



Faculté de médecine

Pierre et Marie CURIE

Université Paris-VI

PCEM2 Fiches

Contraction Cardiaque



By Puyraimond-Zemmour Jérémy ©

Le sarcomère et la contraction

Les cellules musculaires	<u>Généralité</u>	■ Appareil contractile : - filaments fins d'actine - filaments épais de myosine - filaments intermédiaires de desmine ■ Membrane plasmique : - appelée sarcolemme - présence de nombreux récepteurs (GLUT 1 et 4...) ■ Membrane basale : - collagène IV, laminine 2, PGA synthétisés par les e musculaires
Cytoplasme	<u>Cytoplasme</u>	■ Filaments intermédiaires : - desmine présente autour des myofibrilles (strie Z) - FI étendus du sarcolemme à l'enveloppe nucléaire ■ Réticulum sarcoplasmique longitudinal : • <i>partie longitudinale</i> : (RSL proprement dit) - réseau de canalicules et saccules anastomosés, entourant les myofibrilles • <i>partie transversale</i> : - moins développée que dans le muscle strié squelettique - diades = système T + citerne du réticulum (pas de citerne terminale) ■ Système T : - système transversal de canalicules représentant des invaginations tubulaires de la MP à l'intérieur du cytoplasme et cheminant autour des myofibrilles - pour les cardiomyocytes -> stries Z (au contact des éléments du RSL)
	<u>Costamères</u>	■ Définitions = <i>contacts focaux</i> permettant d'attacher les FI de desmine et les filaments d'actine à la MB au regard des stries Z ■ Organisation : 1) FI de desmine associés aux filaments d'actine grâce à la plectine 2) filaments d'actine associées à la MP grâce à la vinculine 3) interaction de la vinculine avec les intégrines 4) intégrine associée à la fibronectine (∉ aux costamères) de la MB
Le sarcomère	<u>Définition</u>	■ Définitions : - sarcomère = unité de base des myofibrilles du muscle strié (L = 2,2 µm) - myofibrille = unité contractile du muscle strié (cylindre de L = 2 µm ; D = 1 µm) ■ Dimensions : - conservées au cours de l'évolution des vertébrées - pas dépendantes de la croissance, maturation ou du niveau d'entraînement
	<u>Structure</u>	■ Structure : - bande I_{sotrope} (actine) - bande A_{nisotrope} (actine + myosine + myomésine) - zone H_{eller} (myosine + myomésine) - ligne Z_{wischenscheibe} (actine, α-actinine, titine, nébuline, capZ) -> lien avec desmine - ligne M_{ittel} (myomésine) ■ Myofibrille contractée : - bande I diminuée - bande A identique - zone H diminuée
	<u>Protéines du sarcomère</u>	■ Associées aux filaments fins : - tropomyosine et troponine (I_{sotrope}, C_{a2+}, T_{ropomyosine}) - tropomoduline à l'extrémité libre des filaments fins - nébuline enroulée autour des filaments fins (2 par filament) - protéine Z (cap-Z) liant les filaments fins à la strie Z ■ Associées aux filaments épais : - titine (<i>connectine</i>) reliant les filaments épais à la strie Z (4 par filament) - MyBP-C = protéine C liée à la chaîne lourde de la myosine (<i>Myosin Binding Protein</i>) ↳ mutation de MyBP-C → cardiomyopathie hypertrophique cardiaque

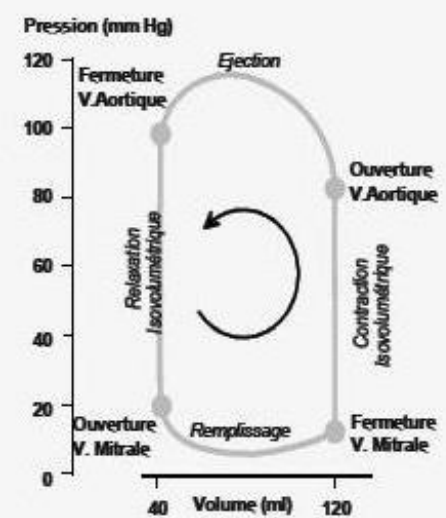
	<u>Strie Z</u>	■ Composition : - α-actinine - protéines LIM : <i>Muscle Lim Protein</i> (MLP), <i>Factor H Like 2</i> (FHL2) - protéines PDZ-LIM : <i>α-Actinin associated-Lim Protein</i> (ALP), enigma - protéine liant la PKC (rôle d'adaptateur) - titine, desmine, myozénine (= calsarcine), thélétonine (T-Cap), filamine ■ Rôles : - maintien de la structure du sarcomère - mécano-senseur (activation de la voie MAPK ou de signalisation du Ca^{2+})
Myosine	<u>Généralité</u>	■ Moteurs moléculaires : - N-terminale = partie motrice - C-terminale = partie liant le cargo ■ Classifications - conventionnelles = myosine capable de s'associer aux filaments fins - non conventionnelles = myosine présente dans d'autres tissus non musculaires
	<u>Différents types</u>	■ Myosine I : - mouvement sur les filaments (transport vésiculaire) ■ Myosine II : - organisée en filaments épais dans le sarcomère - 2 chaînes lourdes (MHC) de 220 kDa - 2 chaînes légères essentielles (LC1) de 17 kDa - 2 chaînes légères régulatrices (LC2) de 20 kDa ■ Autres myosines : - myosine V, IX, XIII... - myosine VI (transport rétrograde vers l'extrémité moins des filaments fins)
	<u>Filaments épais</u>	■ Composition : - myosine II = molécule fibrillaire (~ 200 à 300 molécules) - molécules de myosines II regroupées en faisceaux avec émergence de <i>ponts</i> ■ Structure : - queue (2 chaînes lourdes) et 2 têtes fixant l'ATP (2 paires de chaînes légères) - MHC = <i>Myosin Heavy Chain</i> ; MLC = <i>Myosin Light Chain</i> - ELC = <i>Essential Light Chain</i> ; RLC = <i>Regulatory Light Chain</i> ■ Isoformes : - dans le cœur : myosine II de type α (rapide) et de type β (lente) - dans le m. squelettique : myosine II de type I (lent) et de type II (rapide)
Actine	<u>Généralité</u>	■ Caractéristiques : - protéine ubiquitaire du cytosquelette et de la motilité ■ Isoformes : - actine β et γ (non sarcoplasmique) - actine α (sarcoplasmique)
	<u>Filaments fins</u>	■ Actine G : - molécule globulaire - 4 sous-unités avec un ion Ca^{2+} au centre ■ Actine F : - bout bardé (+) : au niveau de la strie Z (cap-Z, α-actinine) - bout pointu (-) : extrémité libre (tropomoduline, titine, nébuline) - microfilament = enroulement de 2 filaments d'actine polymérisés - L = 1 μm ; D = 7 μm - $\frac{1}{2}$ vie de 7 jours
Contraction de la myofibrille	<u>Démasquage des sites de liaison</u>	1) dépolarisation de la membrane plasmique propagée le long du système T et transférée au RSL grâce à des protéines voltage-dépendantes 2) ouverture des canaux calciques au niveau du RSL 3) entrée du Ca^{2+} dans le cytosol (dissociation Ca^{2+}/calséquestrine) 4) fixation du Ca^{2+} à la troponine C 5) rupture de la liaison troponine I / actine 6) déplacement de la tropomyosine 7) démasquage des sites de liaison actine-myosine 8) liaison actine myosine possible

	<u>Cycle actine myosine</u>	1) têtes de myosine (ponts) liés à l'actine 2) fixation de l'ATP sur le site catalytique de la tête de myosine 3) dissociation entre l'actine et la tête de myosine 4) hydrolyse de l'ATP : ADP et Pi pas libérés 5) ouverture de l'angle pour former un <i>bras de levier</i> 6) déplacement (de 10 nm) de la tête de myosine par rapport à l'actine 7) libération du Pi -> refixation de la tête de myosine avec l'actine 8) libération de l'ADP -> fermeture de l'angle -> déplacement du filament fin
Le tissu musculaire strié cardiaque	<u>Caractéristiques</u>	■ Structure et fonction : - muscle strié particulier (pas de plaque motrice, syncytium fonctionnel) - activité pacemaker et non tétanisable ■ Contrôle : - battement cardiaque déterminé par le nœud sino-auriculaire (ou sinusal) - indépendant du SNC, mais influence du SNV (terminaisons nerveuses libres) -> accélération par le sympathique (noradrénaline) -> ralentissement par le parasympathique (acétylcholine)
	<u>Les cellules myocardiennes</u> (cardiomyocytes)	■ Caractéristiques : - cellules cylindriques aux extrémités bifurquées (L = 100-150 µm ; ℓ = 30 µm) - pas de jonctions neuro-musculaires (pas de plaque motrice) - récepteurs membranaires : à l'acétylcholine, aux catécholamines ($\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$), à l'angiotensine II, canaux calciques ligands dépendants... ■ Cytologie : - un noyau central unique - myofibrilles divergentes autour du noyau - région axiale fusiforme riche en organites cellulaires - mitochondries et grains de glycogène plus abondants
	<u>Jonctions cellule-cellule</u>	■ Traits scalariformes (= disques ou stries intercalaires) : - segments longitudinaux : desmosomes + Gap (entre les myofibrilles) - segments transversaux : desmosomes + fascia adherens (reliant les stries Z) - environ 10 disques intercalaires pour chaque cardiomyocyte
	<u>Cardiomyocytes contractiles</u>	■ Cardiomyocytes ventriculaires : → présence de tubules T (pas de triades, ni de citernes terminales) 1) dépolarisation de la membrane plasmique propagée le long du système T 2) ouverture des canaux calciques membranaires -> entrée du Ca^{2+} extrae 3) ouverture des canaux calciques du RSL -> libération du Ca^{2+} du RSL ■ Cardiomyocytes auriculaires : → pas de tubules T - Ca^{2+} provenant du milieu extracellulaire seulement (pas du RSL)
	<u>Régulation moléculaire de la contraction</u>	■ Isoformes de la myosine : - contraction rapide : myosine α - contraction lente : myosine β ■ Phosphorylation : • <i>de la troponine I</i> - par la PKA (via les catécholamines) - diminution de l'affinité du Ca^{2+} pour la troponine C • <i>de la MyBP-C</i> - diminution de la distance entre la tête de myosine et l'actine ↳ fixation actine-myosine favorisée • <i>de la myosine (RLC)</i> - par le MLC-Kinase - ↗ de la tension des fibres - ↗ de la vitesse de contraction-relaxation ■ Longueur de la fibre: - loi de Starling

Contractilité cardiaque normale et pathologique

Anatomie fonctionnelle	<u>Charpente fibreuse</u>	■ Caractéristiques : - constitué de tissu conjonctif fibreux dense - squelette fibreux situé au niveau des orifices valvulaires ■ Anneaux fibreux : - 4 anneaux au niveau de l'orifice mitral, tricuspide, aortique et pulmonaire - insertion des muscles auriculaires et ventriculaires sur ces anneaux
	<u>Travées myocardiques</u>	■ Définition : - enfilades de c cardiaques s'insérant par leur extrémité à un anneau fibreux - fibres musculaires disposées en spirale de l'épicarde vers l'endocarde ■ Contraction ventriculaire : → raccourcissement + important dans le sous-endocarde - épaissement radial - raccourcissement longitudinal - raccourcissement circonférentiel - mouvement de torsion (twist) ■ Comportement mécanique : • <i>en l'absence de stimulation</i> - déformation du muscle par la contrainte appliquée sur ses parois du fait des protéines élastiques du tissu de soutien (tissu conjonctif) • <i>en présence de stimulation</i> - production d'une force par le muscle du fait des protéines contractiles - contraction isométrique (force sans production de mouvement) - contraction isotonique (force avec production de mouvement)
	<u>Unité contractile myocardique</u>	■ Caractéristiques : - 75 % du volume myocardique total - c cylindriques aux extrémités bifurquées ($L = 100-150 \mu m$; $\ell = 30 \mu m$) - récepteurs membranaires : à l'acétylcholine, aux catécholamines ($\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$), à l'angiotensine II, canaux calciques ligands dépendants... ■ Répartition des myocytes : - fibres obliques sous-épicardiques (spirale ascendante) - fibres obliques sous-endocardiques (spirale descendante) - fibres circonférentielle à la partie moyenne - fibres longitudinales ■ Cytologie : - un noyau central unique - myofibrilles divergentes autour du noyau - région axiale fusiforme riche en organites cellulaires
Cycle cardiaque	<u>Pression ventriculaire</u>	■ Diastole : (8 mmHg) • <i>relaxation isovolumique</i> - valves mitrale et aortique fermées - volume ventriculaire constant • remplissage 1) ouverture de la valve mitrale 2) <u>remplissage rapide</u> du VG (gradient atrio-ventriculaire élevé) 3) <u>diastasis</u> (remplissage lent du VG) 4) <u>systole auriculaire</u> (surcroit de remplissage du VG) ■ Systole : (130 mmHg) • <i>contraction isovolumique</i> 1) fermeture de la valve mitrale 2) contraction du ventricule gauche (valve aortique fermée) • <i>éjection</i> 1) ouverture de la valve aortique (pression VG > pression aorte) 2) éjection du sang du VG vers l'aorte (rapide puis lente) 3) diminution de la pression plus rapide dans le VG que dans l'aorte 4) fermeture de la valve aortique (incisure dicrote)

	<u>Volume ventriculaire</u>	■ Volume ventriculaire maximal : (120 mL) - en télédiastole (fin du remplissage) et en contraction isovolumique ■ Volume d'éjection : (70 mL) - Fraction d'éjection = $\frac{\text{Volume éjecté}}{\text{Volume télédiastolique}} = 65 \%$ ■ Volume ventriculaire minimal : (50 mL) - en télésystole (fin de la vidange) et en relaxation isovolumique
	<u>Débit cardiaque</u>	■ Valeur normale du DC : - $DC = FC \cdot VE$ avec FC = fréquence cardiaque ; VES = volume d'éjection - au repos : DC = 5 à 7 L/min et index cardiaque = 2,5 à 3,5 L/min/m² ↳ index cardiaque = débit cardiaque / surface corporelle - à l'exercice : DC augmenté jusqu'à 6 fois sa valeur au repos ■ Diagramme de Guyton : (courbe de fonctions cardiaque et vasculaire) → débit cardiaque toujours égal au retour veineux - ↗ de la pression auriculaire → ↗ débit cardiaque et ↘ retour veineux
	<u>Pressions dans les cavités cardiaques</u>	■ Cavités droites : - oreillette : 3 mmHg en moyenne - ventricule : 18 mmHg / 4 mmHg - artère pulmonaire : 18 mmHg / 8 mmHg - capillaire pulmonaire : 8 mmHg (pression de l'OG) ■ Cavités gauches : - oreillette : 8 mmHg en moyenne - ventricule : 130 mmHg / 8 mmHg - aorte : 130 mmHg / 80 mmHg
Régulation du volume d'éjection	<u>Pré- et post-charges</u>	■ Précharge : - force exercée sur les parois des ventricules à la fin de la diastole - précharge influencée par le volume télédiastolique (loi de Starling) ↳ dépendant du retour veineux et de la compliance ventriculaire ■ Postcharge : - pression ou résistance opposée à l'éjection ventriculaire - postcharge influencée par la pression, les résistances artérielles et la contrainte pariétale (et donc l'épaisseur et la dilatation ventriculaire)
	<u>Contractilité, fréquence cardiaque</u>	■ Effet inotrope : - capacité des e myocardiques à se contracter en réponse à un PA - régulation intrinsèque (loi de Franck-Starling) - régulation extrinsèque (par le système sympathique) - inotropisme → ↘ volume télésystolique → ↗ volume d'éjection systolique ■ Effet lusitrope : - capacité des cellules myocardiques à se relâcher activement - lusitropisme → ↗ volume télédiastolique → ↗ volume d'éjection systolique ■ Effet chronotrope : - modification de la fréquence cardiaque en réponse à un potentiel d'action - sympathique -> effet chronotrope positif (fréquence cardiaque accélérée) - parasympathique -> effet chronotrope négatif (ralentissement de la FC) ■ Effet dromotrope : - capacité de conduction des cellules cardiaques ■ Effet bathmotrope : - modification de l'excitation en réponse à un potentiel d'action - effet bathmotrope positif = ↗ excitabilité par ↘ période réfractaire

	<u>Indices de contractilité et de remplissage</u>	■ Indices de contractilité : (inotropisme) • <i>intervalle de temps systolique</i> - rapport entre le temps de pré-éjection et le temps d'éjection - $\searrow$ contractilité $\rightarrow \nearrow$ temps de pré-éjection et $\searrow$ temps d'éjection • <i>indices isovolumiques</i> - pendant la contraction isovolumique (avant l'ouverture de la valve aortique) - vitesse maximale d'augmentation de la pression = $dP / dt_{\max}$ • <i>indices hémodynamiques</i> - cathétérisme du cœur droit (Swan-Ganz) - pression capillaire pulmonaire bloquée = pression oreillette gauche - mesure du débit cardiaque (méthode de thermodilution) • <i>indices basés sur la mesure des volumes et des dimensions</i> - fraction d'éjection = $VES / VTD = (VTD - VTS) / VTD$ - fraction de raccourcissement (mesure par échocardiographie) ■ Indices de remplissage : (lusitropisme) - vitesse maximale de variation de la pression = $-dP / dt_{\max}$ - chute de la pression ventriculaire pendant la relaxation isovolumique - compliance ($C = dP / dV$) et rigidité ($1 / C$) - vitesse de remplissage (précoce, rapide...)
		■ Travail ventriculaire : - surface à l'intérieur de la boucle - $W = \int P.dV = PAM \cdot VES$ 
Insuffisance cardiaque	<u>Définition</u>	■ Physiologiquement : - incapacité du cœur à assurer un débit suffisant au fonctionnement des différents organes dans des conditions normales de remplissage ■ Cliniquement : $\rightarrow$ association de symptômes et de signes à un dysfonctionnement du cœur - symptômes (asthénie, dyspnée d'effort, œdème des chevilles) - signes cliniques (tachycardie, turgescence jugulaire, crépitements, œdèmes) - anomalies structurales et fonctionnelles (cardiomégalie, galop, BNP $\nearrow$...)
	<u>Epidémiologie, mécanisme et étiologie</u>	■ Epidémiologie : - prévalence = 15 millions en France - surtout chez les sujets âgés (de plus de 75 ans) - 5 % des hospitalisations, 10 % des lits, 2 % des dépenses ■ Mécanisme et pronostic : - IC à fonction systolique altérée (FES bas) $\rightarrow$ infarctus - IC à fonction systolique conservée (FES normale) $\rightarrow$ sujet âgé (rigidité $\nearrow$) $\rightarrow$ survie à 5 ans inférieure à 50 % quelque soit la FES ■ Etiologie de l'IC : - influence du sexe (femmes), de l'âge (sujets âgés) - causée par une cardiopathie (hypertensive, ischémique, valvulaire, dilatation)

	<u>Remodelage cardiaque</u>	■ Définition : - changement de la géométrie des cavités cardiaques ■ Hypertrophie excentrique : - pour faire face à une $\nearrow$ du volume télédiastolique et une $\searrow$ du VES ↳ suite à une fuite valvulaire, maladies touchant le cytosquelette ■ Hypertrophie concentrique : - pour faire face à une augmentation de la pression systolique ↳ suite à une HTA, à une sténose aortique, maladies touchant le sarcomère - contrainte pariétale normalisée : $\sigma = T/e = (P.r)/e$
	<u>Phases de remodelage après infarctus</u>	■ Phase aiguë : - altération de la fonction ventriculaire gauche - dilatation ventriculaire $\rightarrow$ augmentation de la contrainte pariétale σ - baisse de la pression artérielle $\rightarrow$ activation systèmes neuro-hormonaux ■ Phase d'hypertrophie compensée : - remodelage induit par les facteurs mécaniques et neuro-hormonaux - normalisation de la contrainte pariétale (loi de Laplace) ■ Phase d'insuffisance cardiaque chronique : - persistance de la dilatation ventriculaire et d'une pression artérielle $\searrow$ - $\nearrow$ de la contrainte pariétale et activation des systèmes neuro-hormonaux $\rightarrow$ exacerbation du remodelage puis décès
	<u>Réponse à une surcharge de travail chronique</u>	■ Réponse cardiaque : - augmentation de l'épaisseur des parois ventriculaire ↳ contrainte pariétale σ normalisée (loi de Laplace) ■ Réponse cellulaire : - hypertrophie des cellules ($\nearrow$ de la taille et du nombre de sarcomères) - pas d'hyperplasies cellulaires car cardiomyocytes très différenciés ■ Réponse métabolique : - augmentation du nombre de sarcomères - remplacement de la myosine α par la myosine β (économie énergétique) ↳ β-MHC formant des ponts + lentement ($\searrow$ consommation énergétique) ■ Réponse génétique : $\rightarrow$ réexpression du programme fœtal • <i>activation de l'expression de la plupart des gènes</i> - permettant l'hypertrophie des myocytes et la multiplication des ϵ non musculaires (fibroblastes, cellules endothéliales) • <i>non-induction de l'expression de certains gènes</i> - SERCA, canaux Kv, récepteurs β adrénergiques ↳ pas exprimés car produits dilués dans un cardiomyocyte + volumineux • <i>expression de plusieurs isogènes</i> - myosine, créatine kinase, lactate déshydrogénase, Na^+/K^+ ATPase • <i>expression de gènes dans le ventricule adulte</i> - facteur atrial natriurétique (ANP) $\rightarrow$ activé par la surcharge mécanique
	<u>Conséquences du remodelage</u>	■ Effets bénéfiques à court terme : - adaptation énergétique (myosine $\alpha \rightarrow$ myosine β) - normalisation de la contrainte pariétale - adaptation hémodynamique de la pompe ■ Effets délétères à long terme : - perte de la capacité d'adaptation du système - fibrose ($\nearrow$ du nombre de fibroblastes, synthèse de collagène) - altération du cycle du calcium (non-induction de SERCA, canaux Kv...) - substrat des troubles du rythme
	<u>Facteurs déclenchants</u>	■ Facteurs mécaniques : - stress systolique (surcharge en pression) - étirement diastolique (canaux activés par le stretch) ■ Facteurs neuro-hormonaux : - angiotensine II, aldostérone - adrénaline, endothéline - facteurs de croissance (TNF, IGF, TGF...)

	<u>Voies de signalisation de l'hypertrophie</u>	■ Voie de la calcineurine : - transduction du stress mécanique par la protéine MLP vers la calcineurine ↳ inhibition de la calcineurine par la calsarcine (myozénine) - phosphatase permettant de déphosphoryler le facteur nucléaire NFAT - activée par le Ca^{2+} lié à la calmoduline et inhibée par la cyclosporine - NFAT impliqué dans le remodelage du cœur (hypertrophie) - voie stimulée par l'IC mais pas par l'exercice physiologique - NFAT = <i>nuclear factor activated T-cells</i> ■ Voie de la mélusine : - transduction du stress mécanique par les intégrines vers la mélusine - contrôle de la phosphorylation de GSK3 par la mélusine - absence de phosphorylation de NFAT et GATA4 par GSK3 (inactivée) - translocation nucléaire de ces facteurs nucléaires -> remodelage du cœur
--	--	---

Couplage excitation-contraction et source d'énergie

Potentiel d'action	<u>Potentiel membranaire</u>	■ Gradients de concentration : - MEC : Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ - cellule : K⁺, protéines A⁻ ■ Potentiel d'équilibre : $E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_{\text{ext}}}{[\text{ion}]_{\text{int}}} = \frac{60 \text{ mV}}{z} \text{Log} \frac{[\text{ion}]_{\text{ext}}}{[\text{ion}]_{\text{int}}}$ ■ Courant entrant/sortant : - sortant (E < 0) : sortie de charge + ou entrée de charge – - entrant (E > 0) : entrée de charge + ou sortie de charge – ■ Patch clamp : - technique électrophysiologique d'enregistrement des courants ioniques transitant à travers les membranes cellulaires - micropipette en verre remplie d'une solution ionique en contact avec la membrane d'une cellule vivante isolée
	<u>PA cardiaque</u>	■ Phase 0 : <i>dépolarisation rapide</i> - passage de – 90 mV à + 40 mV - due à une entrée massive de Na⁺ dans la cellule - courant entrant de Ca²⁺ légèrement activé ■ Phase 1 : <i>repolarisation précoce</i> - liée à l'activation transitoire de courant entrant de Cl⁻ et sortant de K⁺ ■ Phase 2 : <i>plateau du potentiel d'action</i> - liée à une inactivation lente et progressive du canal calcique ■ Phase 3 : <i>repolarisation finale rapide</i> - activation des courants K⁺ sortants et inactivation des courants Ca²⁺ entrants ■ Phase 4 : <i>potentiel membranaire de repos</i> - phase de dépolarisation spontanée diastolique lente pour les c cardionectrices ↳ potentiel de repos graduellement moins négatif jusqu'à atteindre un potentiel seuil à partir duquel se produit un potentiel d'action spontané
	<u>Courants potassiques</u>	■ Maintien du potentiel membranaire au repos : • <i>courant K⁺ à rectification entrante (Ik1)</i> - par les canaux Kir (<i>K⁺ channel inwardly rectifying</i>) - courant entrant de K⁺ dépolarisant (courant sortant bloqué par Mg²⁺ ou polyamines) • <i>pompe Na⁺/K⁺ ATPase</i> - sortie de 3 Na⁺ et entrée de 2 K⁺ (pompe électrogène) - courant sortant de Na⁺ hyperpolarisant • <i>canaux K⁺ doubles pores</i> - régulé par l'étirement, le pH, les acides gras... ■ Courants potassiques « retardés » pendant le PA : - phase 1 : courant K⁺ transitoire sortant Ito (<i>transient outward</i>) - phase 2 : courant K⁺ ultra-rapide sortant Ikur (<i>ultra-rapid</i>) - phase 3 : courant K⁺ rapide (Ikr) ou lent (Iks) - phase 4 : courant K⁺ à rectification entrante (Ik1)
	<u>Structure des canaux ioniques</u>	■ Canaux sodiques et calciques : - une seule molécule avec des motifs TM et des boucles internes et externes ■ Canal potassique : - 4 sous-unités (chacune semblable à un motif TM du canal Na⁺ ou Ca²⁺)

Couplage excitation-contraction	<u>Transitoire calcique</u>	■ Définition : - ensemble des mouvements de Ca^{2+} au cours d'un cycle de contraction-relaxation d'un myocyte cardiaque ■ Description : • <i>influx de Ca^{2+} extracellulaire</i> - via les canaux Ca^{2+} de type L • <i>libération du Ca^{2+} du RS</i> - via le récepteur de la ryanodine (RYP) • <i>diminution du Ca^{2+} intracellulaire</i> - repompage du calcium dans le RS - efflux de calcium hors de la cellule
	<u>Synapse calcique</u>	■ <i>Calcium Induced Calcium Release : (CICR)</i> - libération de calcium induite par le calcium - localisé au niveau de la diade (tubule T + citerne terminale du RS) - sparks (<i>étincelle calcique</i>) = évènement élémentaire du CICR lié à la libération de calcium d'une citerne terminale du réticulum sarcoplasmique ■ Canal Ca^{2+} de type L : - canal calcique lent dépendant du potentiel de membrane - activé par dépolarisation membranaire vers -40 mV ■ Récepteur de la ryanodine : (RYP) - protéine-canal capable de libérer le Ca^{2+} présent dans le RS - homo-tétramère constitué de 4 sous-unités - FKBP12.6 (calstabin) = protéine fixée sur chaque sous-unité du RYP permettant de synchroniser les RYP et de les maintenir fermés en diastole - sorcine = protéine se liant à RYP pour l'inhiber (sorcine inactivée par la PKA) - régulé (inhibé) par phosphorylation par $\neq$ kinases (PKA, CaMK) - CaMK = <i>calcium/calmodulin dependent protein kinase</i>
	<u>Relaxation du cardiomyocyte</u>	■ Repompage du Ca^{2+} dans le RS : - SERCA = <i>Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} ATPase</i> - transport de 2 ions Ca^{2+} au dépend d'une molécule d'ATP - activité de SERCA inhibée par le phospholamban (PL) déphosphorylé ↳ PL phosphorylé par la PKA favorisant l'effet lusitrope des agonistes adrénergiques ■ Calcium chassé hors de la cellule : - par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$: sortie d'un ion Ca^{2+} et entrée de 3 ions Na^+ - par la pompe Ca^{2+} ATPase de la membrane plasmique (PMCA) ■ Calcium pompé dans la mitochondrie : - grâce à l'uniport mitochondrial
	<u>Altération de la fonction pompe</u>	■ Insuffisance cardiaque : - diminution de l'expression de SERCA (altération de la relaxation) - découplage des RYP et FKBP (fuite en diastole de Ca^{2+}) - diminution de l'amplitude du courant calcique de type L - baisse de l'activité des récepteurs β-adrénergiques
Production d'énergie	<u>Caractéristiques</u>	■ Sources d'énergie : - les acides gras, le lactate et le glucose ■ Energétique cardiaque : - consommation d'environ 1 mM d'ATP par seconde - 90 % de l'énergie produite par la respiration mitochondriale et sous forme de phosphocréatine (rôle du système créatine kinase cardiaque) - 90 % des capacités oxydatives du cœur utilisées lors d'un exercice intense
	<u>Créatine kinase cardiaque</u>	■ Système créatine kinase cardiaque : - $\text{ATP} + \text{créatine} \xleftarrow{\text{Créatine Kinase (CK)}} \text{ADP} + \text{H}^+ + \text{PhosphoCréatine (PCr)}$ ■ CK mitochondriale : - située à proximité de la translocase ATP/ADP - permettant la sortie des liaisons riches en énergie sous forme de PCr ■ CK associée aux myofibrilles et au RS : - utilisation de la PCr pour rephosphoryler localement l'ADP en ATP - au niveau du RS : CK située à proximité de la pompe Ca^{2+} ATPase (SERCA) - au niveau des myofibrilles : CK fournissant l'ATP nécessaire à la contraction

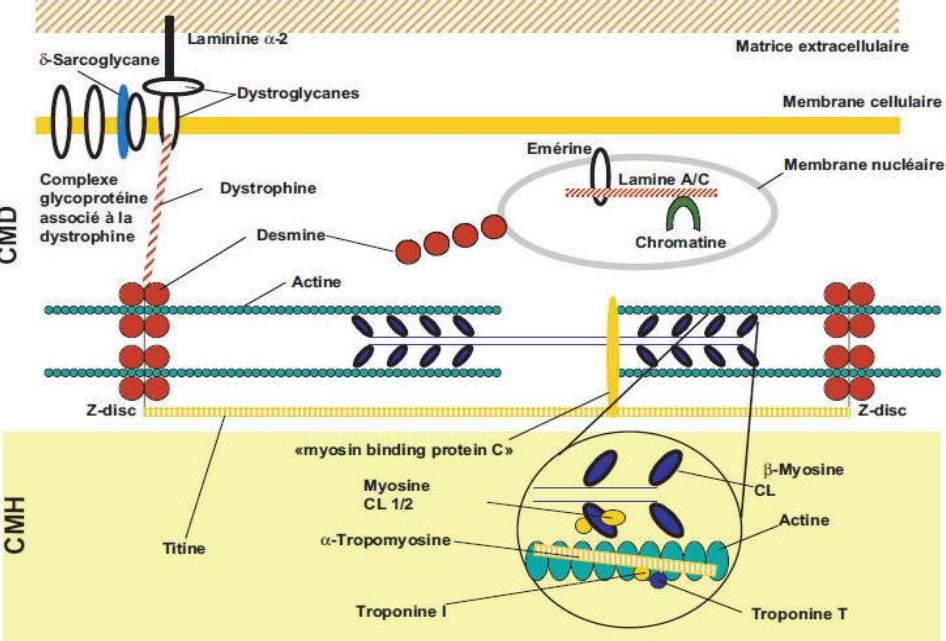
Régulation de la fonction cardio-vasculaire

Rappels	<u>Ganglions végétatifs</u>	■ Localisation : - sympathiques : à proximité de la moelle spinale - parasympathiques : dans la paroi des organes (ganglions intra-muraux) ■ Neurones préganglionnaires : - axones préganglionnaires myélinisés cholinergiques (récepteur muscarinique) - système sympathique : corne latérale de la moelle thoracique - système parasympathique : noyaux des nerfs crâniens (tronc cérébral) ou spinaux sacrés (métamères sacrés du cône terminal de la moelle) ■ Neurones postganglionnaires : - axones postganglionnaires amyéliniques (adrénergiques ou cholinergiques) - corps e des neurones postganglionnaires situés dans le ganglion végétatif
	<u>Innervation cardiaque</u>	■ Deux types d'innervation : • <i>intrinsèque</i> - le système nodal • <i>extrinsèque</i> - sympathique (nerfs cardiaques cervicaux) - parasympathiques (rameaux cardiaques issus du nerf vague) ■ Plexus cardiaque : → 12 nerfs cardiaques convergeant vers 2 plexus (sup. ou inf.) • <i>nerfs cardiaques parasympathiques</i> - supérieur, moyen, inférieur (droits et gauches) • <i>nerfs cardiaques sympathiques</i> - supérieur, moyen, inférieur (droits et gauches) ■ Physiologie : - modulation de la contractilité du nœud sinusal - effet dilatateur/constricteur des artères coronaires - tachycardie (excitation) du cœur par le sympathique - bradycardie (ralentissement) du cœur par le parasympathique
Système nerveux sympathique	<u>Caractéristiques</u>	■ Neuromédiateurs sympathiques : - adrénaline → effets sur les récepteurs α, β_1, β_2 - noradrénaline → effets sur les récepteurs α, β_1 - libérés dans la synapse par les neurones sympathiques - sécrétés dans le sang par les glandes médullo-surrénales ■ Récepteurs sympathiques : - protéine serpent à 7 domaines transmembranaires - récepteur α -> vaisseaux systémiques (vasoconstriction) - récepteur β_1 -> cœur (cardio-stimulateur) - récepteur β_2 -> vaisseaux (coronaires), bronches, utérus (effet dilatateur) - récepteur β_3 -> cœur (cardio-inhibiteur)
	<u>Récepteurs β</u>	■ Voie des récepteurs β_1 ou β_2 : 1) liaison des catécholamines sur le récepteur β_1 ou β_2 2) activation d'une protéine G_s puis de l'adénylate cyclase (ATP -> AMPc) 3) activation de la PKA par l'AMPc 4) phosphorylation des canaux Ca^{2+} du tubule T (de type L), de réticulum (RYR), de la sorcine (RYR), du phospholamban (SERCA), de la troponine I 5) entrée de calcium extracellulaire dans la cellule (par les canaux de type L) 6) activation de RYR et libération massif du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique 7) fixation du Ca^{2+} sur la troponine C -> liaison actine-myosine possible 8) recapture du calcium par SERCA dans le RS 9) sortie du Ca^{2+} restant dans le MEC par l'échangeur Na^+/Ca^{2+} ■ Voie du récepteur β_3 : 1) liaison des catécholamines sur le récepteur β_3 2) activation de la protéine G_i puis de la NO-synthase 3) production de NO puis de GMPc 4) activation d'une phosphodiesterase (AMPc -> AMP) 5) activation de la PKG par le GMPc inhibant la PKA

	<u>Récepteur α</u>	■ Voie du récepteur α : 1) liaison des catécholamines sur le récepteur α 2) activation d'une protéine G_q puis de la phospholipase C (PLC) 3) clivage du $PI(4,5)P_2$ en IP_3 et DAG 4) ouverture des canaux Ca^{2+} du RS par l'IP_3 5) activation de la PKC par le DAG et le Ca^{2+}
Système nerveux para-sympathique	<u>Caractéristiques</u>	■ Neuromédiateur parasympathique : - acétylcholine → effets sur le récepteur nicotinique et muscarinique ■ Récepteurs parasympathiques : - récepteur nicotinique → jonction neuro-musculaire (contraction) - récepteur muscarinique → ganglion végétatif, synapse post-ganglionnaire
	<u>Mécanisme moléculaire</u>	■ Mécanisme d'activation : 1) liaison de l'acétylcholine sur son récepteur muscarinique (M_2) 2) activation d'une protéine G_i puis inhibition de l'adénylate cyclase 3) PKA inhibée → effet inotrope et chronotrope négatif (cœur) ■ Mécanisme de désensibilisation : 1) phosphorylation du récepteur couplé aux protéines G par une GRK 2) fixation de l'arrestine sur le récepteur phosphorylé 3) internalisation du récepteur dans la cellule 4) récepteur ré-adressé plus tard à la MP
Régulation de la pression artérielle	<u>Régulation de la pression artérielle à court terme</u>	■ Régulation nerveuse : • <i>afférences périphériques (AP)</i> - transmission des influx nerveux provenant des barorécepteurs - nerfs afférents du sinus carotidien → voie de la 9^{ème} paire crânienne - nerfs afférents de la crosse de l'aorte → voie de la 10^{ème} paire crânienne • <i>noyau bulbaire du tractus solitaire</i> - projection de ces afférences périphériques dans le tractus solitaire - interneurons inhibiteurs de la substance réticulée (centre presseur) - interneurons stimulateurs du noyau dorsal du X (centre dépresseur) • <i>efférences périphériques</i> - du parasympathique (noyau dorsal du vague) → innervation du cœur - du sympathique (substance réticulée) → innervation cœur et vaisseaux ■ Régulation réflexe de la pression artérielle : • <i>baroréflexe à haute pression</i> - situés dans la paroi de la crosse de l'aorte et du sinus carotidien (SC) - baisse de pression artérielle et du volume d'éjection systolique ↳ le sympathique moins inhibé et le parasympathique moins stimulé • <i>baroréflexe à basse pression (volorécepteurs)</i> - situés dans cavités cardiaques, vaisseaux pulmonaires et grosses veines - correction des altérations de la pression veineuse (via la vasomotricité) - récepteurs ventriculaires sensibles à l'étirement (effet inotrope)
	<u>Régulation de la pression artérielle à moyen terme</u>	■ Mécanismes passifs : - augmentation de la volémie amortie par le secteur veineux - élévation du transfert liquidien du secteur capillaire vers le secteur interstitiel suite à une augmentation de la pression artérielle (↓ du volume circulant) ■ Mécanisme actif : → système rénine-angiotensine • <i>sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire suite à</i> - ↓ de la pression de perfusion rénale (dans l'artériole glomérulaire afférente) - ↓ de la concentration sodique dans la macula densa - activation du système nerveux sympathique (récepteurs β) • <i>métabolisme de l'angiotensine</i> - transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I par la rénine - transformation de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion sécrété par l'endothélium vasculaire (surtout au niveau pulmonaire) • <i>rôle de l'angiotensine II</i> - par effet direct sur le muscle lisse vasculaire (vasoconstriction) - par effet indirect sur la volémie en stimulant la sécrétion d'aldostérone

	<u>Régulation de la pression artérielle à long terme</u>	■ Contrôle rénal direct : - filtration glomérulaire conditionnée par la pression des capillaires glomérulaires et donc la pression artérielle systémique - $\nearrow$ de la pression artérielle $\rightarrow$ $\nearrow$ de la natriurèse et de la diurèse $\hookrightarrow$ diminution de la volémie et donc de la pression artérielle - natriurèse = teneur en Na^+ dans l'urine ; diurèse = volume d'urine ■ Mécanismes hormonaux : • <i>aldostérone</i> - sécrétée par la corticosurrénale (stimulée par l'angiotensine II) - permettant la réabsorption du Na^+ et donc la rétention d'eau (volémie $\nearrow$) • <i>peptides natriurétiques cardiaques</i> - ANP = <i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (produit par les oreillettes) - BNP = <i>Brain Natriuretic Peptide</i> (produit par les ventricules) - sécrétion de peptides natriurétiques cardiaques en réponse à l'étirement de la paroi des oreillettes (ANP) et des ventricules (BNP) - dans le rein = $\nearrow$ de la natriurèse et de la diurèse - dans les vaisseaux = $\nearrow$ de la perméabilité capillaire et vasodilatation • <i>arginine-vasopressine (ou ADH = anti-diuretic hormone)</i> - synthèse par l'hypothalamus puis stockage et libération par l'hypophyse - 3 types de récepteurs : AVPR1 (vasoconstriction), AVPR2 (vasodilatation, rétention d'eau) et AVPR3 (stimulation de la sécrétion d'aldostérone) - sécrétion de vasopressine suite à une diminution de la volémie $\hookrightarrow$ $\searrow$ de la natriurèse et de la diurèse dans le rein
Autres médiateurs	<u>Vasoconstricteurs</u>	■ Endothéline : • <i>caractéristiques</i> - polypeptide sécrété par l'endothélium vasculaire - 3 types d'endothéline (ET-1, ET-2, ET-3) • <i>récepteurs</i> - ET_A = vasoconstricteur (ET-1 et ET-2) - ET_B = vasodilatateur (ET-1, ET-2, ET-3) • <i>métabolisme</i> - synthétisée en préproendothéline puis clivée en proendothéline - proendothéline (<i>grosse endothéline</i>) convertie par l'enzyme de conversion - diffusion de l'endothéline mature vers la média ou sécrétée dans le sang
	<u>Vasodilatateurs</u>	■ Bradykinine : • <i>caractéristiques</i> - précurseur (kininogène) sécrété dans le sang par le foie - dans les tissus (induction de la douleur), dans la circulation (vasodilatation) • <i>récepteurs</i> - β_2-kininergique = effets vasodilatateurs - β_1-kininergique = rôle dans l'inflammation (douleur) • <i>métabolisme</i> - transformée en bradykinine active par les enzymes de la paroi vasculaire - inactivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine ■ Monoxyde d'azote : (NO = EDRF) • <i>caractéristiques</i> - synthétisé par l'endothélium (NO-synthase) puis diffusion vers la média - L-arginine $\rightarrow$ NO + L-citrulline • <i>facteurs de libération d'EDRF</i> - facteurs mécaniques : $\nearrow$ du débit artériel (théorie métabolique de l'autorégulation) - facteurs neuro-hormonaux : ADH (AVPR2), catécholamines (α_2, β_2) - autres : histamine, bradykinine, thrombine (produit plaquettaire) • <i>NO-synthases</i> - constitutives : endothéliale (eNOS), neuronale (nNOS) - inductible : iNOS $\rightarrow$ expression induite par les cytokines (inflammation) • <i>effets du NO</i> - faibles doses : vasodilatation, chronotrope négatif et inotrope positif - fortes doses : vasodilatation, chronotrope négatif et inotrope négatif

Mécanismes d'altération de la fonction contractile

Cardio-génétique	<u>Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)</u>	■ Caractéristiques cliniques : - prévalence : 1/500 chez le jeune adulte - évolution : mort subite (1^{er} diagnostic) ou insuffisance cardiaque - diagnostic : échocardiographie, ECG ■ Génétique : - forme familiale de transmission autosomique dominante (dans 50 % des cas) - forme sporadique : néomutations (mutations spontanées) - mutations de gènes codant pour les protéines du sarcomère ↳ chaîne lourde de la β-myosine, tropomyosine, MyBPC, troponine T et I, actine - altération de la contraction et relaxation du muscle cardiaque partiellement compensée par l'hypertrophie ventriculaire gauche
	<u>Cardiomyopathie dilatée (CMD)</u>	■ Caractéristiques cliniques : - prévalence : 50/100 000 chez l'adolescent et le jeune adulte - évolution : insuffisance cardiaque et parfois mort subite - diagnostic : échocardiographie, cathétérisme cardiaque ■ Cardiomyopathie familiale et monogénique : (25 %) • <i>maladie récessive liée à l'X</i> - CMD souvent associée à une atteinte de la musculature squelettique - diverses mutations du gène codant pour la dystrophine • <i>transmission autosomique récessive</i> - CMD avec insuffisance ventriculaire gauche - mutations du gène codant pour la sarcoglycane - perturbation du transfert de force du sarcomère dans le tissu conjonctif • <i>transmission autosomique dominante</i> - CMD, avec trouble du système de conduction, associée à une myopathie - mutations du gène codant pour la lamine, la desmine, la β-myosine • <i>maladie mitochondriale</i> - CMD avec perte auditive sensori-neurale ■ Cardiomyopathie sporadique et multifactorielle : (75 %) • <i>définitions</i> - multifactorielle = effets conjoints des gènes et FDR lié à l'environnement ↳ interactions entre des polymorphismes génétiques (SNP) et l'environnement - sporadique = mutations spontanées (néomutations) • <i>gènes modificateurs</i> - polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine - influence du polymorphisme sur le VO₂ des patients insuffisants cardiaques • <i>gènes de susceptibilité</i> - polymorphisme C/T du récepteur de type A de l'endothéline
	<u>Mutations en cas de CMH ou de CMD</u>	 The diagram illustrates the molecular mechanisms of Cardiac Myopathy (CMH) and Dilated Cardiomyopathy (CMD). It shows the cell membrane, nucleus, and sarcomere. In CMD, mutations in dystrophin, sarcoglycan, and desmin are highlighted. In CMH, mutations in myosin, tropomyosin, and troponin are highlighted. The diagram also shows the interaction between the cell membrane and the nucleus, involving laminins and emerin.

	<u>Cardiomyopathie restrictive</u>	■ Définition : - altération du remplissage ventriculaire (VG rigide) avec dysfonction diastolique par réduction du volume télé-diastolique et fonction systolique conservée ■ Caractéristiques cliniques : - prévalence : rare - âge de début : variable - évolution : insuffisance cardiaque - diagnostic : échocardiographie, cathétérisme cardiaque ■ Génétique : - survenue souvent spontanée (néomutations) - parfois transmission autosomique dominante (rare)
Cœur ischémique	<u>Ischémie aiguë</u>	■ Définition : - insuffisance circulatoire aiguë par oblitération d'une artère coronaire compromettant rapidement la viabilité du cœur et le pronostic vital ■ Mécanisme de l'ischémie : • <i>sténose coronaire (angor)</i> - obstruction partielle d'une artère coronaire (diminution du débit coronaire) → ischémie (en aval de la sténose) survenant uniquement à l'effort • <i>occlusion coronaire (infarctus)</i> - remaniement de la plaque (rupture de plaque avec formation d'un thrombus) → ischémie transmurale détruisant tout l'épaisseur de la paroi myocardique touchée, de l'épicarde à l'endocarde (infarctus transmural) • <i>spasme coronaire (angor)</i> - contraction musculaire de la paroi de l'artère entraînant un rétrécissement - réduction brutale du calibre de l'artère coronaire
	<u>Sidération ou stunning</u>	■ Définition : - dysfonction prolongée du myocarde reperfusé malgré l'absence de lésion irréversible (retour à la normale dépendant de la sévérité de l'ischémie) - suite à une ischémie per-opératoire globale consécutive à une protection myocardique inadéquate (cardioplégie = technique visant à arrêter le cœur) ■ Physiopathologie : • <i>lésions des cellules contractiles</i> - production de radicaux libres lors de la reperfusion du cœur ischémique ↳ effet délétère sur l'appareil contractile du myocarde - surcharge en calcium (conséquence de la cardioplégie) ↳ solutions cardioplégiques (injectées dans les artères coronaires) riches en K^+ ↳ hyperkaliémie favorisant l'émergence d'un courant calcique • <i>lésions des cellules endothéliales</i> - altération de la vasomotricité coronaire lors de la reperfusion ↳ diminution du NO produit ou libéré (car NO inactivé par les radicaux libres) - contraction des vaisseaux coronaires (spasmes et/ou ↓ du débit) sous l'effet des dérivés vasoconstricteurs des plaquettes sur les CML lors de la reperfusion
	<u>Hibernation</u>	■ Définition : - hypokinésie adaptative d'un territoire myocardique de bas débit coronaire ■ Physiopathologie : - adaptation du myocarde réduisant sa contractilité suite à une réduction chronique du débit coronaire (causé par une sténose coronaire) - diminution de l'oxydation des AG et augmentation de la glycolyse anaérobie - en cas d'augmentation soudaine des besoins → phénomène d'apoptose ■ Intérêt : - récupération rapide de la fonction contractile du myocarde dès le rétablissement du flux sanguin coronaire (amélioré par angioplastie ou pontage)

	<u>Nécrose myocardique</u>	■ Définition : - lésion irréversible (mort) d'une zone plus ou moins étendue du myocarde - secondaire à une ischémie prolongée (occlusion coronaire) de plus de 20 min. - évolution de l'endocarde vers l'épicarde ■ Modifications métaboliques : - production de lactates aboutissant à une acidose - production de radicaux libres (ROS) - baisse du K^+ intracellulaire et augmentation du Ca^{2+} cytosolique ■ Histologie : - premières heures : disparition de la striation, noyau pycnotique - 3 premiers jours : apparition d'un infiltrat de cellules inflammatoires - 8^{ème} jour à 6 semaines : apparition de fibroblastes et synthèse de collagène
	<u>Facteurs déterminants de l'infarctus</u>	■ Taille de la zone ischémique : (zone à risque) - région du myocarde vascularisée par l'artère coronaire occluse - plus occlusion coronaire proximale -> plus infarctus du myocarde étendu ■ Durée et intensité de l'ischémie : - degré de réduction du débit sanguin myocardique ■ Existence de collatérales : - persistance du débit sanguin dans zone ischémique après occlusion coronaire - formation de collatérales venant des zones non ischémiques via des connexions artériolaires principalement épicaudiques (avec zones ischémiques) - développement de la collatérale par un processus d'artériogénèse ■ Phénomène de pré-conditionnement : - brefs épisodes répétés d'ischémie suivie d'une reperfusion permettant de protéger le cœur d'une ischémie prolongée consécutive et d'inhiber l'apoptose
	<u>Remodelage suite à un IDM</u>	■ Phase aiguë : - altération de la fonction ventriculaire gauche - dilatation ventriculaire → augmentation de la contrainte pariétale σ - baisse de la pression artérielle → activation systèmes neuro-hormonaux ■ Phase d'hypertrophie compensée : - remodelage induit par les facteurs mécaniques et neuro-hormonaux - normalisation de la contrainte pariétale (loi de Laplace) ■ Phase d'insuffisance cardiaque chronique : - persistance de la dilatation ventriculaire et d'une pression artérielle $\searrow$ - $\nearrow$ de la contrainte pariétale et activation des systèmes neuro-hormonaux → exacerbation du remodelage puis décès
	<u>Répercussions de l'IDM sur la fonction du cœur</u>	■ Dysfonction diastolique : - ralentissement de la relaxation ventriculaire et $\nearrow$ de la rigidité du ventricule - problème de remplissage du ventricule -> $\searrow$ du débit cardiaque (IC) ■ Asynchronisme : - de la contraction des parois ventriculaires gauches ($\searrow$ de l'efficacité cardiaque) - traitement par la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)

Troubles du rythme

Troubles du rythme	<u>Arythmie</u>	■ Définition : - variations inappropriés du rythme cardiaque mettant en jeu des mécanismes non physiologiques ■ Exemples : • <i>extrasystole</i> - dépolarisation prématurée par rapport au cycle cardiaque de base en rapport avec un foyer ectopique atrial ou ventriculaire • <i>tachycardie</i> - série de plus de 3 extrasystoles consécutives
Protection de la survenue d'arythmie	<u>Principaux mécanismes</u>	■ Au niveau cellulaire : - hyperpolarisation de la membrane au repos - activation rapide et synchrone des myocytes - durée prolongée de la phase de plateau (PRE) - recaptage rapide du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique - absence de pente de dépolarisation diastolique ■ Au niveau tissulaire : - anisotropie - syncytium homogène ■ Au niveau de l'organe : - gradient de repolarisation - système de conduction antérograde - pace maker dominant
	<u>Périodes réfractaires</u>	■ Période réfractaire effective : (PRE) - période durant laquelle une e ou un tissu ne peut pas être excité ou dépolarisé - membrane dépolarisée ne pouvant répondre à un stimulus qq soit son intensité ↳ canaux Na^+ ouverts pas activés par un autre stimulus qq soit l'intensité du PA ■ Période réfractaire relative : (PRR) - période durant laquelle une cellule ou un tissu ne peut être excité ou dépolarisé que par une stimulation supérieure à la valeur seuil - canaux K^+ (ouverts au sommet du PA) en cours de fermeture ↳ ouverture des canaux Na^+ par un stimulus contrecarrée par la fuite persistance de K^+ → nécessité d'un stimulus + important pour amener la membrane au seuil
	<u>Anisotropie</u>	■ Disques intercalaires : - connexines présentes au niveau des segments longitudinaux (entre myofibrilles) ■ Notion d'anisotropie : - conduction dans le sens longitudinal (et non transversal)
	<u>Gradient de repolarisation</u>	■ Définition : - dépolarisation de la couche sous-endocardique vers la couche sous-épicaire (et inversement pour la repolarisation) ■ Protéine KCHIP : (<i>Kv Channel Interacting Protein</i>) - protéine contrôlant l'adressage des canaux Kv à la MP - gradient d'expression de KCHIP de la couche SS-Endo vers la couche SS-Epi ■ Gradient de canaux K^+ : - plus de courant K^+ repolarisant dans la couche sous épicaire - période réfractaire plus longue dans la couche sous endocardique
Mécanismes des arythmies	<u>Automatisme anormal</u>	■ Mécanisme : - par hyperexcitabilité liée à la présence d'un foyer ectopique (échappement) - par automatisme développé à partir d'un potentiel de membrane réduit ■ Conséquences : - dépolarisation du potentiel de membrane en diastole ■ Circonstances de survenue : - échappement dans les blocs atrio-ventriculaires - hyperthyroïdie, fièvre

	<u>Activités déclenchées</u>	■ Post-dépolarisations précoces : - EAD = <i>early after depolarization</i> - repolarisation interrompue (avant la fin de la phase 3) par une nouvelle dépolarisation pouvant générer un potentiel d'action prématuré - activité soutenue à l'origine de torsades de pointe - acquise (neuroleptiques...) ou congénitale ■ Post-dépolarisations tardives : - DAD = <i>delayed after depolarization</i> - activité oscillatoire survenant après la repolarisation complète de la cellule (et la phase 4) pouvant générer un potentiel d'action prématuré - à l'origine de tachycardie plus ou moins soutenue - liée à des oscillations anormales de Ca^{2+} lors de la diastole (sortie du RYR) ↳ activité anormale de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (échangeur électrogène) ■ Récepteurs RYR et les arythmies: - absence de FKBP (calstabin) → apparition d'arythmies (DAD) - surexpression de FKBP (calstabin) → pas d'arythmie - inhibition des RYR par la flecainide → pas d'arythmie
	<u>Réentrée et réflexion</u>	■ Réentrée : • <i>définition</i> - circulation de l'impulsion électrique autour d'un obstacle conduisant à l'excitation répétée du myocarde • <i>nature de l'obstacle</i> - anatomique = voie accessoire (faisceau de Kent) - fonctionnel = réflexion, anisotropie, hétérogénéité transmurale, circuit dominant ■ Réflexion : • <i>définition</i> - blocage de la conduction de myocyte à myocyte mais conduction persistante en aval du bloc avec réflexion de l'influx favorisant la survenue de réentrée • <i>causes</i> - connexines déplacées au pôle latéral des cellules entraînant une conduction transversale anormale et une conduction longitudinale altérée

Méthodes d'étude de la contraction cardiaque

Méthodes d'étude chez l'animal	<u>Généralité</u>	■ Cardiomyopathies : - maladies du myocarde associées à une dysfonction cardiaque - cardiomyopathies non ischémiques (hypertrophiques, dilatées, restrictives) - cardiomyopathies ischémiques ■ Consommation myocardique en O₂ : - fréquence cardiaque - contrainte pariétale (pré- et post-charge) - contractilité (inotropisme)
	<u>ECG</u>	■ ECG contraint : - souris placée dans une cage de verre et assise sur 2 plaques conductrices ■ ECG par télémetrie : - implantation du capteur en intra-péritonéal (sous-cutané) ■ Interprétation : - ↗ du délai entre signal électrique et réponse mécanique lors d'une cardiopathie - ↘ variabilité du rythme cardiaque lors d'une cardiopathie
	<u>Mesures in vivo</u>	■ Echocardiographie : • <i>caractéristiques</i> - haute résolution (car cœur petit et fréquence cardiaque rapide) • <i>différentes modalités</i> - imagerie = mesure de l'épaisseur des parois, des diamètres transversaux... - doppler = mesure du volume d'éjection systolique, du débit sanguin... ■ Sonomicrométrie : - cristaux piézo-électriques implantés dans le myocarde - mesure du temps de propagation d'une impulsion US entre plusieurs cristaux ■ Imagerie par résonance magnétique : - suivi par IRM de cristaux piézo-électriques implantés dans le myocarde ■ Cathétérisme cardiaque : - cathéter placé chirurgicalement dans les cavités cardiaques
Méthodes d'étude chez l'homme	<u>Hémo-dynamique intracardiaque</u>	■ Cathétérisme intracardiaque : - cathéter de Schwan-Ganz - cathétérisme droit ou gauche ■ Angiocardiographie : - utilisation d'un produit de contraste iodé - pour étudier le remplissage ou la vidange des cavités (fuite, dilatation...) - pour rechercher une sténose des coronaires (coronarographie)
	<u>Modalités d'échographie</u>	■ Mode bidimensionnel 2D : - construction d'une image en 2 plans permettant d'obtenir des coupes ■ Mode tridimensionnel 3D : - reconstruction d'un volume à partir d'images planes ■ Mode temps-mouvement (TM) : - pour obtenir une image des structures cardiaques en mvt en fonction du tps ■ Mode Doppler : - tissulaire = pour suivre les parois du cœur en mouvement en fonction du tps - de flux = pour suivre le mvt du flux sanguin dans le cœur et les gros vaisseaux ■ Mode contraste : - injection de microbilles dans le sang (réfléchissant les US) - pour détecter un passage anormal du sang vers une cavité cardiaque (shunt) - pour détecter des zones du myocarde non perfusées (ischémie)
	<u>Fenêtres d'échographie</u>	■ Echocardiographie transthoracique : (TT) - sonde promenée sur le thorax du patient - pour étudier la cinétique et la morphologie structurale des cavités cardiaques ■ Echocardiographie transœsophagienne : (TO) - capteur situé à l'extrémité d'un endoscope souple introduit dans l'œsophage - pour mieux visualiser les structures post. du cœur (valves, oreillettes) ■ Echocardiographie épicaudique : - capteur déposé à la surface du cœur en per-opératoire - pour mieux visualiser les structures ant. du cœur (complète l'écho. TO)

	<u>Echographie de stress</u>	■ Echographie de stress : - pour rechercher une modification de contraction d'une paroi cardiaque lors d'un stress physique (test d'effort) ou d'un stress chimique (injection de dobutamine)
	<u>Incidences de l'échographie</u>	■ Echocardiographie transthoracique : • <i>coupe grand axe du cœur</i> - incidence sternale • <i>coupe petit axe du cœur</i> - incidence para-sternale gauche • <i>coupe 4 ou 5 cavités du cœur</i> - capteur placé au niveau du choc de pointe ou du creux xiphoïdien - inclinaison vers le haut pour dégager l'orifice aortique (5 cavités) • <i>coupe de la crosse de l'aorte</i> - incidence supra-sternale ■ Echocardiographie transœsophagienne : - œsophage supérieur = crosse de l'aorte + aorte ascendante - œsophage moyen = coupe 4 cavités + coupe grand axe - trans-gastrique = coupe petit axe des ventricules
	<u>Applications de l'échographie</u>	■ Evaluation de la masse ventriculaire gauche : (mode TM) → réalisé lors d'une échographie prénatale de routine - mesure du diamètre du ventricule gauche à la fin de la diastole - mesure de la taille du mur postérieur du VG et du septum interventriculaire ■ Estimation de la fraction d'éjection du VG : (mode TM) - grâce à la méthode de Simpson (estimant les volumes du VG) ↳ mesure du diamètre télédiastolique et télésystolique du VG ■ Estimation du débit aortique : (Doppler pulsé) - surface aortique calculée à partir du diamètre (mesurée en écho. TO) - vitesse sanguine mesurée à l'aide du Doppler pulsé ou continu
	<u>IRM et TEP/TDM</u>	■ IRM : - séquence d'acquisition rapide (≠ techniques d'accélération l'acquisition) - synchronisation avec le mouvement cardiaque (couplage avec l'ECG) - arrêt de mouvements respiratoires (si apnée impossible -> synchronisation) ■ TEP/TDM : • <i>tomodensitométrie cardiaque</i> - réalisation en post-traitement de reconstructions 3D surfaciques ou volumiques - visualisation des artères coronaires (coro-TDM) - évaluation de la calcification des artères coronaires (score calcique) • <i>TEP cardiaque</i> - images fonctionnelles du métabolisme glucidique du cœur

Thérapie génique et cellulaire

Thérapie génique myocardique (TGM)		
Généralité	<u>Caractéristiques</u>	■ Définition : - stratégie thérapeutique consistant à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie ■ Objectifs : - transférer le plus grand nombre possible de cardiomyocytes - restaurer une homogénéité phénotypique dans le cœur ↳ car hétérogénéité à l'origine de troubles du rythme...
	<u>Différents problèmes</u>	■ Choix du vecteur : - pour transférer un gène d'intérêt dans le myocarde adulte - problème d'immunogénicité, de production et de sécurité ■ Délivrance du vecteur : - ciblage du myocarde <i>in vivo</i> ■ Choix du ou des gènes d'intérêt thérapeutique : • <i>indication idéale de la thérapie génique</i> - pour les cardiopathies familiales car gène responsable identifié • <i>thérapie monogénique « aléatoire »</i> - étiologie très variée de l'insuffisance cardiaque (HTA, valvulopathie...)
Transfert d'ADN et choix du vecteur	<u>Vecteurs viraux</u>	■ Adénovirus : - virus à ADN avec une capside sans enveloppe - de taille assez grande et inactivé par une seule mutation - pouvant infecter des cellules non mitotiques - mais expression transitoire car virus immunogène ■ Adeno-associated viruses : (AAV) - petit virus à ADN simple brin avec une capside sans enveloppe - de taille plus petite que les adénovirus - pouvant infecter les cellules non mitotiques - expression stable mais pas de sites spécifiques d'intégration ↳ virus moins immunogène (que les adénovirus) - mais transfection plus difficile (nécessité de hauts titres) ■ Lentivirus : - rétrovirus à ARN - transfection du génome grâce à la transcriptase inverse - expression stable car virus moins immunogène - mais transfection plus difficile (nécessité de hauts titres)
	<u>Vecteurs non viraux</u>	■ Polymères : - chargés ou non ■ Lipides cationiques : - formant des lipoplexes - interactions électrostatiques avec l'ADN ■ Liposomes : - ADN encapsulé dans l'espace aqueux
Modalité de délivrance du vecteur	<u>Injection intra-myocardique ou intrapéricardique</u>	■ Injection intra-myocardique directe : - expression du transgène limitée à la région entourant le point d'injection - perspectives d'application : chirurgie cardiaque ou cathétérisme cardiaque ■ Injection intra-péricardique : - injection du vecteur dans le sac péricardique (entre les 2 feuillets) - avantages : contamination extracardiaque limitée et vecteur conservé - inconvénients : mauvaise diffusion du vecteur à travers le feuillet viscéral ↳ injection de métalloprotéases pour digérer en partie le tissu péricardique et permettre une diffusion profonde du vecteur à travers la paroi du ventricule

	<u>Injection endo-vasculaire</u>	■ Facteurs déterminant le transfert du vecteur : - concentration du vecteur dans le tampon de perfusion - temps de résidence de ce tampon dans les vaisseaux coronaires - perméabilité des vaisseaux capillaires pour améliorer l'efficacité du transfert ↳ traitement des a. coronaires par l'histamine, la sérotonine, la bradykinine ■ Injection dans la circulation coronaire : ● <i>différentes méthodes</i> - injection du vecteur par un cathéter placé dans le VG ou la racine de l'aorte ● <i>transfert du vecteur amélioré quand</i> - ↗ de la pression des artères coronaires (clapage de l'aorte) permettant l'ouverture de passages entre les e endothéliales (diffusion facilité du vecteur) - ↘ du retour veineux (clapage de l'artère pulmonaire) permettant une ↘ du VTD et une meilleure perfusion des couches sous-endocardiques - interruption transitoire du flux coronaire pendant et juste après l'injection - flux veineux coronaire occlus avant et pendant l'injection du côté artériel ■ Injection dans la circulation systémique : - vecteur mélangé à des particules qui éclatent dans la µcirculation coronaire sous l'effet d'un faisceau d'US délivré au myocarde par voie transcutanée
Fonctions et gènes cibles de la TGM	<u>Caractéristiques</u>	■ Protéger le myocarde contre l'ischémie : - injection dans le myocarde d'ADNc du FGF dans le myocarde favorisant l'angiogenèse lors d'un infarctus - surexpression de protéines de choc thermique (HSP) pour rendre les myocytes plus résistants à l'ischémie (apoptose inhibée) ■ Corriger une altération fonctionnelle du myocarde : - choix difficile du gène cible en vue de thérapie génique : normalisation de la fonction permettant de corriger l'altération fonctionnelle de l'organe entier ? ■ Intérêt de la thérapie génique : - insertion d'un promoteur d'expression tissu spécifique (dans le myocarde) ↳ promoteur de la protéine MyBPC (isoforme myocardique) - insertion d'une séquence régulatrice permettant de déclencher l'expression du transgène en fonction des stimuli physiologiques ou pathologiques ↳ promoteur de l'ANP stimulé par la surcharge de travail hémodynamique permettant une thérapie génique « induite par la maladie »
	<u>Correction d'une fonction altérée du myocyte</u>	■ Modification de la durée du potentiel d'action : - ↘ de l'expression des canaux Kv dans les myocytes hypertrophiés - surexpression des canaux potassiques Kv (repolarisant) permettant de raccourcir la durée du potentiel d'action (augmentée dans les hypertrophies) ■ Modification de la relaxation du myocyte : - ↘ de l'expression de SERCA dans les myocytes hypertrophiés - surexpression de SERCA permettant de raccourcir la phase de relaxation et de diminuer la $[Ca^{2+}]$ diastolique et d'améliorer la contractilité du VG ■ Modulation de la transduction du signal β-adrénérique : - ↘ de l'expression des récepteurs β1 et ↗ de l'expression de la β-ARK, une kinase désensibilisant les récepteurs, dans les myocytes hypertrophiés - surexpression du récepteur β-adrénérique ou une surexpression d'un inhibiteur de la β-ARK permettant de prévenir l'évolution de l'IC ↳ stimulation des récepteurs β-adrénériques permettant de protéger les myocytes contre un agent pro-apoptotique (ischémie, stress oxydatif, étirement) - β-ARK = <i>β-adrenergic receptor kinase</i>

Thérapie cellulaire cardiaque

Types de cellules utilisées	<u>Cardiomyocytes</u>	■ Cardiomyocytes fœtaux ou néonataux : - utilisation de cellules fœtales ou néonatales (car cardiomyocytes adultes très différenciés donc sans capacité proliférative) - assemblage de ces cellules en amas isolés au sein du tissu fibreux ou - établissement de jonctions communicantes avec des cellules résidentes - problèmes d'ordre immunologique (allogreffes), quantitatif et éthique ■ Cellules souches cardiaques adultes : - mis en évidence par le phénomène de mismatch sexuel ↳ cœur féminin greffé chez un sujet masculin ou inversement - présence de cardiomyocytes et de e endothéliales du receveur dans greffon ↳ migration de précurseurs cardiaques (du sang circulant ou du tissu adjacent au greffon) pour se différencier dans le greffon en e endothéliales, cardiaques
	<u>Cellules de la moëlle osseuse</u>	■ Cellules hématopoïétiques : - soutien de la néo-angiogenèse et de la cardiomyogenèse - rares phénomènes de fusions entre e hématopoïétiques et cardiomyocytes - absence probable de différenciation en e endothéliales ou cardiaques ■ Cellules mésenchymateuses : - à l'origine des ostéoblastes, chondroblastes, adipoblastes, myoblastes... - différenciation en cardiomyocytes ou soutien de l'angiogenèse ■ Cellules souches adultes multipotentes : - MAPC = <i>multipotent adult progenitor cells</i> - différenciation en cardiomyocytes ■ Cellules endothéliales : - préparées et amplifiées <i>in vitro</i> à partir de la moëlle osseuse - implantation dans le myocarde infarci pour augmenter la perfusion sanguine ↳ recrutement de cardiomyocytes hibernants à proximité des zones de lésion
	<u>Cellules souches embryonnaires</u>	■ Caractéristiques : - cellules ES = cellules souches embryonnaires pluripotentes - isolées à partir de la masse cellulaire interne au stade blastocyste ■ Potentialité : - différenciation en cellules cardiaques (cardiomyocytes ou e endothéliales)
	<u>Cellules musculaires</u>	■ Cellules musculaires lisses : - différenciation en cardiomyocytes ? ■ Cellules musculaires squelettiques : - myoblastes (e satellites) = cellules souches du muscle strié squelettique - implanté dans un cœur infarci pour former un tissu musculaire squelettique au sein du myocarde → assistance à la contractilité et à l'angiogenèse - rôles d'attracteurs ou d'activateurs des précurseurs cardiaques résidents - rares phénomènes de fusion (pas de trans-différenciation)
Mécanismes cellulaires	<u>Cardiogenèse</u>	■ Pluripotentialité : - cellules embryonnaires ES, cellules adultes multipotentes (MAPC) - capables de donner toutes les cellules spécialisées d'un embryon (3 feuillets) ■ Fusion cellulaire : - entre un cardiomyocyte et une autre cellule (e hématopoïétiques, myoblastes) ■ Trans-différenciation : - passage d'un type différencié à un autre - cellules hématopoïétiques, mésenchymateuses, CML?
	<u>Angiogenèse</u>	■ Effet paracrine : - sécrétion de facteurs angiogéniques (VEGF, FGF) par les cellules hématopoïétiques, les cellules mésenchymateuses ou les myoblastes ■ Recrutement cellulaires : - de progéniteurs endothéliaux pour former des néo-vaisseaux

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Introduction	<u>Définition</u>	■ Physiologiquement : - incapacité du cœur à assurer un débit suffisant au fonctionnement des différents organes dans des conditions normales de remplissage ■ Cliniquement : → association de symptômes et de signes à un dysfonctionnement du cœur - symptômes (asthénie, dyspnée d'effort, œdème des chevilles) - signes cliniques (tachycardie, turgescence jugulaire, crépitants, œdèmes) - anomalies structurales et fonctionnelles (cardiomégalie, galop, BNP ↑...)
	<u>Epidémiologie mécanisme et étiologie</u>	■ Epidémiologie : - prévalence = 15 millions en France - surtout chez les sujets âgés (de plus de 75 ans) - 5 % des hospitalisations, 10 % des lits, 2 % des dépenses ■ Mécanisme et pronostic : - IC à fonction systolique altérée (FES bas) -> infarctus - IC à fonction systolique conservée (FES normale) -> sujet âgé (rigidité ↑) → survie à 5 ans inférieure à 50 % quelque soit la FES ■ Etiologie de l'IC : - influence du sexe (femmes), de l'âge (sujets âgés) - causée par une cardiopathie (hypertensive, ischémique, valvulaire, dilatation)
Traitement	<u>Généralité</u>	■ Objectifs du traitement : - supprimer l'étiologie de l'insuffisance cardiaque - restaurer la fonction ventriculaire gauche - limiter la progression de l'altération ventriculaire gauche - restaurer un débit cardiaque normal - diminuer la rétention hydro-sodée ■ Stratégies thérapeutiques : - augmenter la contractilité et la relaxation - réduire les conditions de charge (pression artérielle, volémie...) - empêcher la formation de caillot (anti-thrombotiques) - réduire les effets délétères des stimulations neuro-hormonales - améliorer l'efficacité cardiaque (resynchronisation ventriculaire) - réduction des séquelles post-infarctus (thérapie cellulaire)
	<u>Augmenter la contractilité et la relaxation</u>	■ Augmentation du Ca^{2+} cytosolique : • <i>de manière indirecte</i> - sympathomimétiques : dobutamine (agoniste β_1) - inhibiteurs de la pompe Na^+/K^+ ATPase : digoxine, digitaline - agonistes des canaux potassiques : vesnarinone - inhibiteurs des phosphodiésterases : milrinone, amrinone, enoximone • <i>de manière directe</i> - stimulants des canaux calciques ■ Sensibilité au calcium : • <i>levosimendan</i> = <i>sensibilisateur calcique</i> - fixation sur la troponine C après la fixation du Ca^{2+} ↳ prolongation du temps de contact actine-myosine ■ Recapture du Ca^{2+} cytosolique : - transfert du gène SERCA, mPL et asPL - pour favoriser la recapture du Ca^{2+} cytosolique dans le RS (relaxation) - mPL = <i>modified phospholamban</i> et asPL = <i>anti-sens phospholamban</i> ■ Limitations : - ↑ de la demande en énergie + effets pro-arythmiques - utile en cas d'insuffisance cardiaque aiguë (améliorations à court terme) - délétère en traitement chronique d'insuffisance cardiaque

	<u>Réduire les conditions de charge</u>	■ Par des vasodilatateurs : • <i>inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</i> - effet vasodilatateur en inhibant la transformation de l'angiotensine 1 en 2 - diminution de la volémie en inhibant la sécrétion d'aldostérone et d'ADH - limitation du remodelage du ventricule gauche (dilatation du VG) - effet anti-athéromateux et amélioration de la compliance des gros vaisseaux • <i>antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</i> - pour les patients ne tolérant pas les IEC • <i>dérivés nitrés</i> - effet vasodilatateur veineux ■ Par des diurétiques ou natriurétiques : • <i>propriétés communes</i> - augmentation de l'élimination urinaire hydro-sodée - réduction de la volémie ($\searrow$ pression artérielle et $\searrow$ surcharge hydro-sodée) • <i>indication</i> - manifestations congestives de l'IC (œdème pulmonaire, des membres inf.) - hypercalcémie ou hyperchlorémie • <i>exemples</i> - lasilix* (furosémide), burinex* (bumétanide) - diurétiques de l'anse (inhibiteurs du co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$) ↳ élimination d'$\text{H}^+$, Na^+, K^+, Cl^- au niveau du tube contourné (proximal et distal) - diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone) ↳ élimination du Na^+ et rétention du K^+
	<u>Réduction des effets délétères du SNA</u>	■ Effets de la stimulation sympathique : • <i>à court terme = compensatrice</i> - $\nearrow$ de la fréquence cardiaque et de la force contractile - maintien de la pression artérielle, du débit cardiaque, de la perfusion tissulaire • <i>à long terme = effet délétère</i> - $\nearrow$ du travail cardiaque $\rightarrow$ $\nearrow$ de la consommation en $\text{O}_2 \rightarrow$ ischémie myocardique - perte du tissu contractile et arythmies (toxicité cellulaire et tissulaire de l'ischémie) ■ Effets bénéfiques des β-bloquants : - effet anti-ischémique ($\nearrow$ perfusion coronaire et $\searrow$ consommation en O_2) - diminution de la stimulation du système rénine-angiotensine - blocage des effets pro-arythmiques des catécholamines $\rightarrow$ blocage progressif des récepteurs β-adrénergiques pour améliorer la fonction ventriculaire et le pronostic sans nuire au support hémodynamique ■ β-bloquants efficace dans l'IC : • <i>sélectifs bêta 1 (cardio-sélectifs)</i> - bisoprolol et métoprolol - nébivolol (avec des effets vasodilatateurs) • <i>non sélectifs</i> - carvedilol (avec des effets alpha) - bucindolol (avec des effets vasodilatateurs)
	<u>Stratégie thérapeutique</u>	■ Insuffisance cardiaque asymptomatique : (NYHA classe 1) - mesures hygiéno-diététiques (exercice physique, régime sodé) - oxygénothérapie, revascularisation (si cœur ischémique) - inhibiteurs de l'enzyme de conversion ■ Insuffisance cardiaque symptomatique : (NYHA classe 2) - bêta-bloquants, diurétiques ■ Insuffisance cardiaque sévère : (NYHA classe 3) - digoxine, dérivés nitrés, hydralazine (vasodilatateur) - stimulation bi-ventriculaire (thérapie de resynchronisation cardiaque) ■ Insuffisance cardiaque réfractaire : (NYHA classe 4) - injection intraveineuse d'inotropes - assistance circulatoire ou cœur artificiel pour améliorer la survie des patients en attente d'une transplantation (greffe) cardiaque