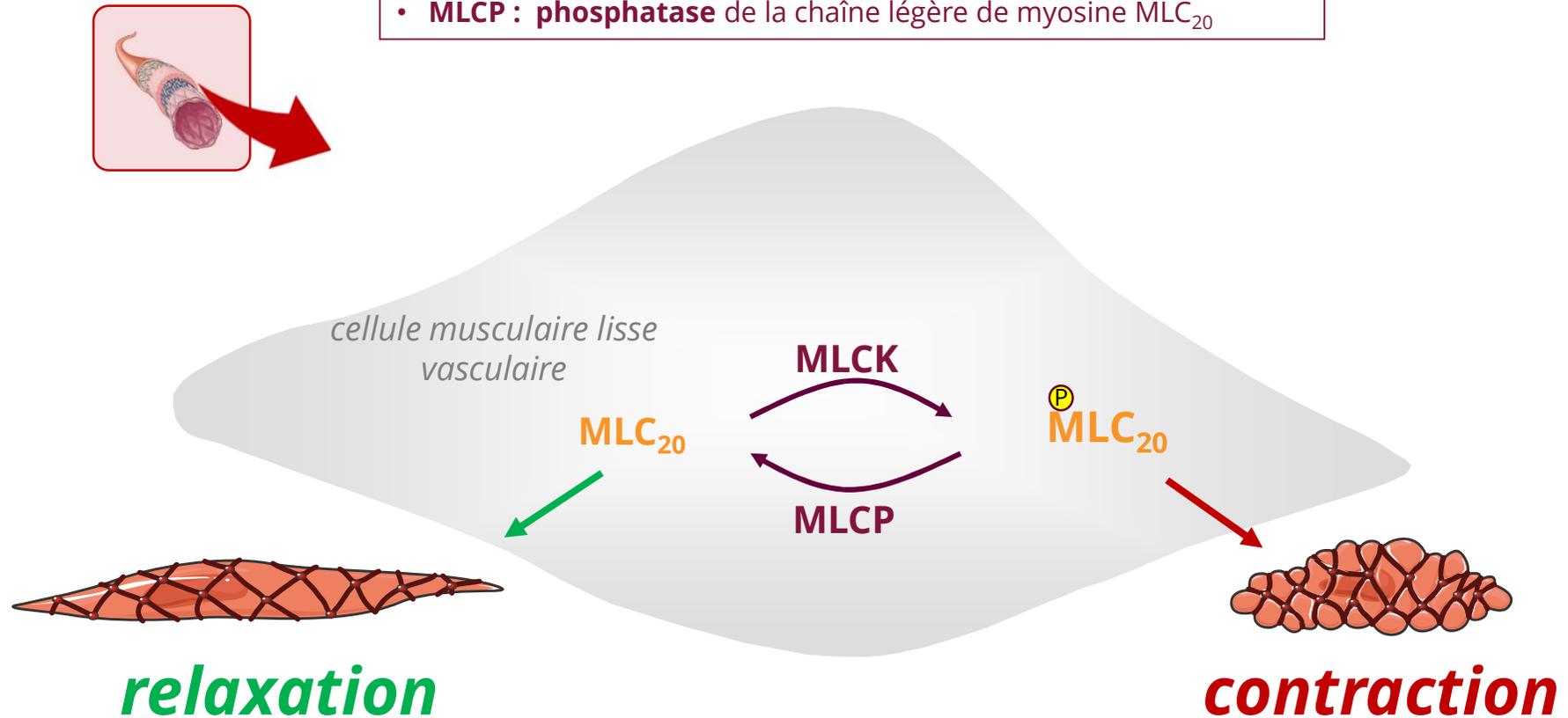
Cycles des ponts actine -myosine



Sweeney and Hammers 2018 Cold Spring Harb Perspect Biol,;

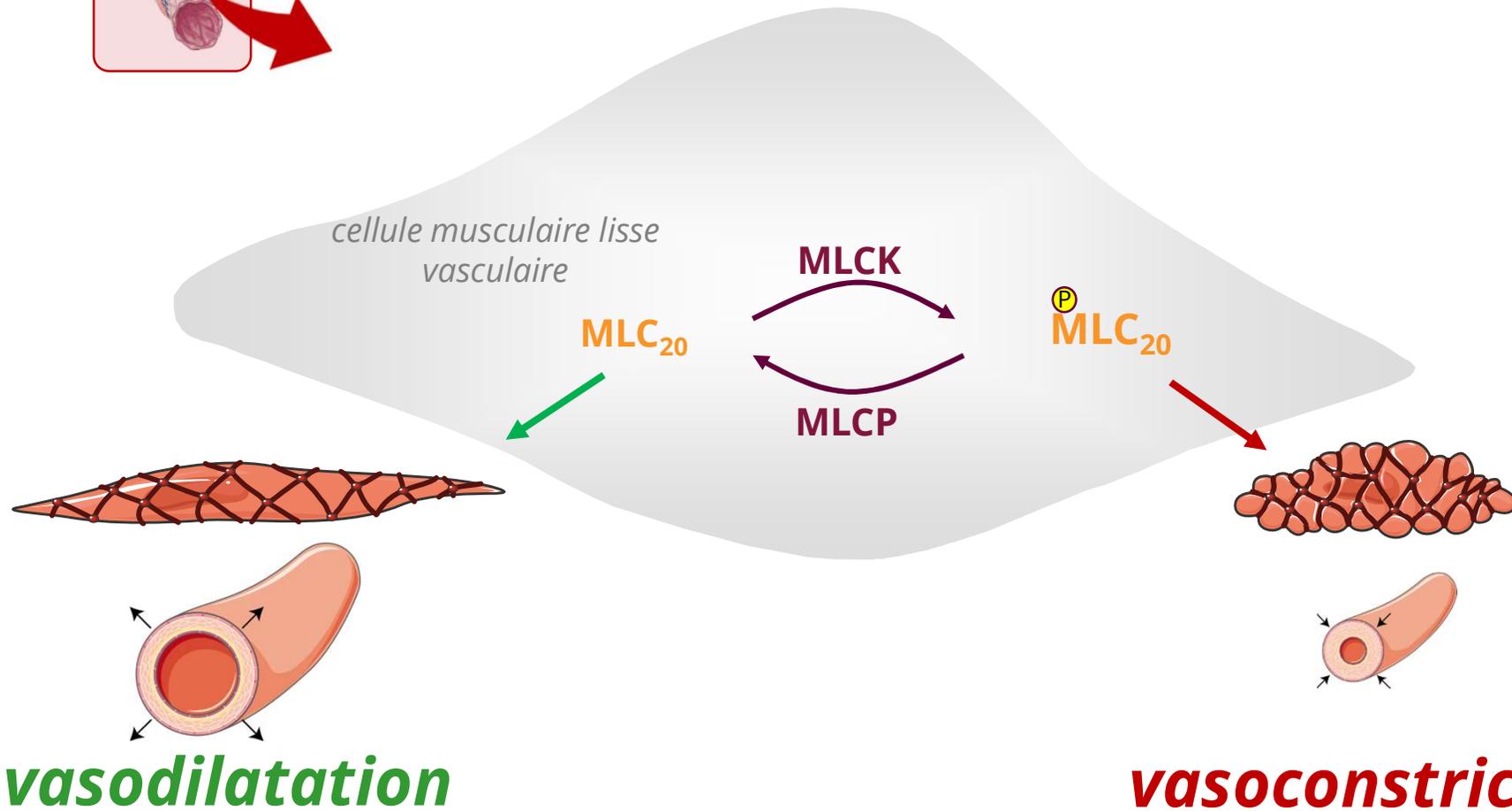
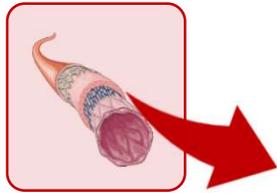
Role des MLCK et MLCP

- **MLCK** : **kinase** de la chaîne légère de myosine MLC_{20}
- **MLCP** : **phosphatase** de la chaîne légère de myosine MLC_{20}



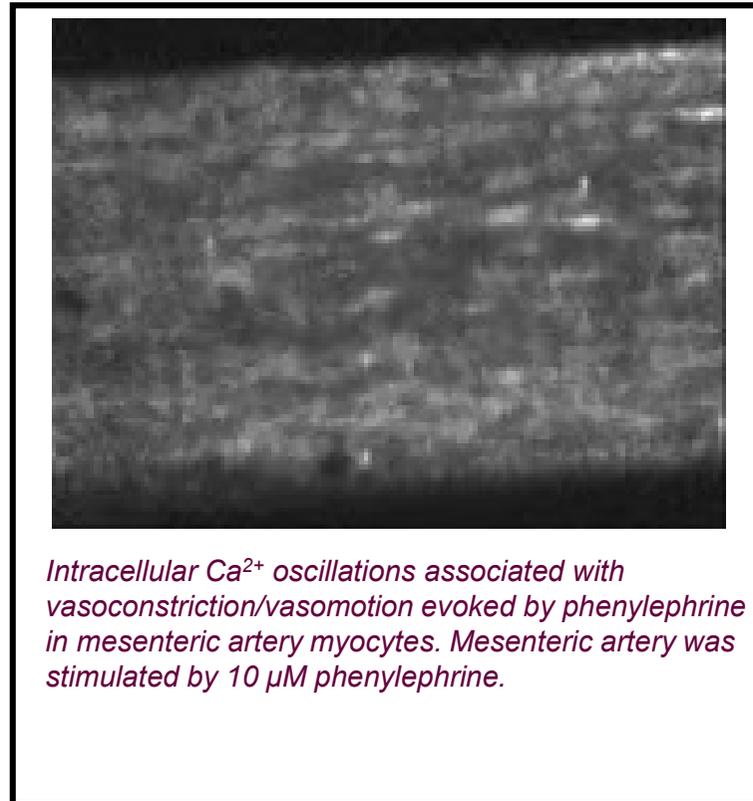
Role des MLCK et MLCP

- **MLCK** : **kinase** de la chaîne légère de myosine MLC_{20}
- **MLCP** : **phosphatase** de la chaîne légère de myosine MLC_{20}



Ca²⁺ et vasoconstriction

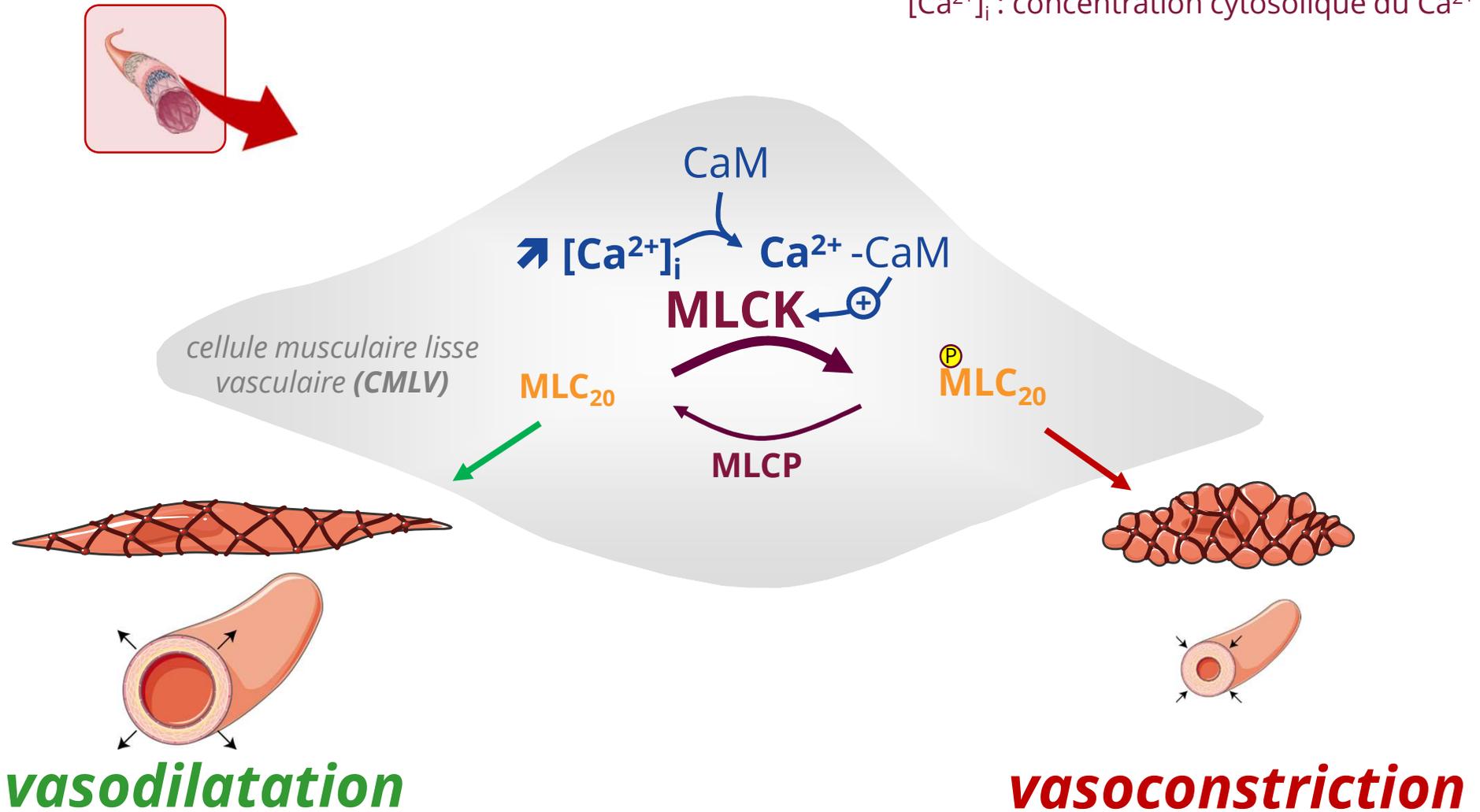
- Utilisation d'une sonde calcique fluorescente intracellulaire pour visualiser les variations de [Ca²⁺]_i



Rôle du Ca^{2+} cytosolique

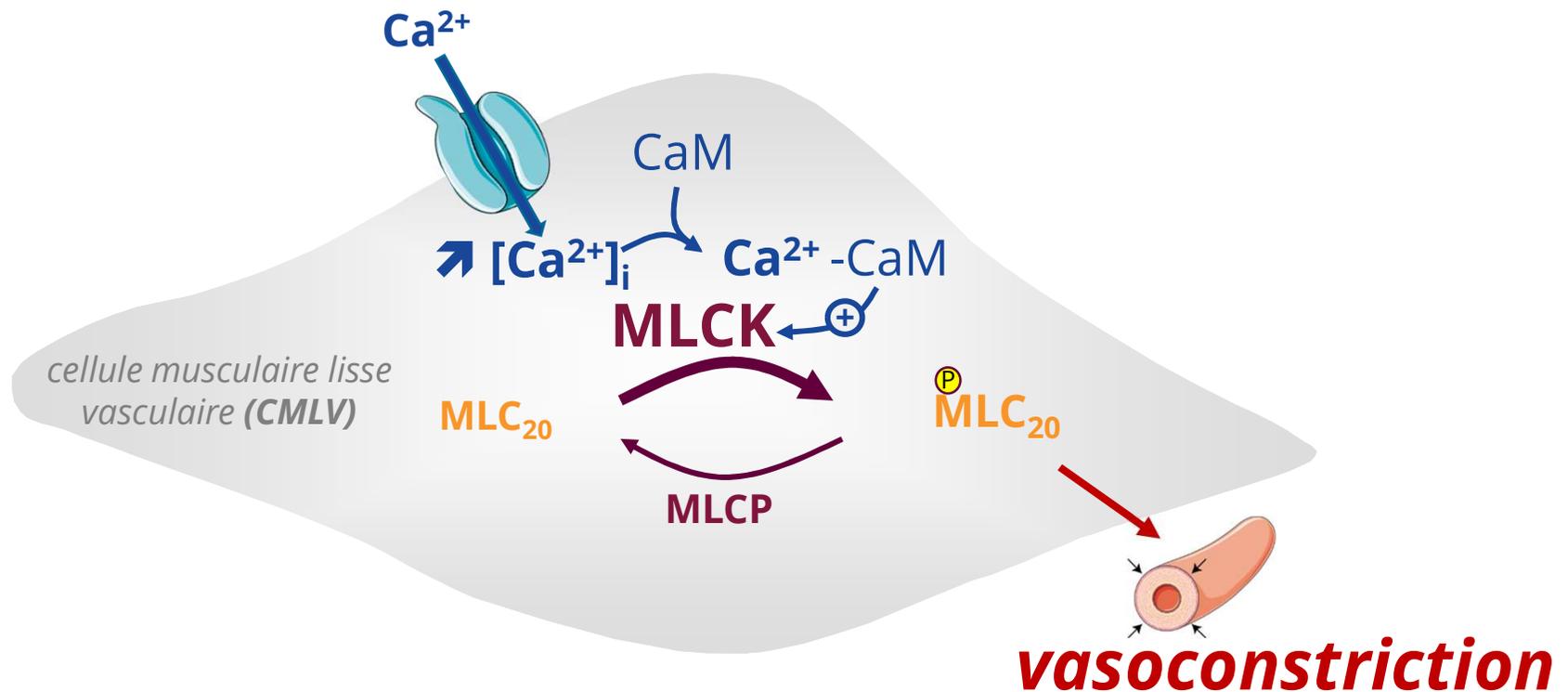
CaM : calmoduline

$[\text{Ca}^{2+}]_i$: concentration cytosolique du Ca^{2+}



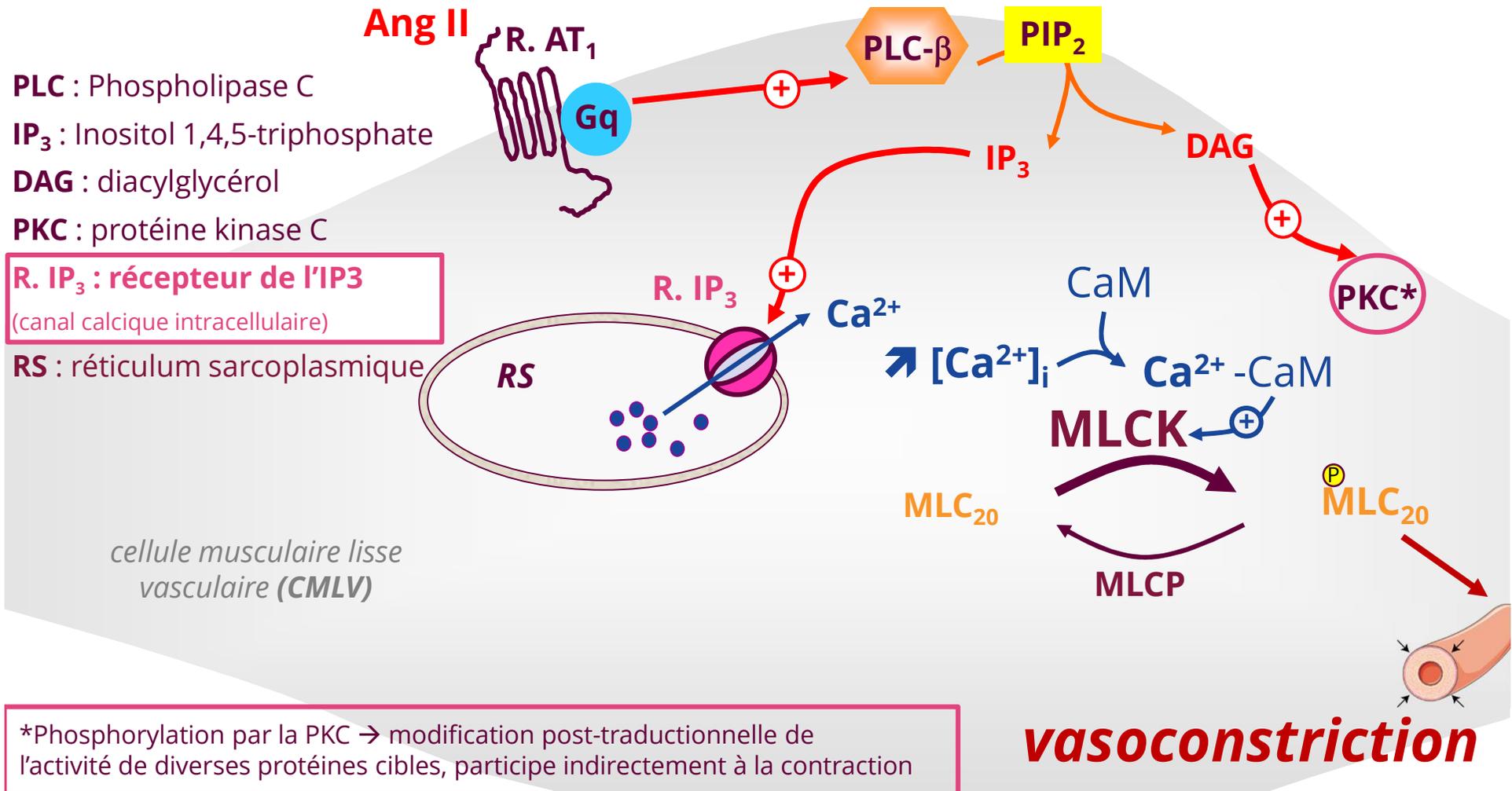
Source de Ca^{2+} cytosolique : influx calcique

- **Nom du canal ionique : $\text{Ca}_v1.2$:**
 - Sélectif du Ca^{2+}
 - Activité dépendante du potentiel de membrane
 - Principale forme du canal de type « L » dans le muscle lisse
- **Dépolarisation membranaire => influx calcique (Ca^{2+}) => vasoconstriction**



Source de Ca^{2+} cytosolique : libération des stocks

Exemple de la réponse vasoconstrictrice à l'angiotensine II (Ang II)



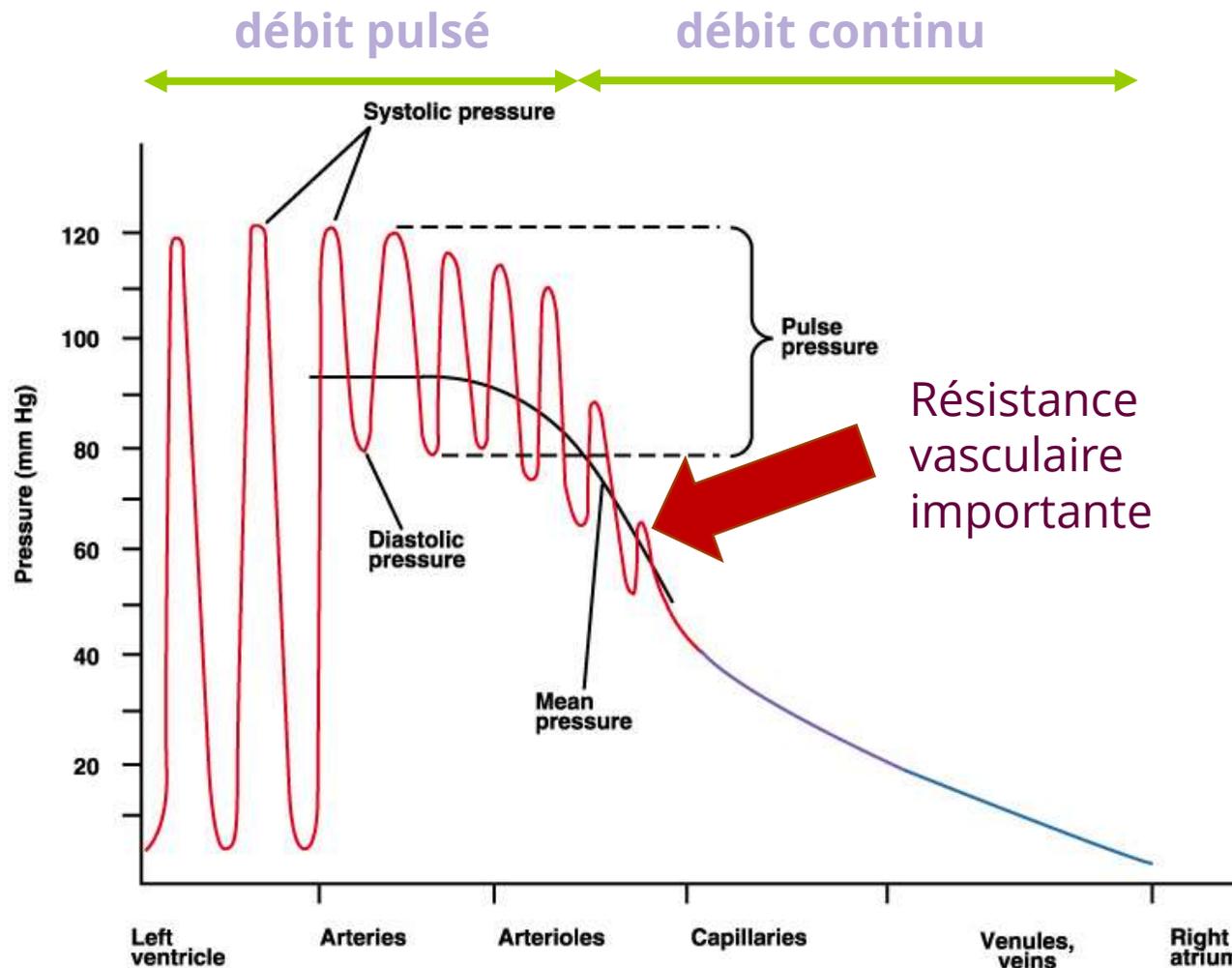
III. Rôle et régulation du tonus vasculaire

Contrôle de la pression artérielle

Contrôle de la perfusion locale

Pression sanguine selon le lit vasculaire

Pression = force que le sang exerce sur la paroi des vaisseaux



- **Pression artérielle (PA)**

« Loi d'Ohm »

$$PA = Q_C \times RVP$$

- Q_C = débit cardiaque
- RVP = résistances vasculaires périphériques

« Loi de Poiseuille »

$$RVP = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

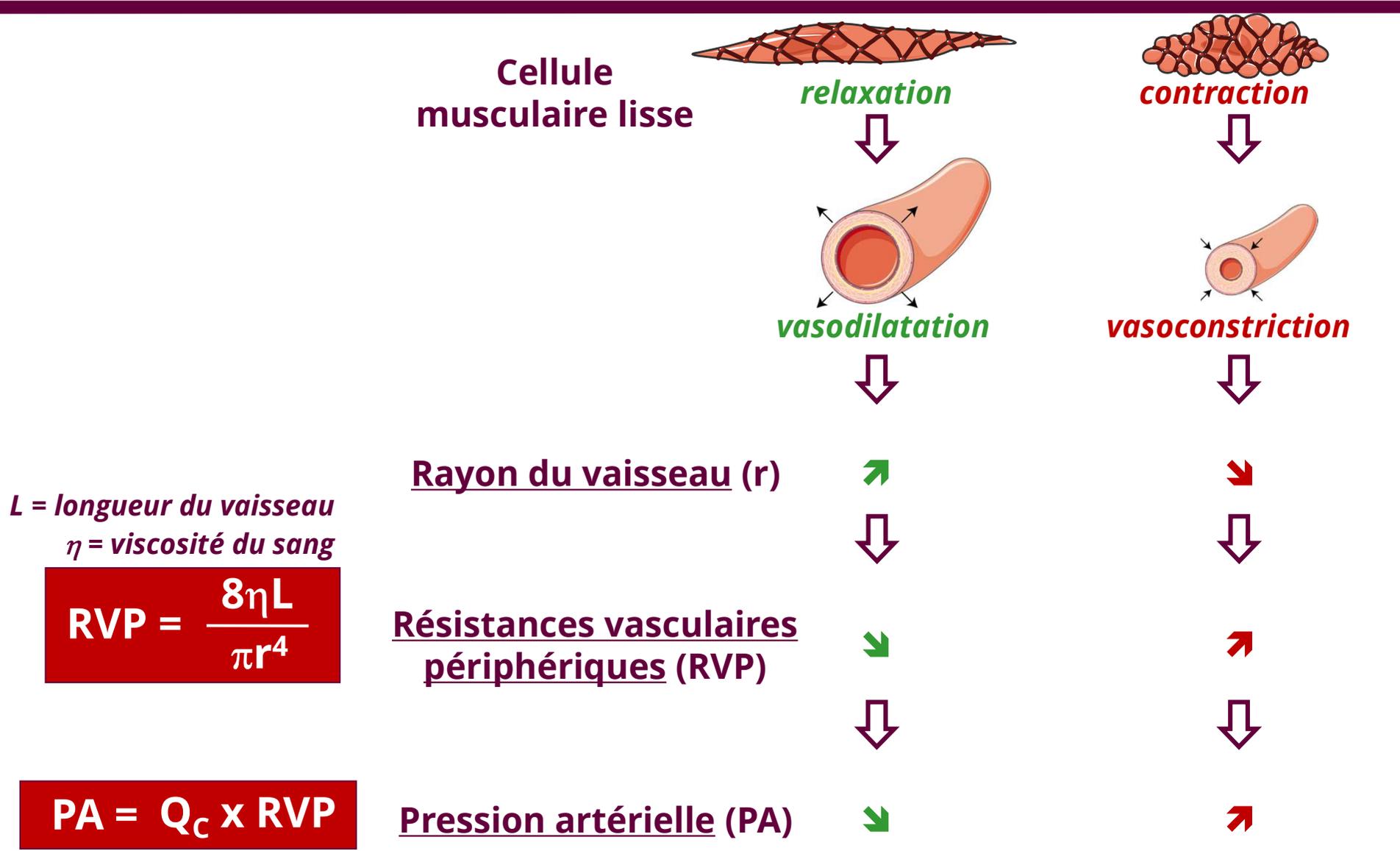
r = rayon du vaisseau

L = longueur du vaisseau

η = viscosité du sang

**Faible variation du rayon
=> grande variation de la
résistance**

Rôle du tonus vasculaire dans la régulation de la pression artérielle



$L = \text{longueur du vaisseau}$
 $\eta = \text{viscosité du sang}$

$$RVP = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

$$PA = Q_c \times RVP$$

- Q_c = débit cardiaque
- RVP = résistances vasculaires périphériques

Contrôle local du flux sanguin

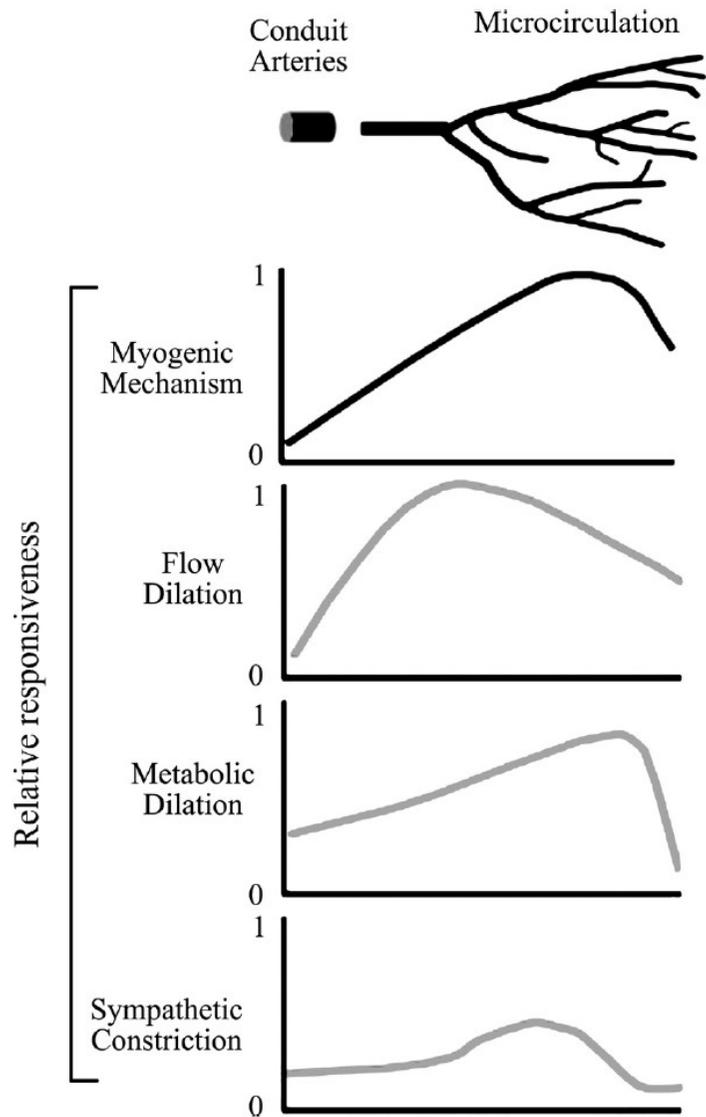
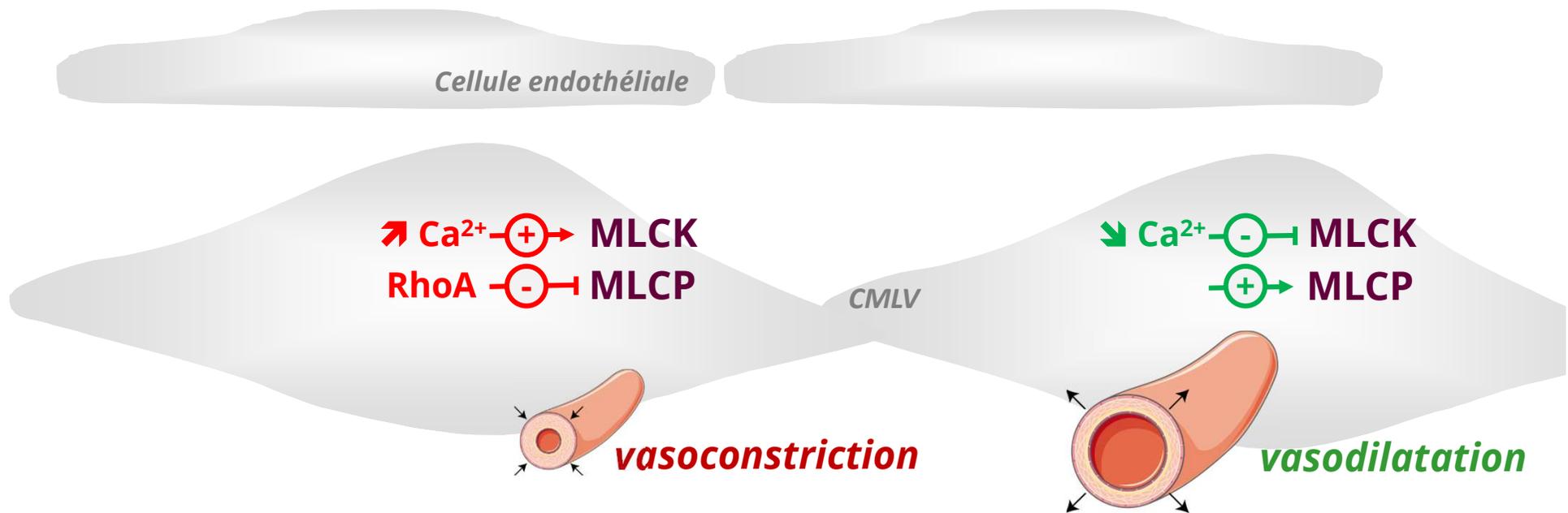


Fig. 26. Relative responsiveness of each section of the arterial tree (top) for myogenic autoregulation, flow-induced dilation, metabolic dilation, and sympathetic constriction. [From Jasperse and Laughlin (16), used with permission from Elsevier.]

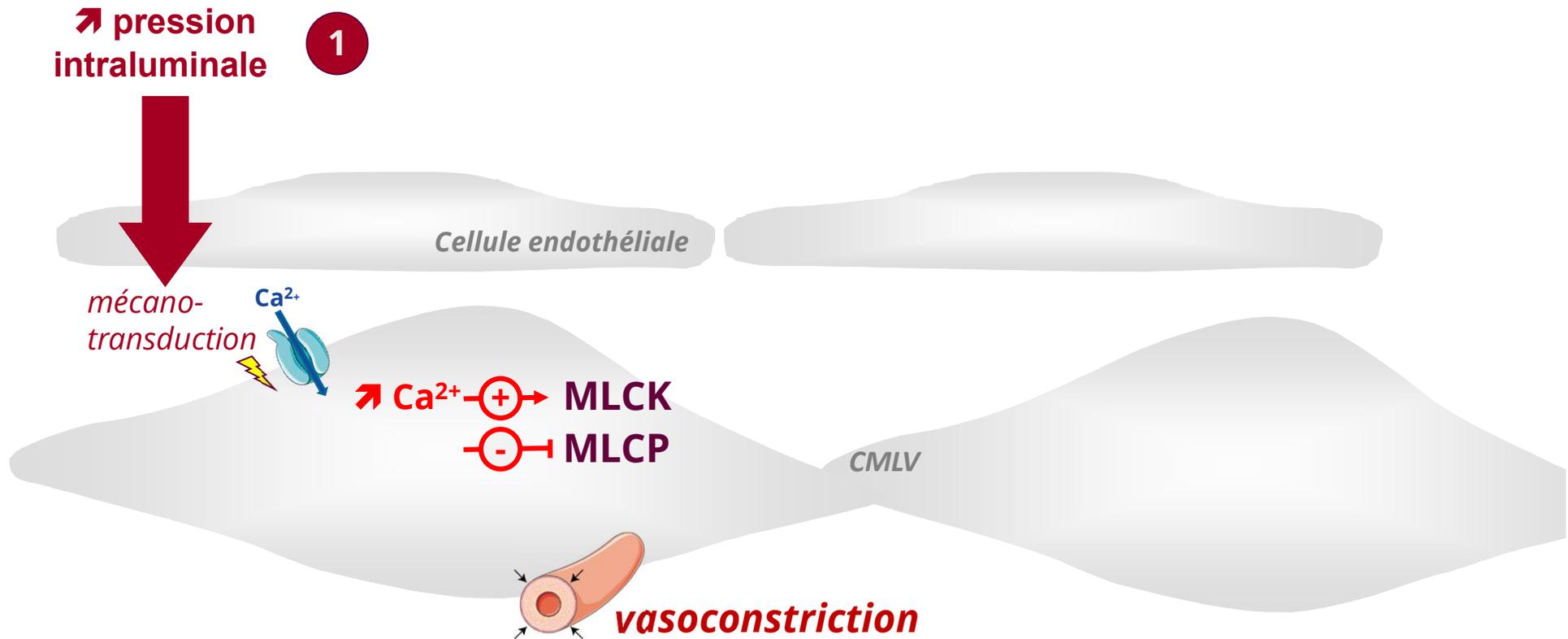
- 1 Tonus myogénique (**vasoconstriction**)
- 3 Forces de cisaillement
=> Facteurs **vasorelaxants** endothéliaux (**NO**, ...)
- 4 + autres mécanismes **vasorelaxants**
(hypoxie, pH, K⁺...)
- 2 **Vasoconstriction** induite par la stimulation au niveau des terminaisons sympathiques : noradrénaline

Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire

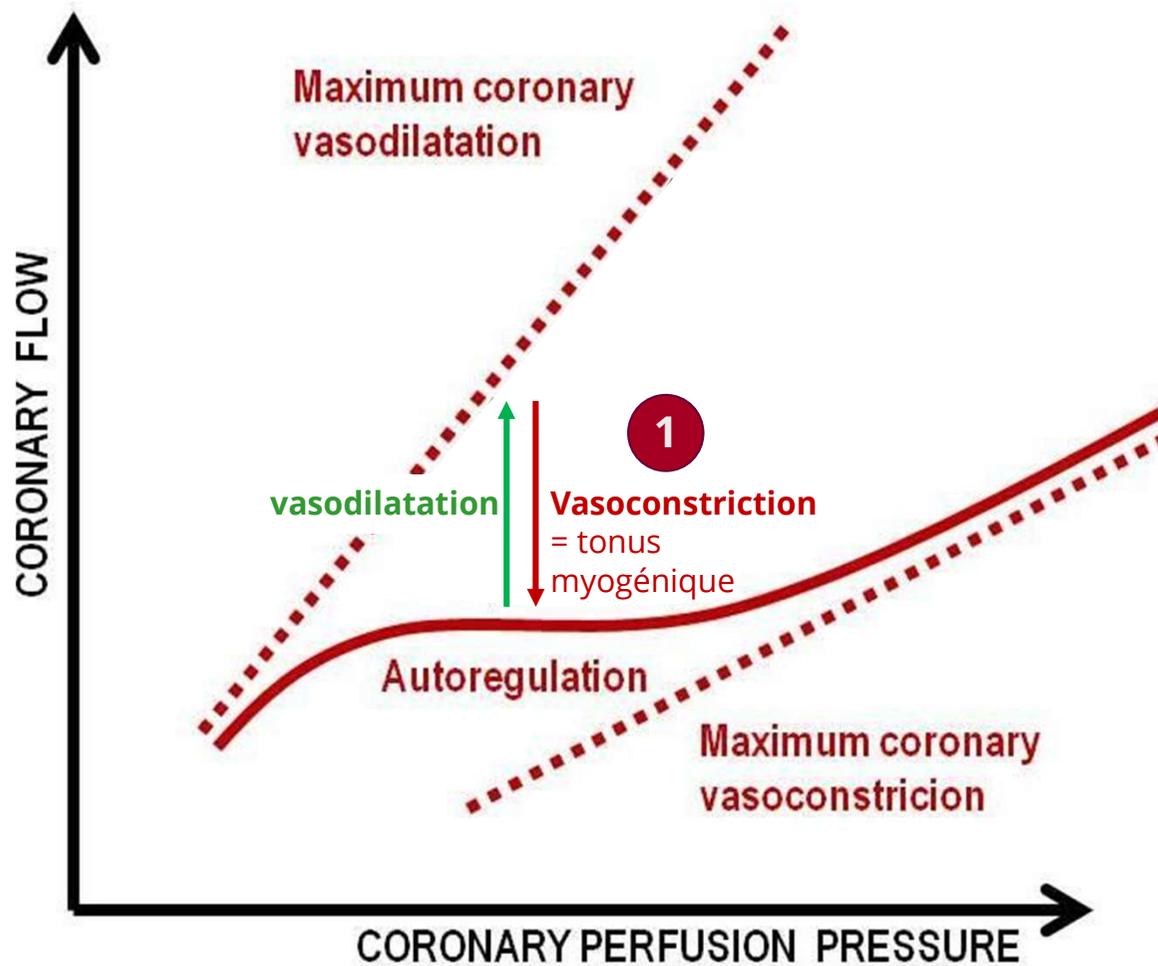


1. Tonus myogénique :

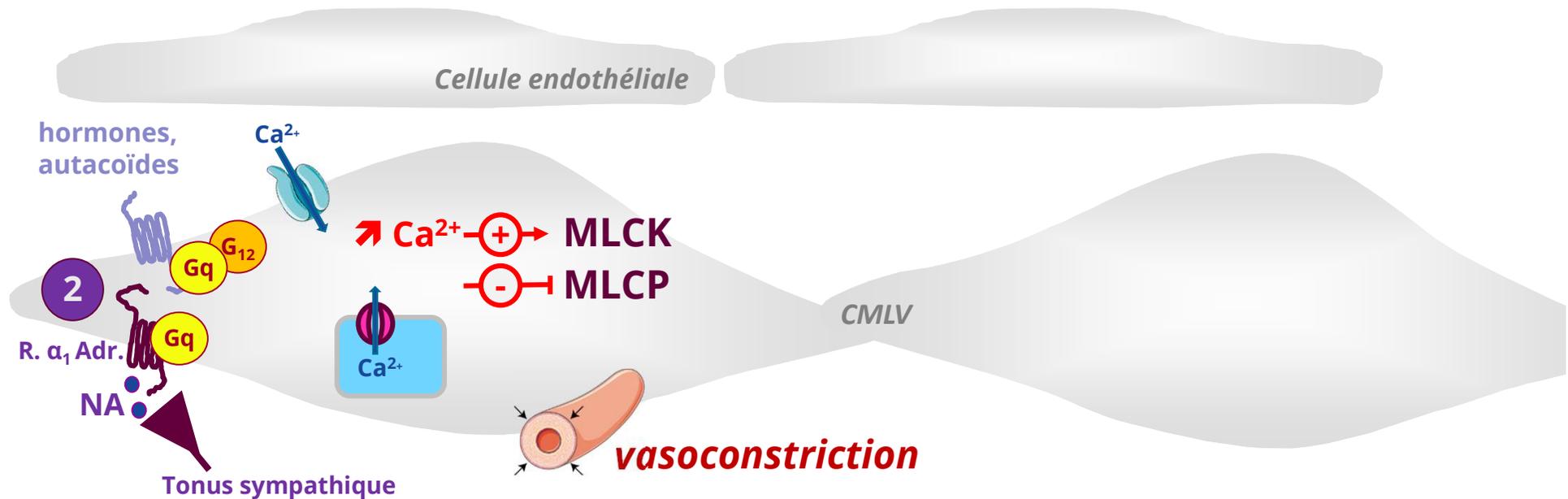
- la CMLV se contracte en réponse à une pression luminale élevée
- maintient les petites artères dans un état semi-contraté
- mécanisme de contraction dépendant de l'influx calcique par les canaux de type L
- => influx calcique => ↑ Ca²⁺ => (+) MLCK

Contrôle de la perfusion locale par le tonus myogénique

Exemple de l'autorégulation coronaire



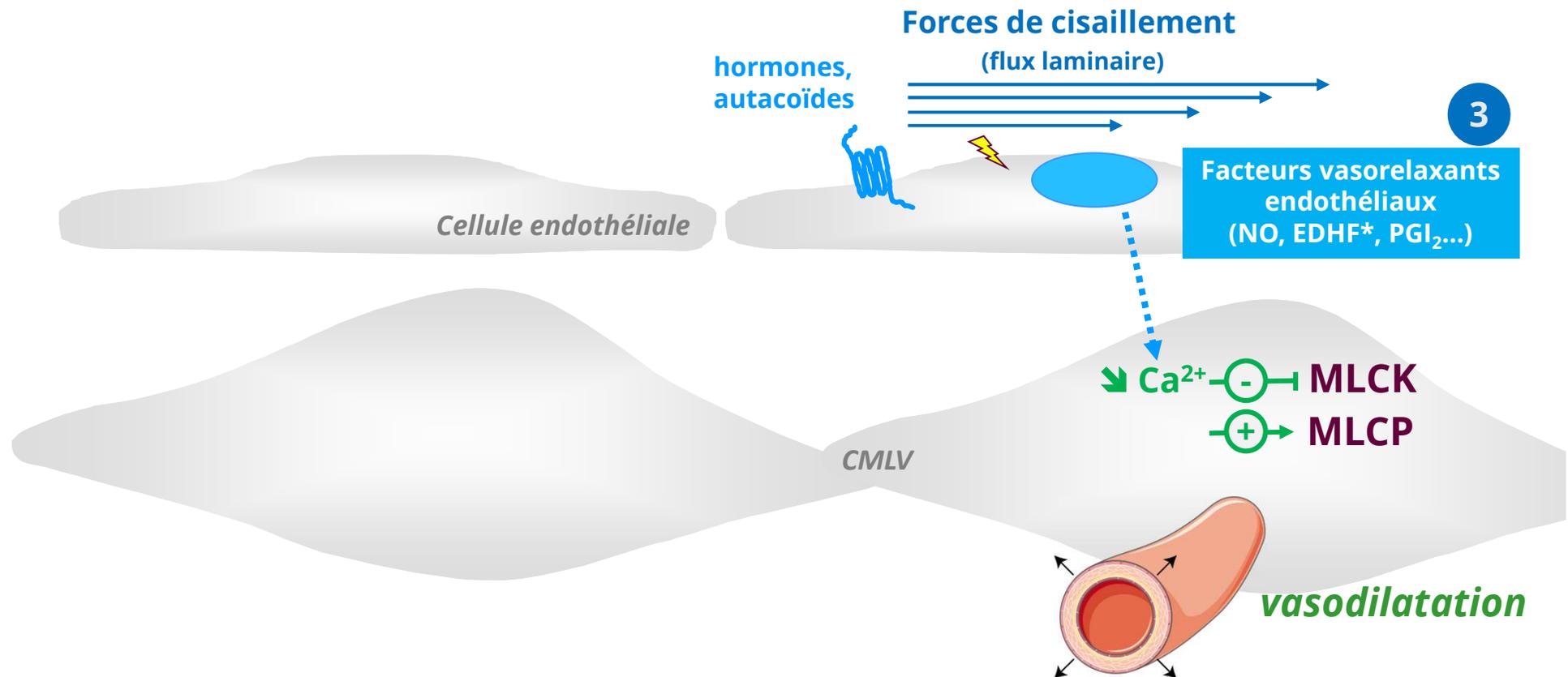
Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire



2. Pharmaco-transduction :

- la CMLV se contracte en réponse à la stimulation d'un récepteur RCPGα(q) ou Gα(12)
 - Gα(q) => (+) PLC => IP₃ => ↑ Ca²⁺ => (+) MLCK
 - Gα(q) => (+) PLC => influx calcique => ↑ Ca²⁺ => (+) MLCK
 - Gα(q), Gα(12) => (-) MLCP
- **voie de signalisation de divers médiateurs vasoconstricteurs :**
 - noradrénaline (NA; médiateur du tonus sympathique vasoconstricteur), action sur le r. α₁ adrénergique
 - divers médiateurs hormonaux / autacoïdes (angiotensine 2, endothéline, thromboxane ...)

Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire

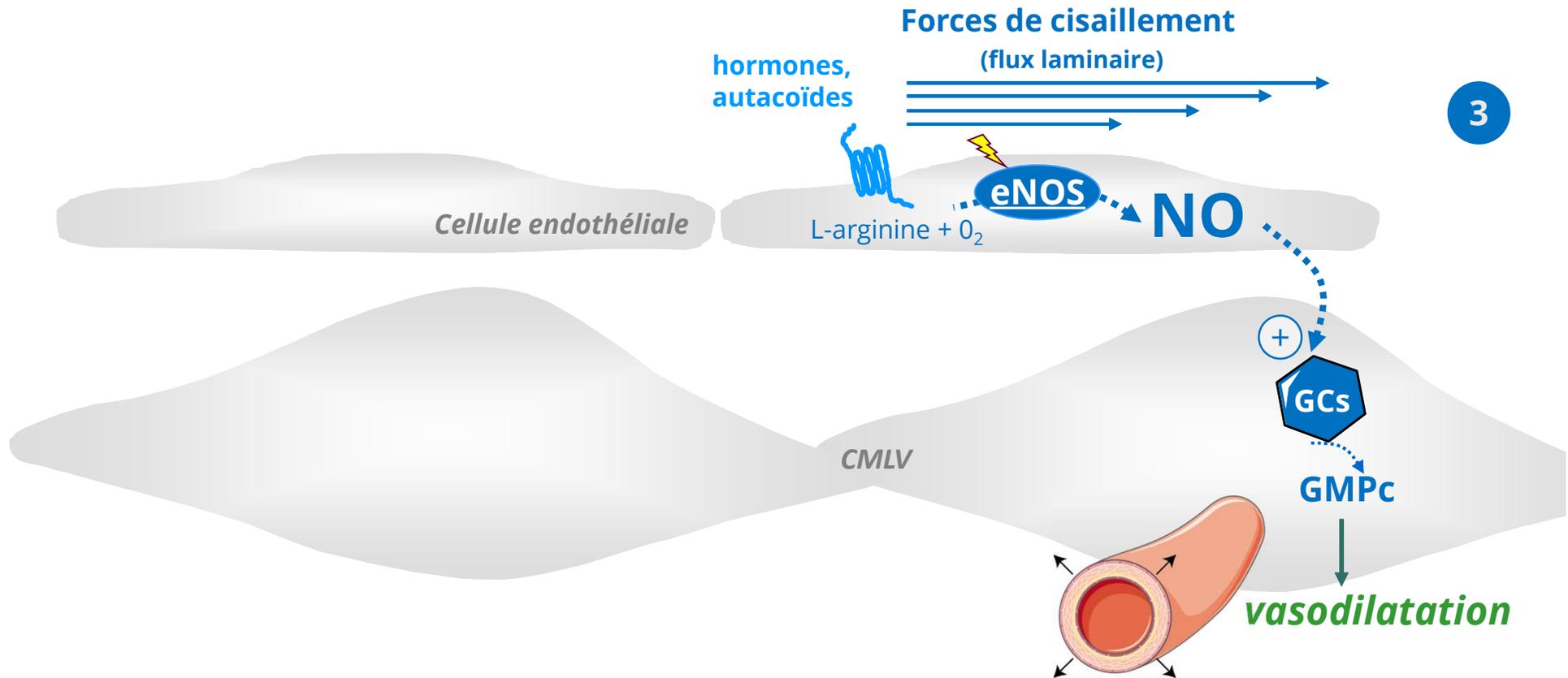


3. Vasodilatation dépendante de l'endothélium :

- stimulée par
 - forces de cisaillement (*shear stress*)
 - récepteurs, canaux ioniques...
- diffusion / transmission de facteurs vers la CMLV : **monoxyde d'azote (NO)**, EDHF*, prostacycline (PGI₂)
- activation d'un mécanisme relaxant la CMLV

*: EDHF : *endothelium-derived hyperpolarising factor*

Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire

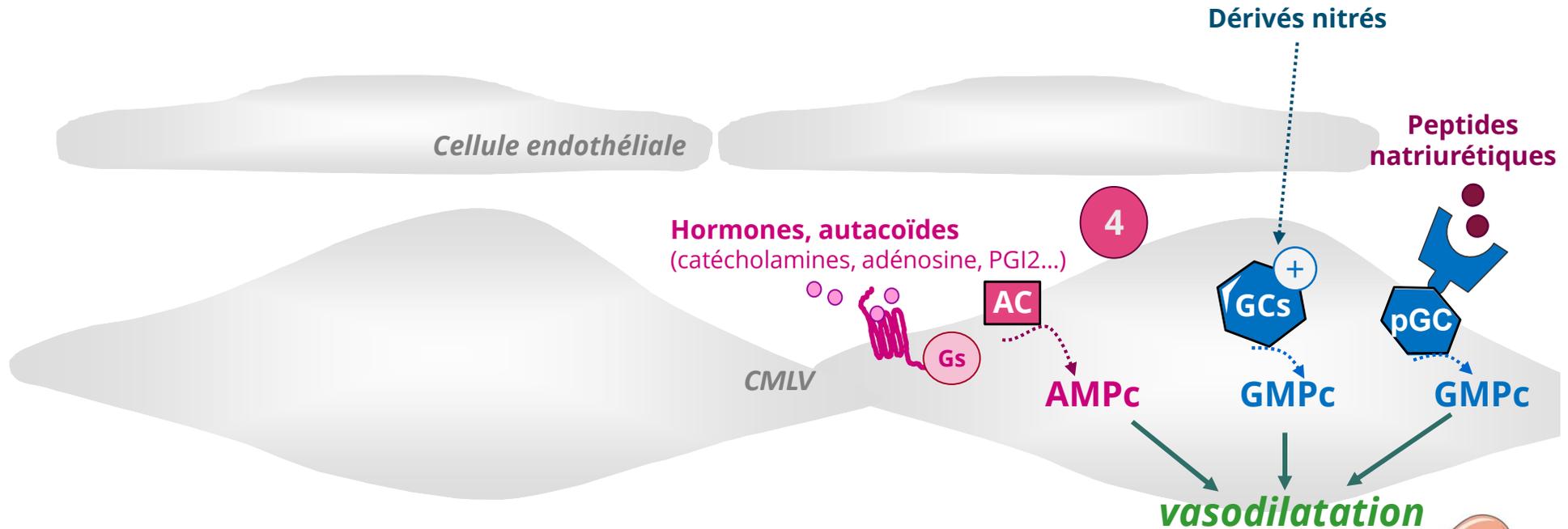


3. Vasodilatation dépendante de l'endothélium :

- stimulée par
 - forces de cisaillement (*shear stress*)
 - récepteurs, canaux ioniques...
- diffusion / transmission d'un facteur vers la CMLV : **monoxide d'azote (NO)**, EDHF*, prostacycline (PGI₂)
- activation d'un mécanisme relaxant la CMLV : ex : **NO => GCs => GMPc => relaxation CML**

GCs : guanylate cyclase soluble

Mécanismes régulateurs du tonus vasculaire



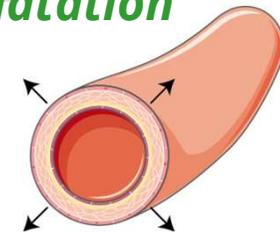
4. Vasodilatation induite par l'agoniste d'un récepteur de la CMLV :

- RCPG α (s) :

- Adrénaline, noradrénaline => R. β -adrénergiques
- Autres médiateurs agissant sur leurs récepteurs respectifs : PGI₂, adénosine...
- G α (s) => (+) adénylate cyclase (AC) => AMPc => relaxation CML

- R. des peptides natriurétiques ANP, BNP, CNP (pGC) : activité GC => GMPC

- Activation directe de la GCs par les dérivés nitrés (nitroglycérine, ...) => GMPC



GCs : guanylate cyclase soluble

pGC : guanylate cyclase particulaire = R. des peptides natriurétiques

Contrôle local du flux sanguin

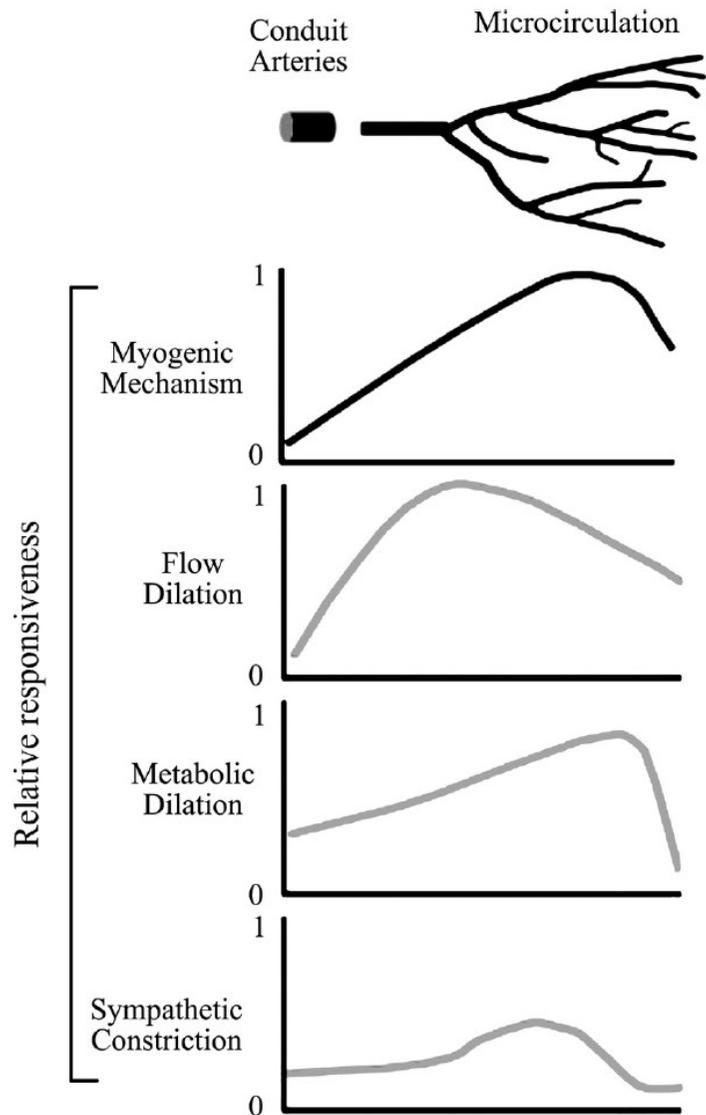


Fig. 26. Relative responsiveness of each section of the arterial tree (top) for myogenic autoregulation, flow-induced dilation, metabolic dilation, and sympathetic constriction. [From Jasperse and Laughlin (16), used with permission from Elsevier.]

- 1 Tonus myogénique (**vasoconstriction**)
- 3 Forces de cisaillement
=> Facteurs **vasorelaxants** endothéliaux (**NO**, ...)
- 4 + autres mécanismes **vasorelaxants**
(hypoxie, pH, K⁺...)
- 2 **Vasoconstriction** induite par la stimulation au niveau des terminaisons sympathiques : noradrénaline

III. Interventions thérapeutiques

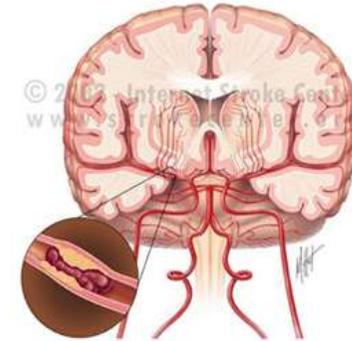
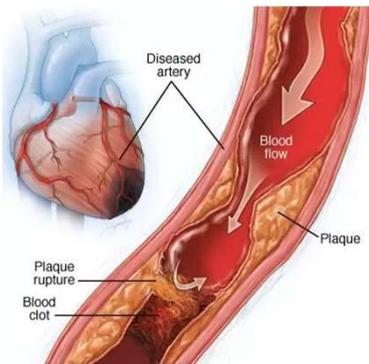
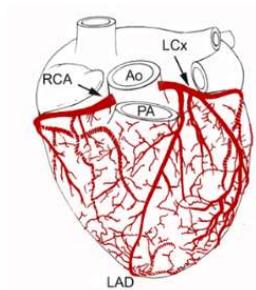
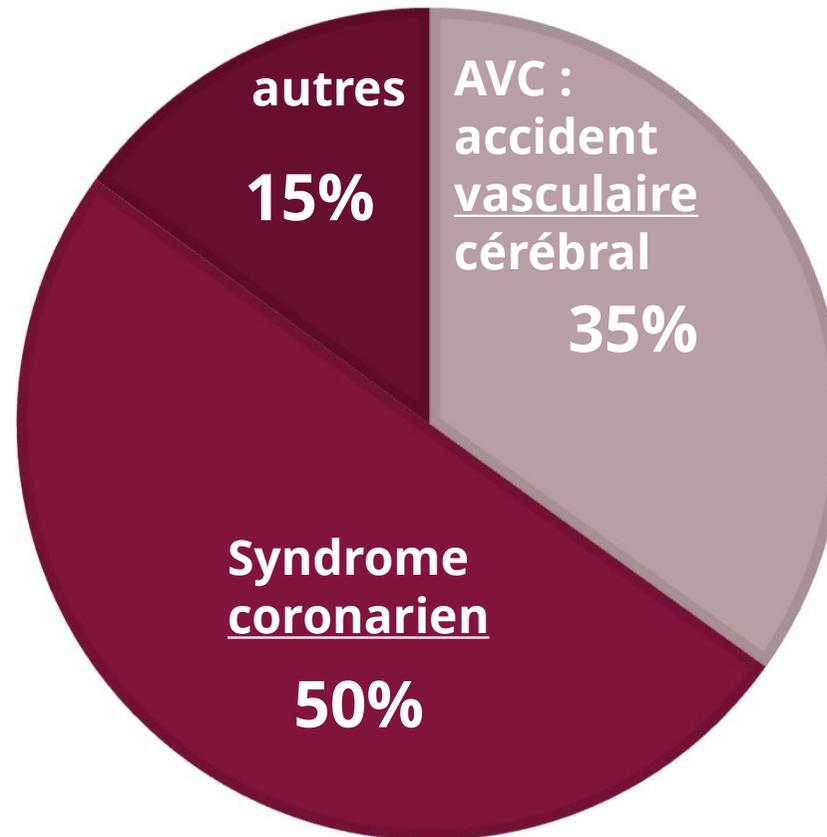
**Hypertension / insuffisance
coronarienne**

Hypotension

**Remodelage pathologique de la
paroi vasculaire**

Les maladies cardiovasculaires sont la cause majeure de mortalité dans le monde !

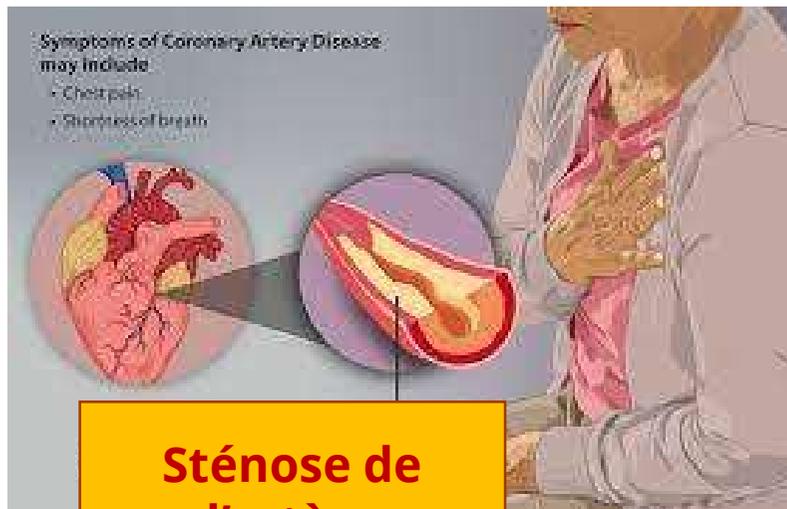
CAUSES DE MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE, 2019



Les maladies des vaisseaux : athérosclérose, thrombose, vasoconstriction

Les parois des grosses artères ...

- s'épaississent (dépôts de graisses, rigidité) : athérosclérose

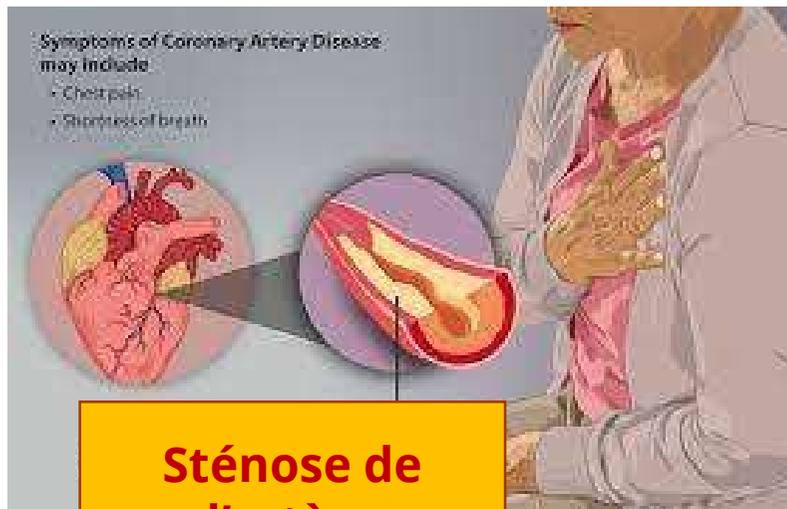


Sténose de l'artère
Diminution du flux sanguin dans le coeur

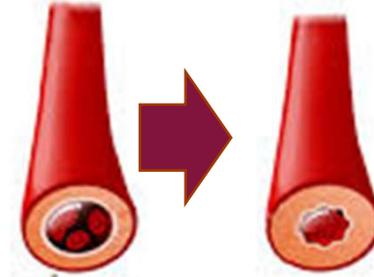
Les maladies des vaisseaux : athérosclérose, thrombose, vasoconstriction

Les parois des grosses artères ...

- s'épaississent (dépôts de graisses, rigidité) : athérosclérose
- se contractent : vasoconstriction (vasospasme)



vasoconstriction

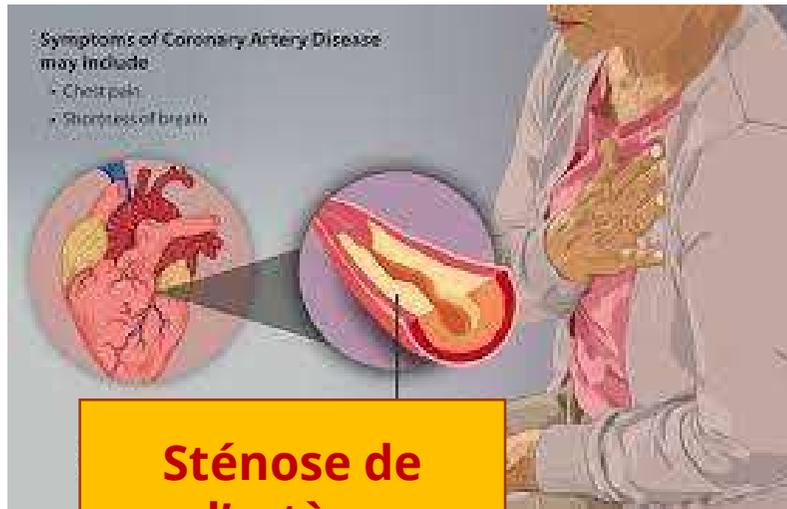


Sténose de l'artère
Diminution du flux sanguin dans le coeur

Les maladies des vaisseaux : athérosclérose, thrombose, vasoconstriction

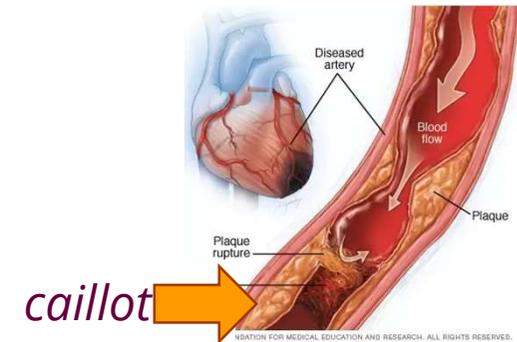
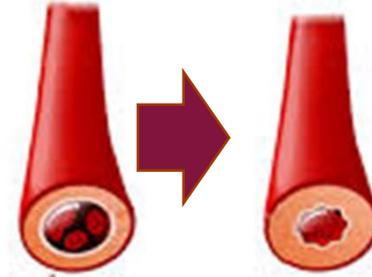
Les parois des grosses artères ...

- s'épaississent (dépôts de graisses, rigidité) : athérosclérose
- se contractent : vasoconstriction (vasospasme)
- se bouchent : thrombose (caillot sanguin)



Sténose de l'artère
Diminution du flux sanguin dans le cœur

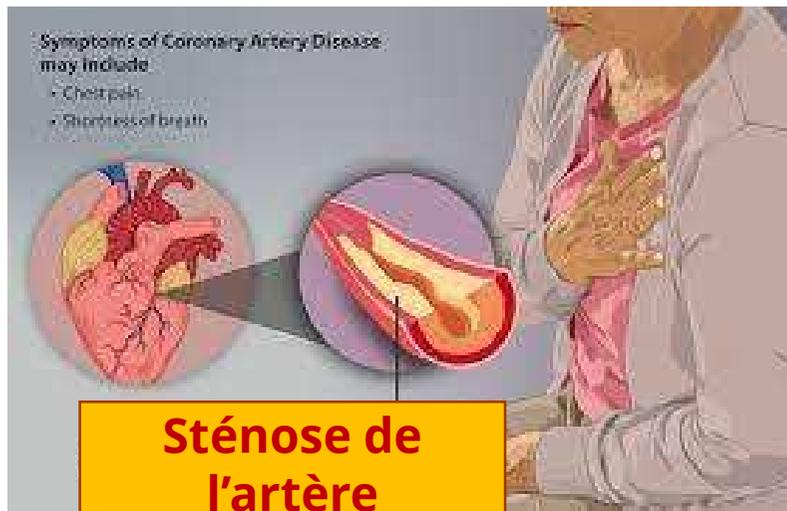
vasoconstriction



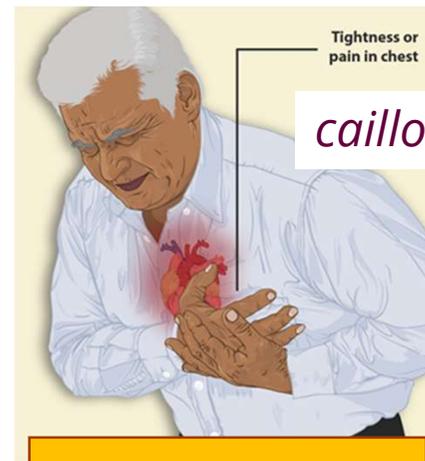
Les maladies des vaisseaux : athérosclérose, thrombose, vasoconstriction

Les parois des grosses artères ...

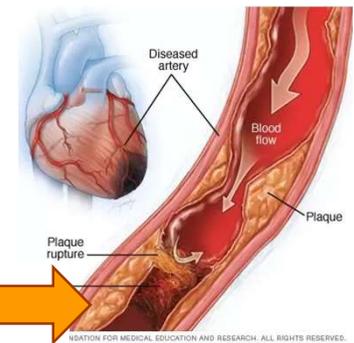
- s'épaississent (dépôts de graisses, rigidité) : athérosclérose
- se contractent : vasoconstriction
- se bouchent : thrombose (caillot sanguin)



Sténose de l'artère
Diminution du flux sanguin dans le cœur
(ischémie)

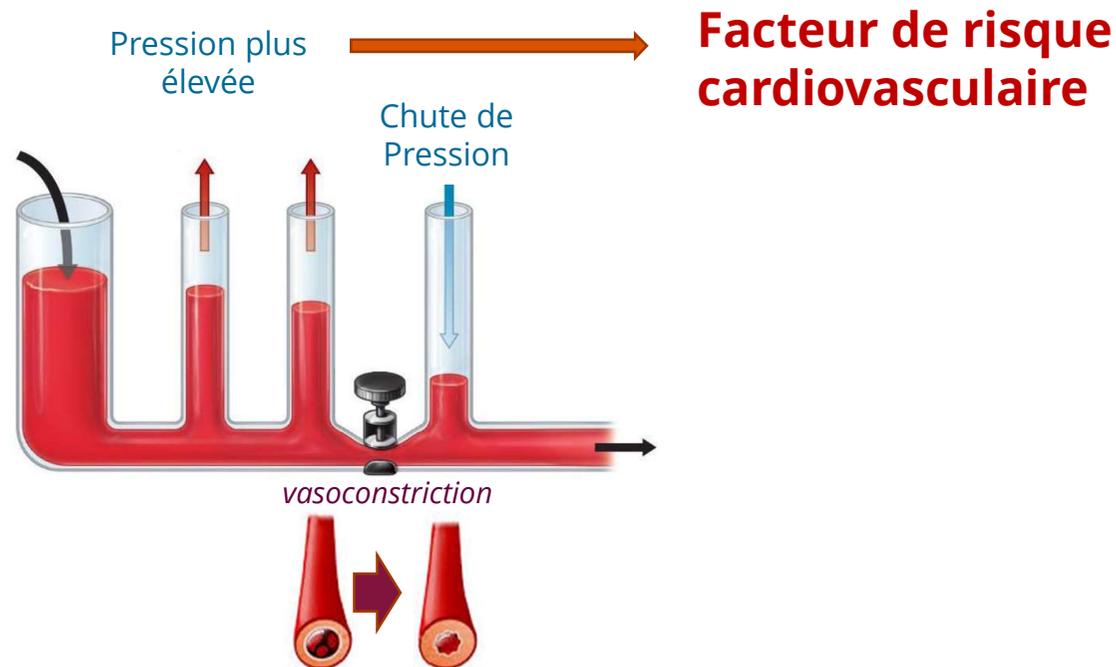


INFARCTUS :
Arrêt du flux dans une région du cœur

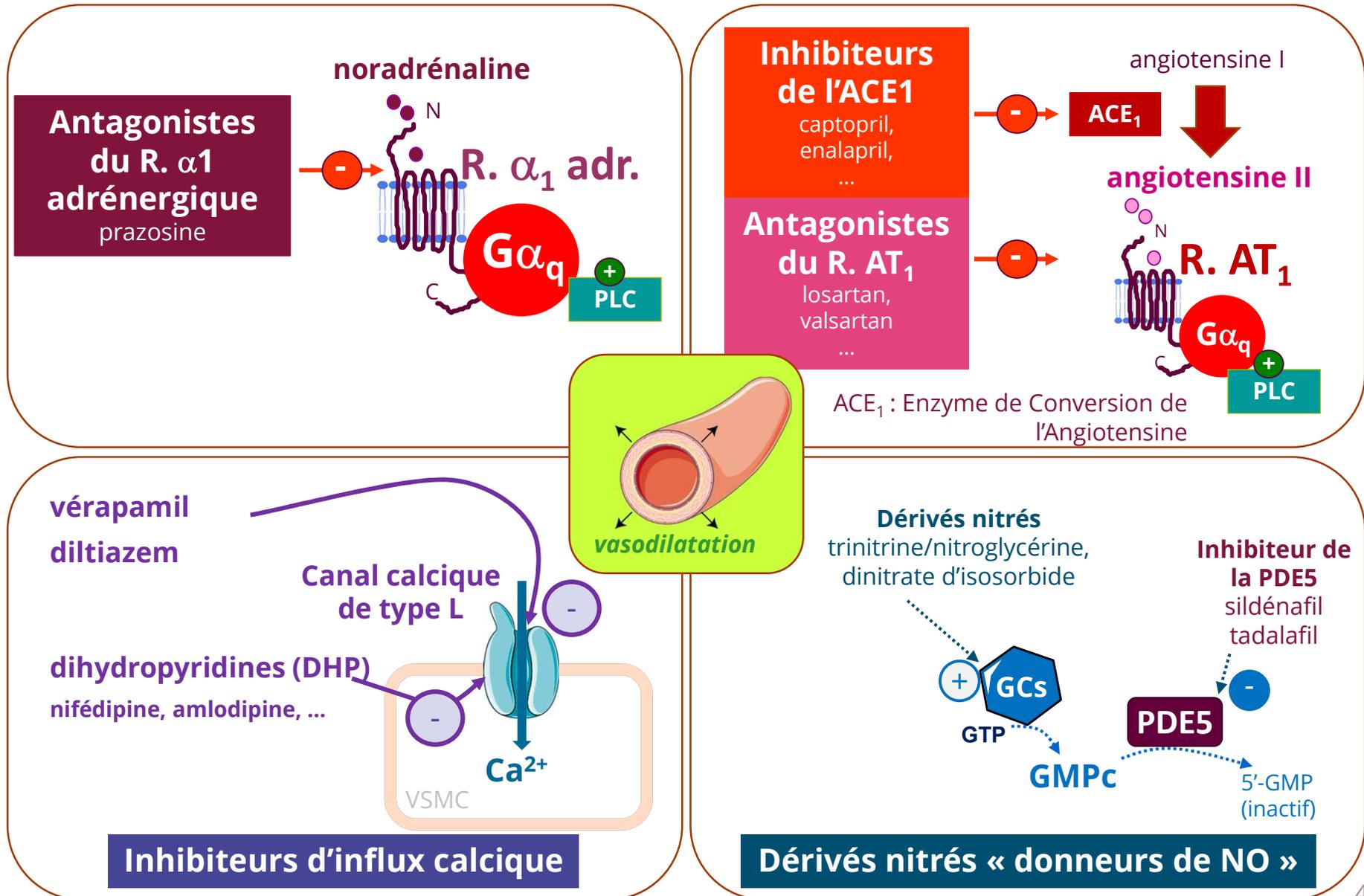


Un facteur de risque : l'hypertension artérielle

- La pression dans le cœur et les artères est trop élevée
- Définition de l'hypertension artérielle
 - PA systolique > 140mmHg
 - PA diastolique > 90 mmHg.
- Les parois des grosses artères se rigidifient
- Le diamètre des petites artères diminue (vasoconstriction)



Les principaux traitements vasodilatateurs : action directe sur la CMLV



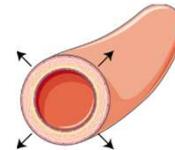
Rôle du tonus vasculaire dans la régulation de la pression artérielle

Médicaments
vasodilatateurs



relaxation

CMLV



vasodilatation



Rayon du vaisseau ↗



Résistances vasculaires
périphériques (RVP) ↘



Pression artérielle (PA) ↘



Vasodilatation des coronaires ↗



Perfusion myocardique ↗

Effets bénéfiques :
prise en charge de
• l'hypertension artérielle
• insuffisance coronarienne

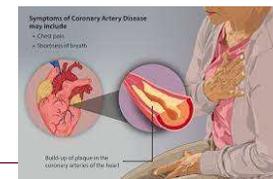


Vasodilatation veineuse ↗
(dérivés nitrés ++)

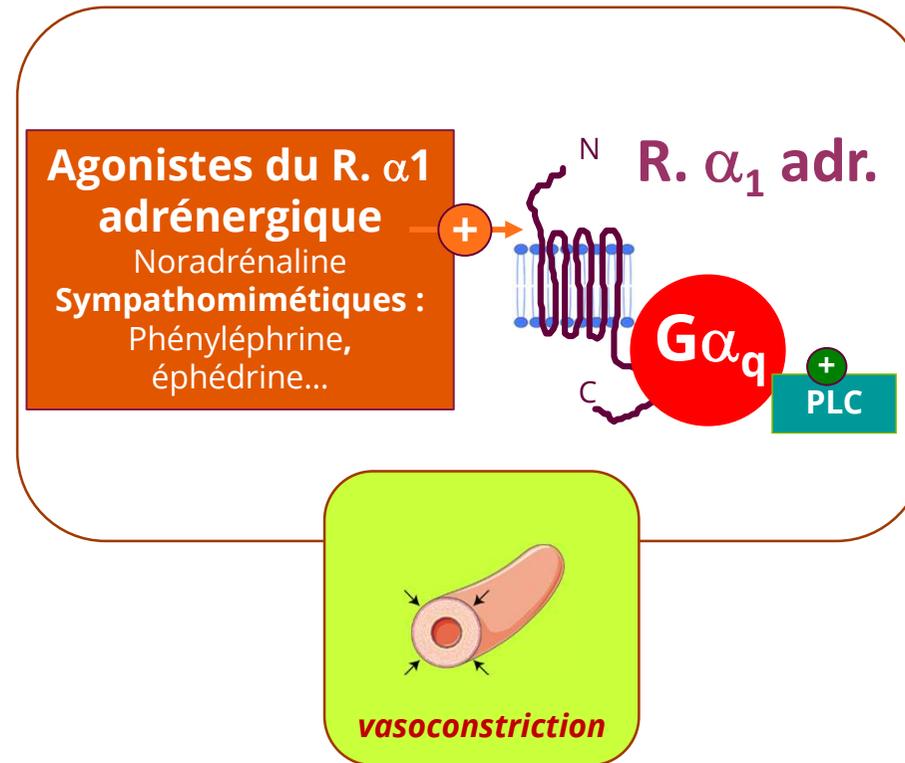


Retour veineux ↘

Pression du ventricule en fin
de diastole ↘



Usage thérapeutique d'un vasoconstricteur



Indications :

- Détresse cardio-circulatoire (réanimation, hypotension...)
- Décongestionnant nasal (!)



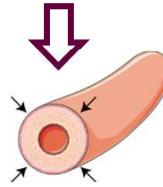
Rôle du tonus vasculaire dans la régulation de la pression artérielle

Médicaments vasoconstricteurs



contraction

CMLV



vasoconstriction



Rayon du vaisseau ↘



Résistances vasculaires périphériques (RVP) ↗



Pression artérielle (PA) ↗



Indications :

- Hypotension aiguë, hémorragie (noradrénaline)
- Décongestionnant nasal (phényléphrine, oxymétazoline, pseudoéphédrine...)

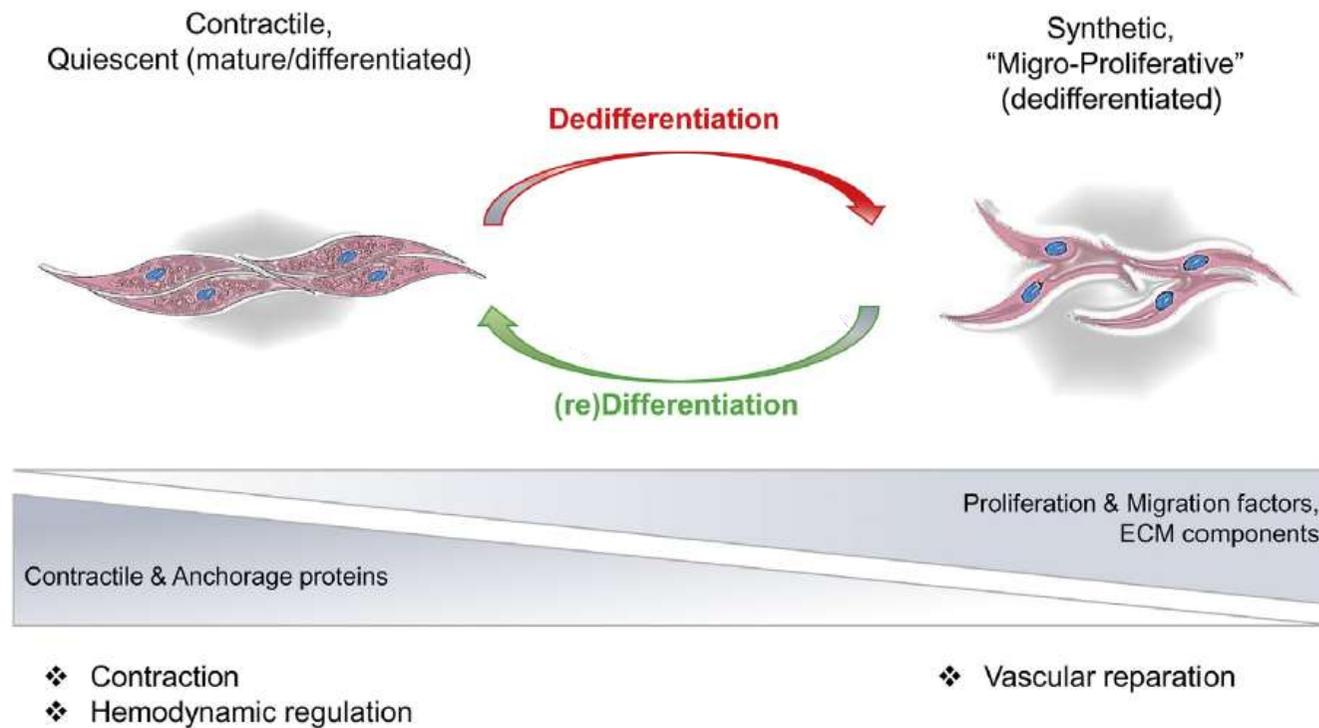


Diminution du flux microcirculatoire dans la muqueuse nasale



Décongestionnant nasal

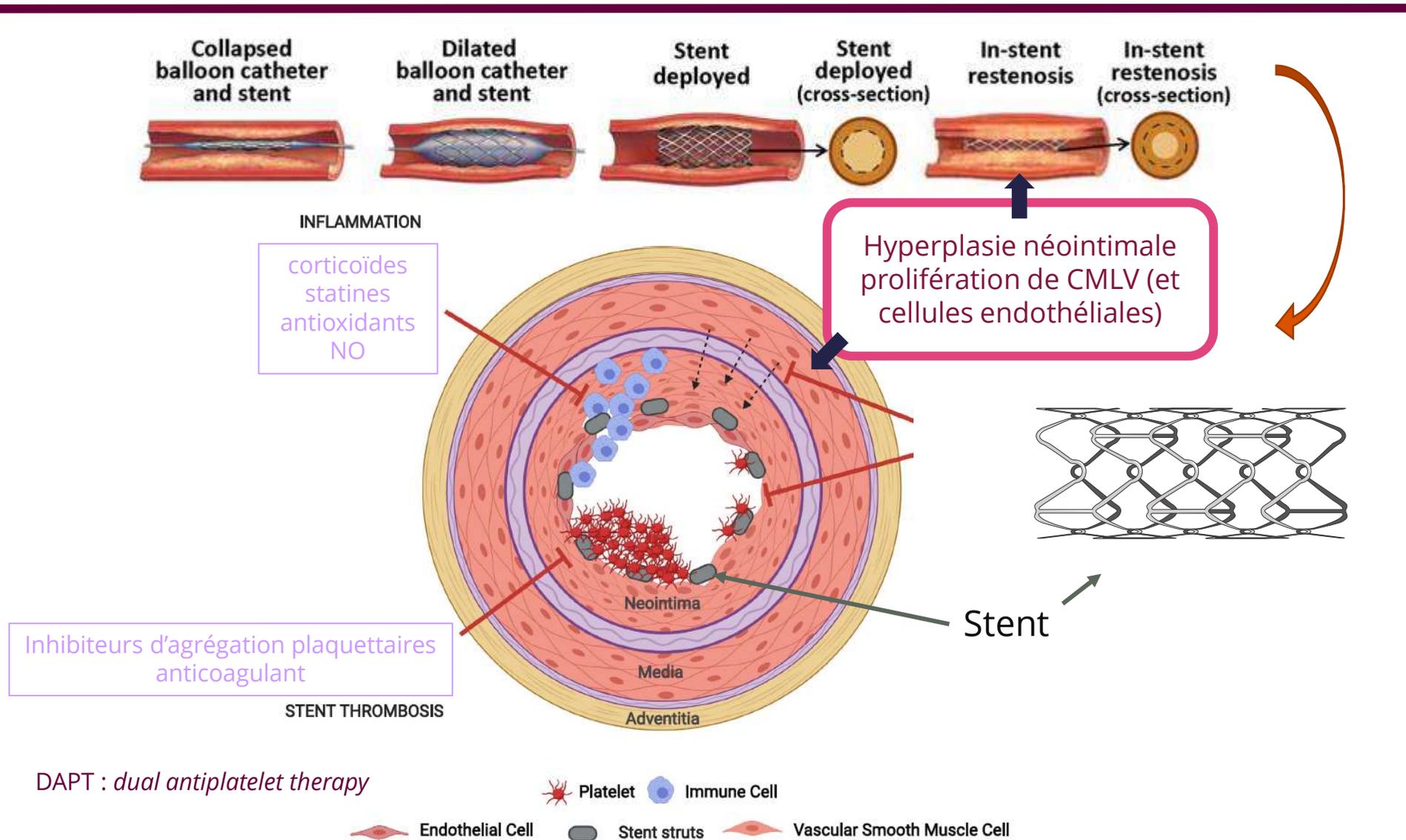
« switch » phénotypique des CMLVs



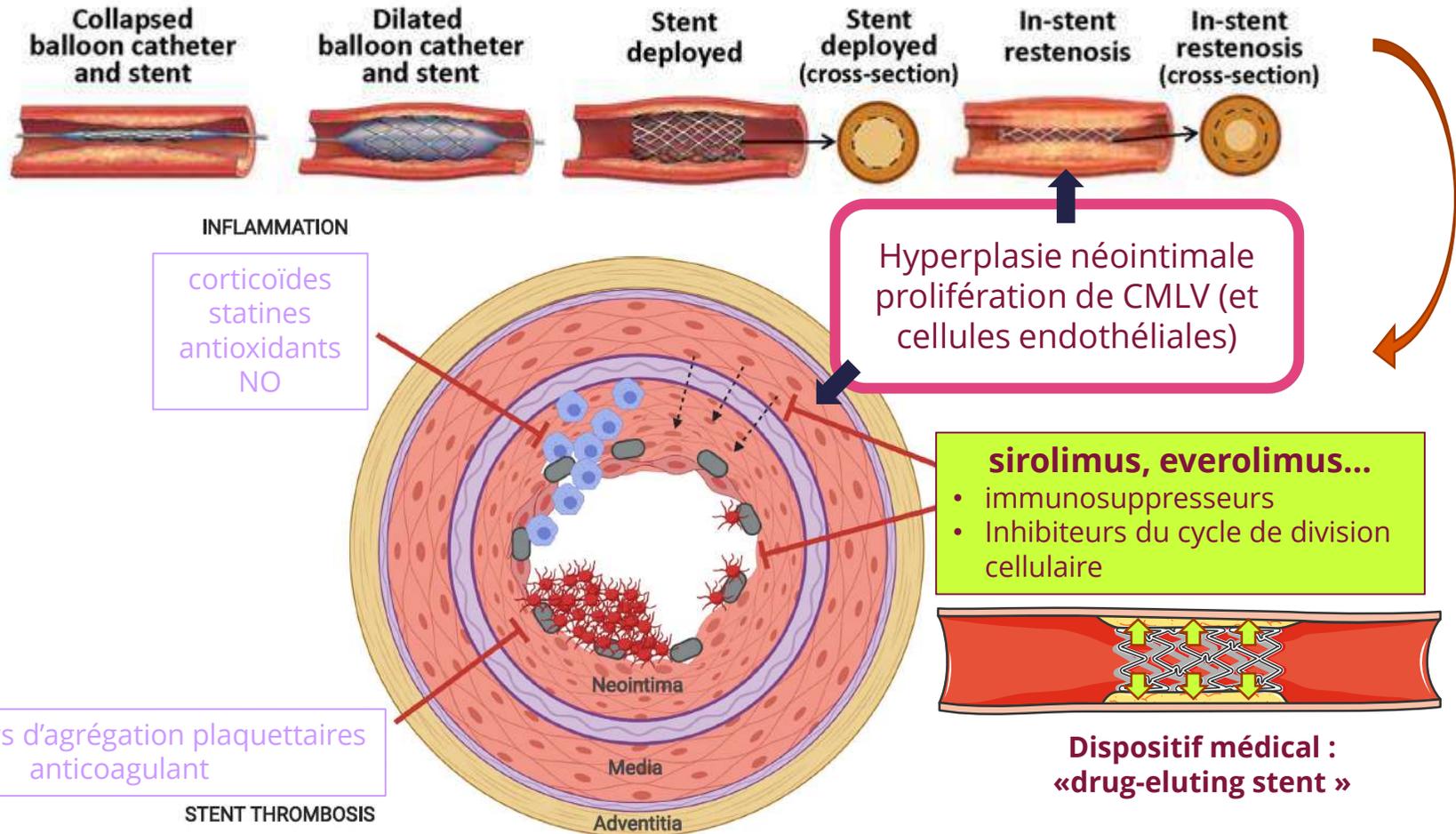
Ce processus est actif dans les situation suivantes :

- athérosclerose
- resténose de stent
- hypertension

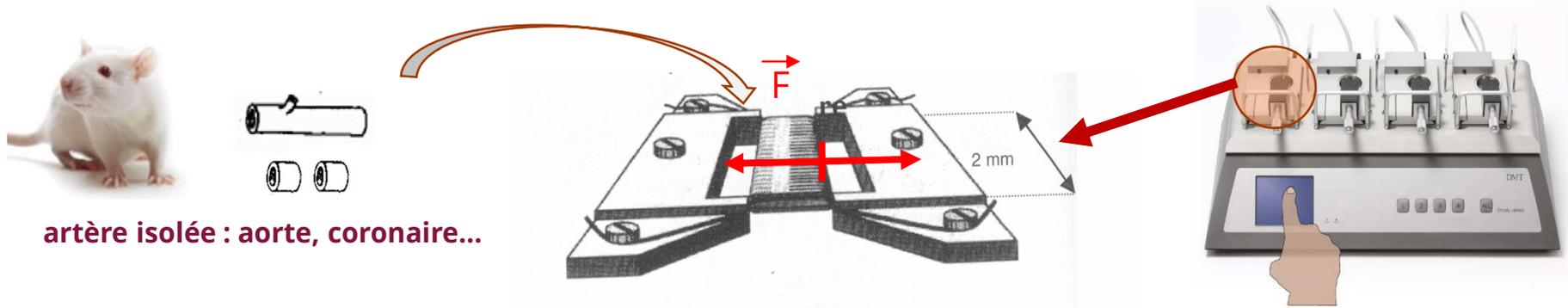
Remodelage du tissu vasculaire : exemple de la resténose intra-stent



Remodelage du tissu vasculaire : exemple de la resténose intra-stent

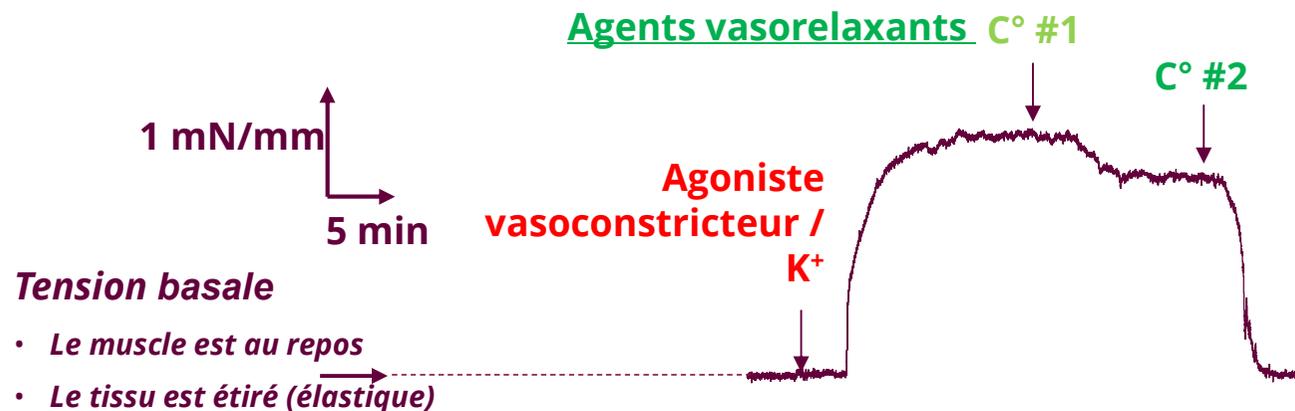


Myographie: une méthode pour étudier la réactivité vasculaire



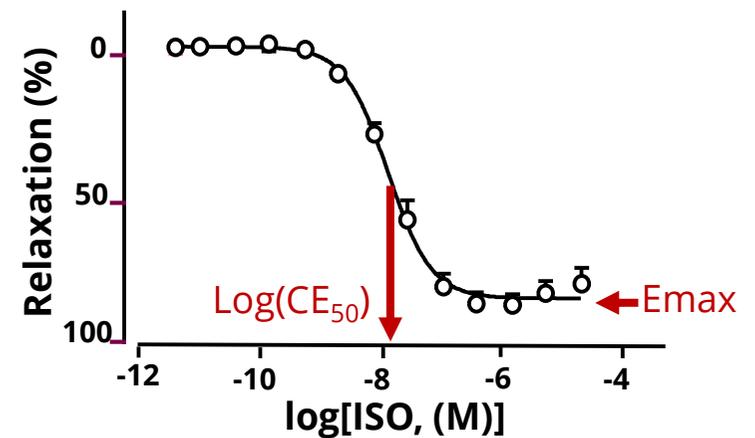
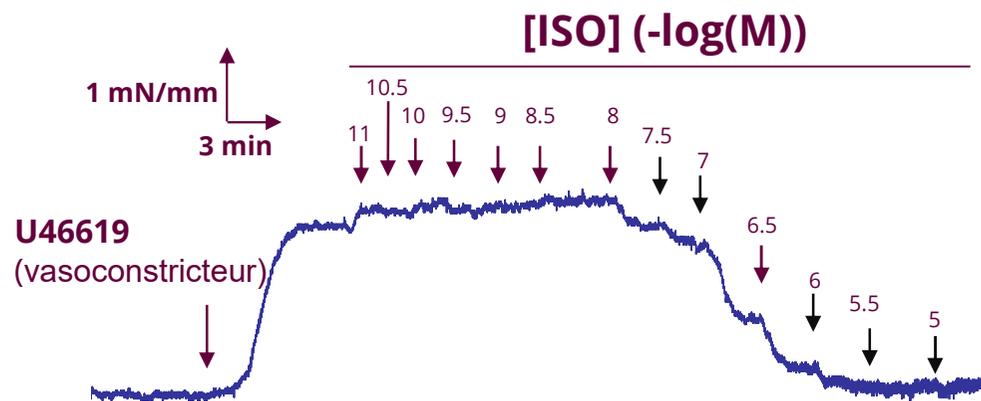
artère isolée : aorte, coronaire...

- **Addition de composés pharmacologiques ou de solutions**
 - **Vasoconstricteurs** : phényléphrine, thromboxane A₂, PGF₂ α , 5-HT...
 - **Solution dépolarisante** : solution avec [K⁺] élevée (> 50mM)
 - **Agents vasorelaxants** : isoprénaline, acétylcholine, NO donor...



Exemple: réponse relaxante β -adrénergique de l'artère coronaire isolée de rat

- Artère coronaire de rat (diameter : 0,3 - 0,5 mm)
- Pré-contraction par un agent vasoconstricteur (U46619, TXA2 receptor agonist)
- Addition cumulative d'un agoniste β -adrénergique : isoprénaline



- **OBSERVATION** : l'isoprenaline produit une réponse relaxante sur l'artère coronaire de rat, de manière dépendante de la concentration ajoutée.
- Effect maximal (Emax) : $\approx 90\%$
- CE₅₀ $\approx 10^{-8}$ M

Conclusion : questions types...

- Connaître la structure générale des vaisseaux
- Expliquer pourquoi la vasomotricité est un paramètre important de l'homéostasie cardiovasculaire.
- Quel mécanisme moléculaire contrôle la contractilité de la cellule musculaire lisse vasculaire ?

(👉 MCLK vs MLCP)

- Quels stimuli/mécanismes peuvent provoquer une vasoconstriction / vasorelaxation ?

(👉 rôle des facteurs d'origine endothéliale, exemples de R. présents sur les CMLV et leur couplage)

- Donner 2 exemples de médicaments ciblant les CMLVs pour obtenir une vasodilatation/vasoconstriction. Précisez-en leur cible.