

# ACTIVITE ELECTRIQUE CARDIAQUE

- Le cœur, correctement perfusé, bat de façon automatique en dehors de l'organisme
- Battements spontanés indépendants du système nerveux
- Ni innervation motrice ni sensitive ; mais innervation sympathique et vagale
- Système électrique : pacemaker (myocytes spécialisés du tissu nodal) et tissu conducteur ou électrique

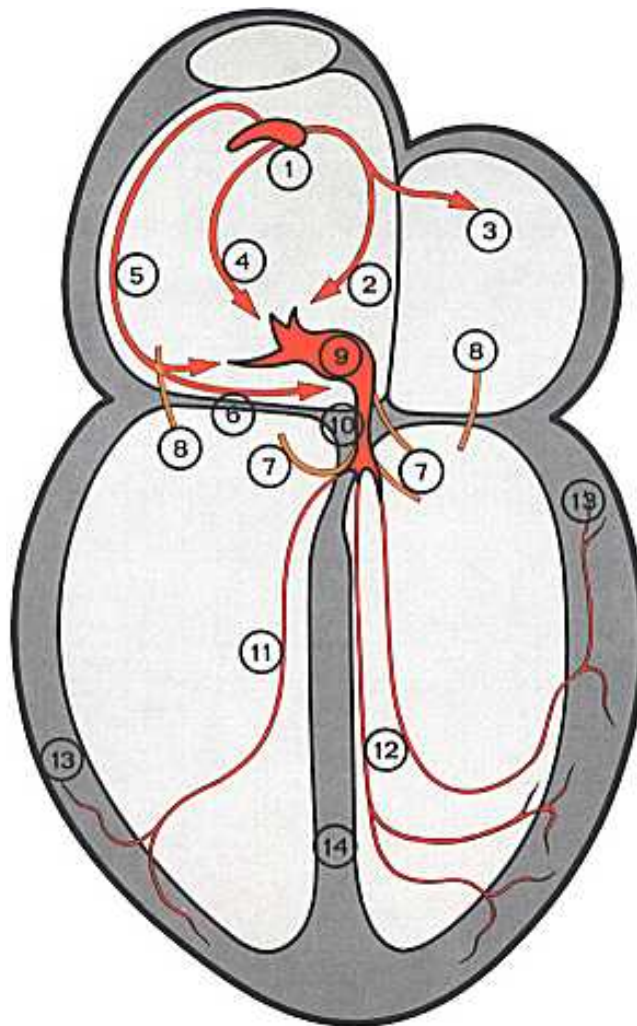
## ➤ Nœuds et faisceaux

## PROPAGATION

- |                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| ➤ nœud sino-atrial              | 1 m/s    |
| ➤ nœud atrio-ventriculaire      | 0,05 m/s |
| ➤ faisceau de His               | 5 m/s    |
| ➤ fibres de Purkinje (myocarde) | 0,5 m/s  |

## Représentation schématique du tissu nodal intra-cardiaque

- 1- Noeud sino-auriculaire
- 2- Faisceau internodal antérieur
- 3- Faisceau de Bachman
- 4- Faisceau internodal moyen (Wenckebach)
- 5- Faisceau internodal postérieur (Thorel)
- 6- Faisceau de James
- 7- Faisceau de Mahaim
- 8- Faisceau de Kent
- 9- Noeud auriculo-ventriculaire
- 10- Faisceau de His
- 11- Branche droite du faisceau de His
- 12- Branche gauche du faisceau de His
- 13- Fibres de Purkinje
- 14- Septum interventriculaire

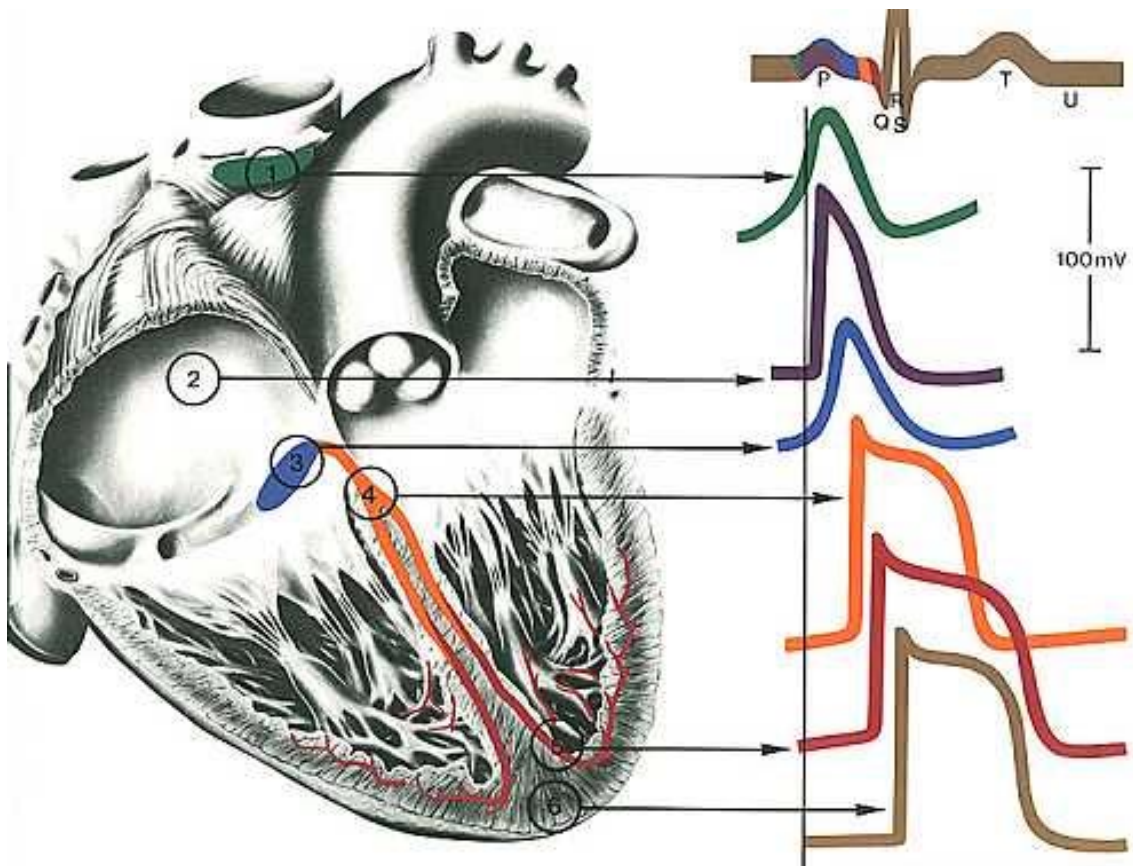


Les faisceaux de James, Mahaim et Kent (6, 7 et 8) sont des faisceaux qui n'existent qu'à l'état pathologique et qui sont responsables de pré-excitation ventriculaire ou syndrome de Wolff Parkinson White.

## Différentes formes de potentiels d'action monophasiques en provenance des différentes régions du cœur .

(succession temporelle mise en parallèle avec l'électrocardiogramme).

1. Noeud sinusal
2. Myocarde auriculaire
3. Noeud AV
4. Faisceau de His
5. Fibres de Purkinje
6. Myocarde ventriculaire



## Enregistrement et morphologie de potentiels cardiaques

◆ Potentiel de membrane  $V_m$   $i-e < 0$   $iC < eC$

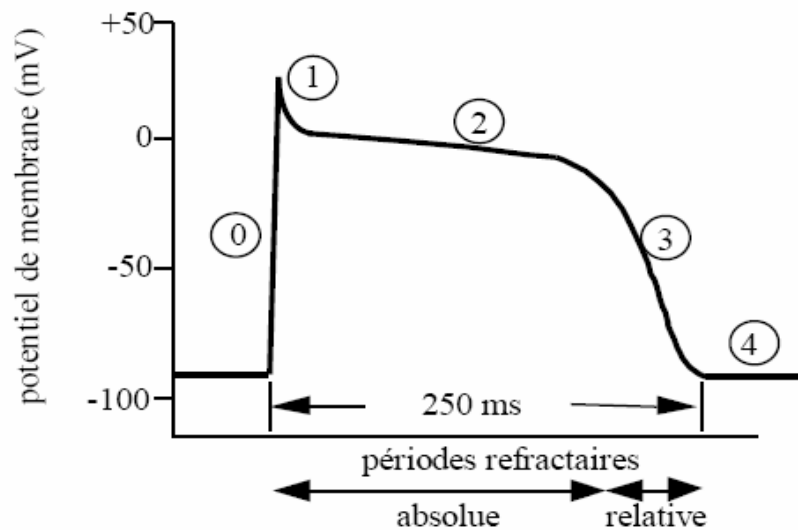
◆ Deux types de potentiels pour les cellules excitables

### 1. Potentiels de repos

- phase 4
- instable / cellules douées d'automatisme
- stable / cardiomyocytes

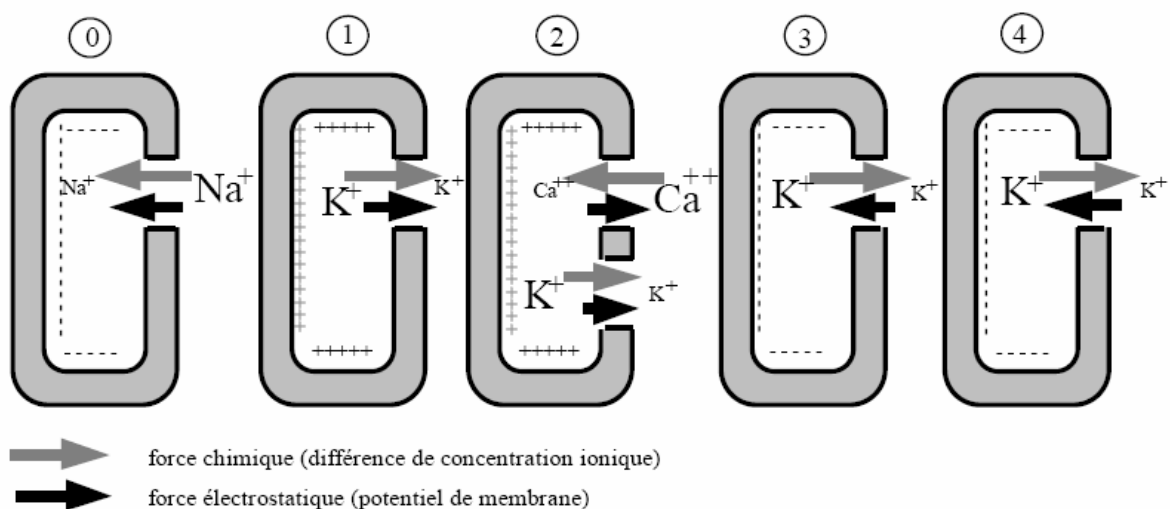
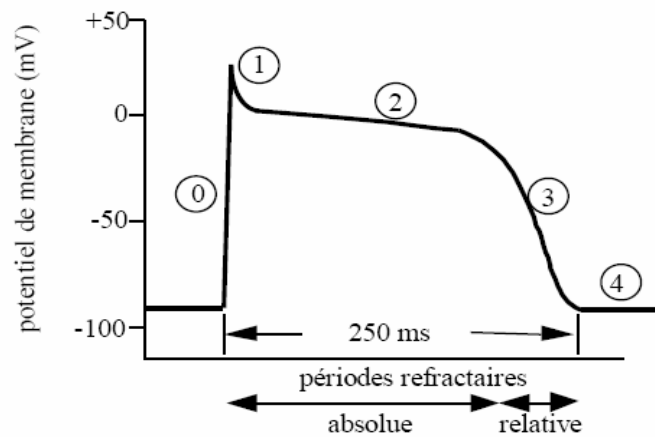
### 2. Potentiel d'action

- morphologies variées (selon types cellules)
- phase 0 : dépolarisation rapide et overshoot
- phase 1 : pointe ou spike et repolarisation initiale
- phase 2 : plateau et repolarisation lente
- phase 3 : repolarisation finale



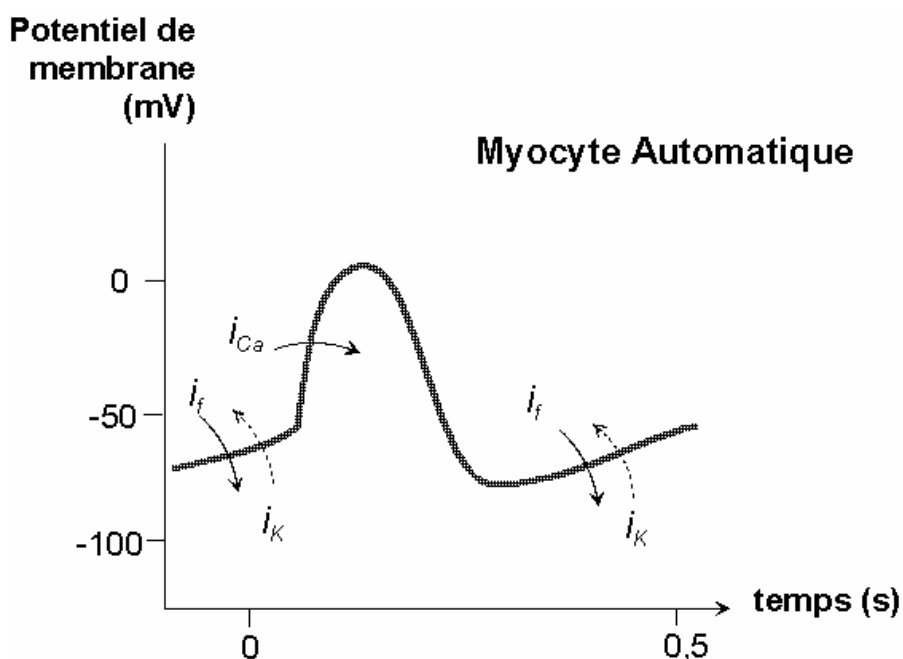
## Origine des potentiels de repos et d'action « théorie ionique »

- PR = différences de concentrations intra et extra cellulaires
- PA = variation transitoire des concentrations ioniques
  - modifications de conductances ioniques membranaires
  - sodium  $\text{Na}^+$ , potassium  $\text{K}^+$ , et calcium
  - canaux ioniques VOC ou ROC (voltage ou receptor « ligand » operating channel)



## POTENTIELS DE MYOCYTE AUTOMATIQUE

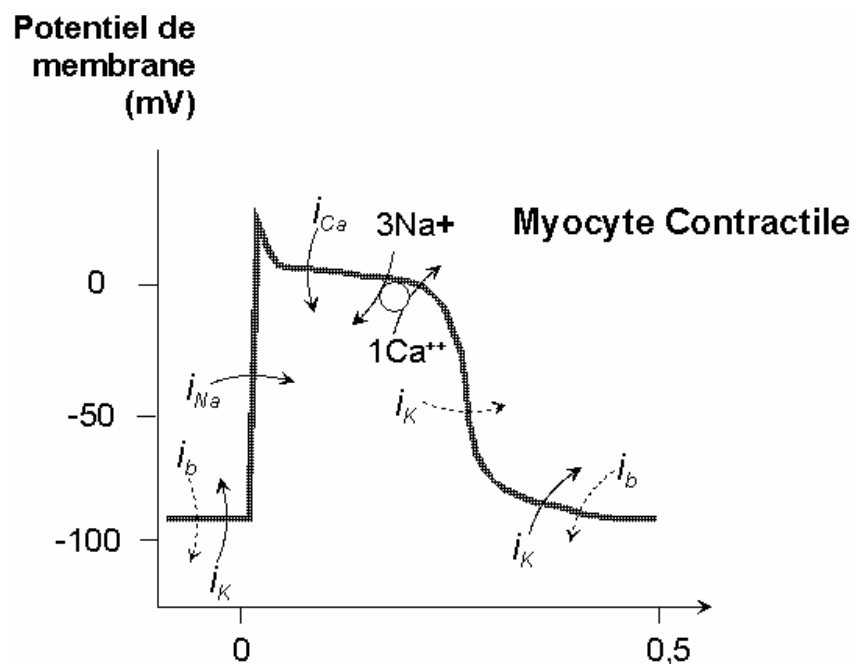
- Le nœud sino-atrial est le centre « pacemaker » où naît l'activité électrique (cellules nodales)
- La cellule au repos est polarisée négativement ; son potentiel de membrane est  $< 0$  et INSTABLE
- Le potentiel d'action est caractérisée :
  - ◆ pente de dépolarisation diastolique
  - ◆ phase 0 (montée) lente due à un courant calcique entrant  $i_{CaL}$  lié à des canaux voltage dépendants (VOCs)
- La dérive du potentiel de repos est due :
  - ◆ courant entrant de  $Na^+$  ( $i_f$ ) qui s'ajoute à un courant entrant de  $Na^+$  ( $i_b$ ) compensant la fuite de K (courant  $i_K$ )
  - ◆ au delà de  $-40mV$ , courant calcique entrant  $i_{CaT}$



## POTENTIELS DU MYOCYTE CONTRACTILE

### Potentiel de repos stable

- ◆ Proche de -90 mV
- ◆ courant entrant de  $\text{Na}^+$  ( $i_b$ ) compensant la fuite de K (courant sortant  $I_{K1}$ )
- ◆ (courant Na  $i_b$ ) + (courant K  $I_{K1}$ ) = 0
- ◆ pas de courant entrant de  $\text{Na}^+$  ( $i_f$ )



- ◆ maintien des concentrations intracellulaire par un jeu de pompes :
  - pompe ATP dépendant  $2\text{K} / 3\text{Na}$
  - pompe non ATP dépendant  $1\text{Ca} / 3\text{Na}$
  - les concentrations en ions varient peu au cours du PA

# POTENTIELS DE MYOCYTE CONTRACTILE

## Potentiel d'action

### ◆ phase 0 :

ouverture massive et brutale des canaux rapides  $\text{Na}^+$  (courant sodique entrant  $I_{\text{Na}}$ )

~40 M / 200 000 M d'ions (0.02 %)

### ◆ phase 1 : spike

courant transitoire  $\text{K}^+$  sortant précoce  $I_{\text{to}}$  « transient outward »  
canaux voltage dépendant

### ◆ phase 2 : plateau équilibre entre

courant entrant Ca  $I_{\text{Ca}}$  (type L) VOCs

courant sortant retardé  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{K}}$ )

### ◆ phase 3 :

courant entrant Ca  $I_{\text{CaL}}$  diminue

courant sortant  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{K}}$ ) augmente

$I_{\text{K}}$  courant sortant  $\text{K}^+$  rectificateur

sens sortant (conductance  $g_{\text{K}}$  augmente avec la dépolarisation)

La repolarisation est le fait :

$\left\{ \begin{array}{l} I_{\text{K}} \\ \text{activité des pompes } 3\text{Na} / 1\text{Ca} \\ \text{augmentation de conductivité à K } (g_{\text{K}}) \end{array} \right.$

### ◆ phase 4 :

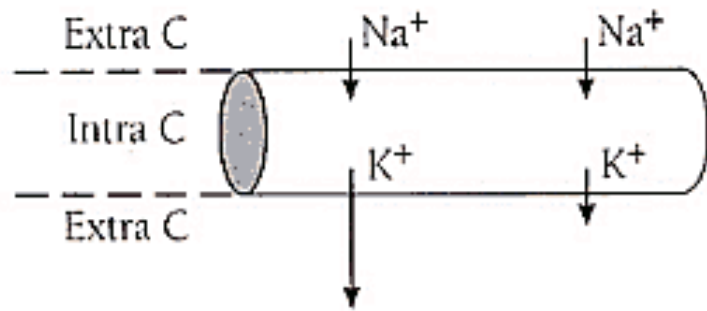
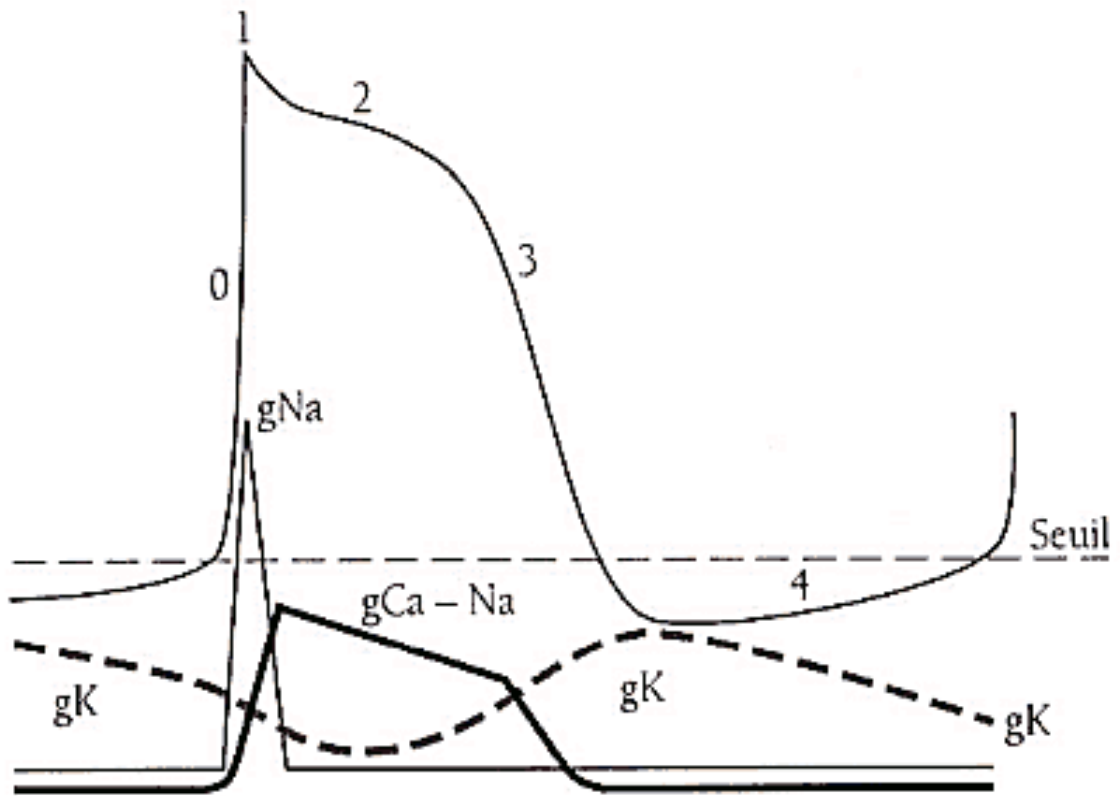
courant Na  $i_b$  + courant K  $I_{\text{K1}} = 0$

$I_{\text{K1}}$  courant sortant  $\text{K}^+$  rectificateur dans le sens entrant (activé par hyperpolarisation)



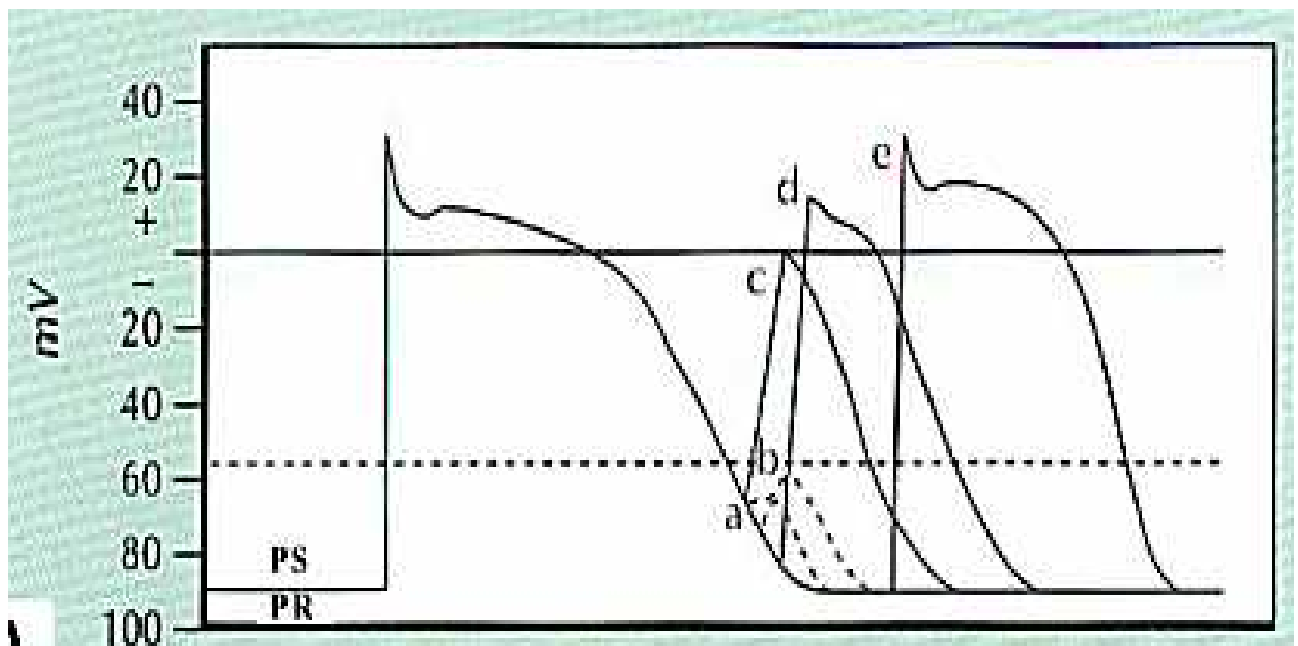
Potentiel d'action du myocyte non automatique

En résumé



## PERIODES REFRACTAIRES

1. PRA période réfractaire absolue :  
entre le début du PA et la moitié de la phase 3
2. PRR période réfractaire relative  
réponse progressive pour des stimulations élevées



(a) et (b) élèvent faiblement le niveau de potentiel de membrane, ils sont trop faibles pour entraîner des réponses locales ou propagées.

Le potentiel d'action propagé le plus précoce est la réponse c, qui définit la fin de la période réfractaire efficace (PRE).

(c) se propage lentement en raison de sa faible amplitude et sa faible vélocité de pente.

(d) est obtenue pendant la période d'excitabilité supernormale (PSN), et sa vitesse d'ascension et son amplitude sont plus élevées que celles de c parce qu'elle survient sur un potentiel de membrane plus élevé.

(e) la réponse normale e, qui survient après repolarisation complète et possède donc une vitesse de dépolarisation et une amplitude normales.

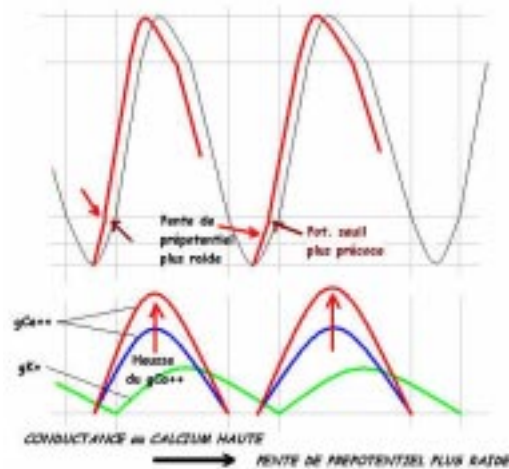
Les PR sont dues aux états d'inactivation par lesquels passent les canaux sodiques et calciques avant de retrouver leur état de disponibilité

## ROLE DU SYSTEME NEUROVEGETATIF

- Modifications de fréquence = changement de la pente de dépolarisation diastolique
- Parasympathique X (acétylcholine) : n. sinusal ; n. AV et oreillettes
- Sympathique (noradrénaline): toutes les régions

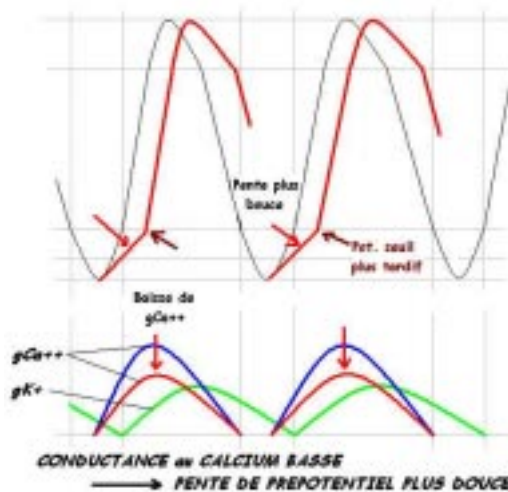
### Noradrénaline

Tachycardie Augmente les courants  $I_f$  et calciques



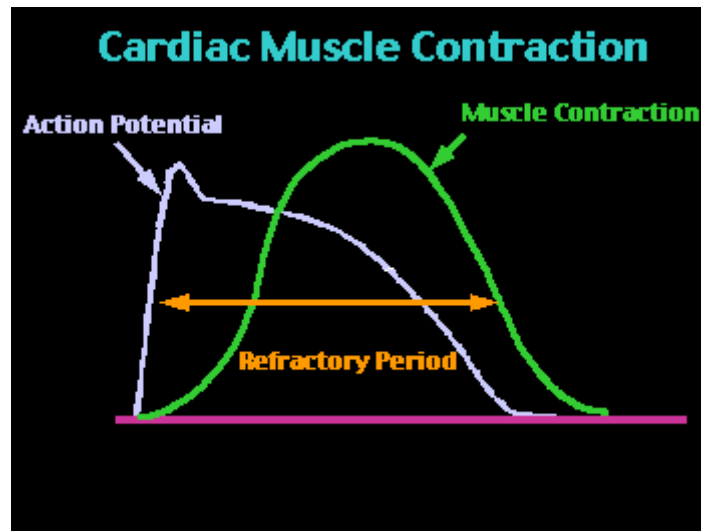
### Acétylcholine :

Déprime le courant entrant de  $Na^+$  ( $i_f$ ) et les courants calciques  
Déclenche l'ouverture de canaux  $K_{ACh}$  qui hyperpolarise la membrane  
Diminue la pente de dépolarisation et bradycardie



# COUPLAGE EXCITATION CONTRACTION

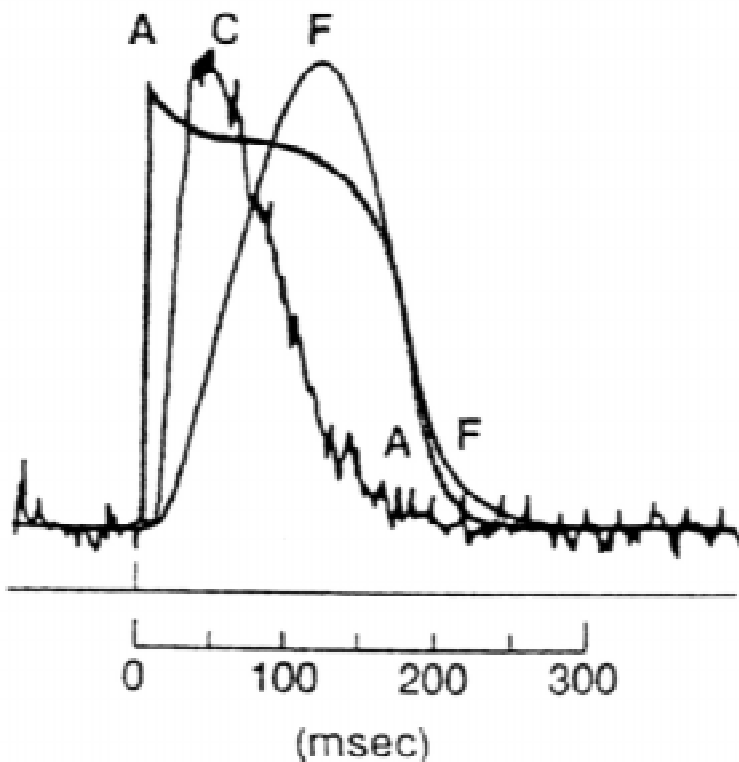
## 1. Couplage entre l'activité électrique et l'activité mécanique



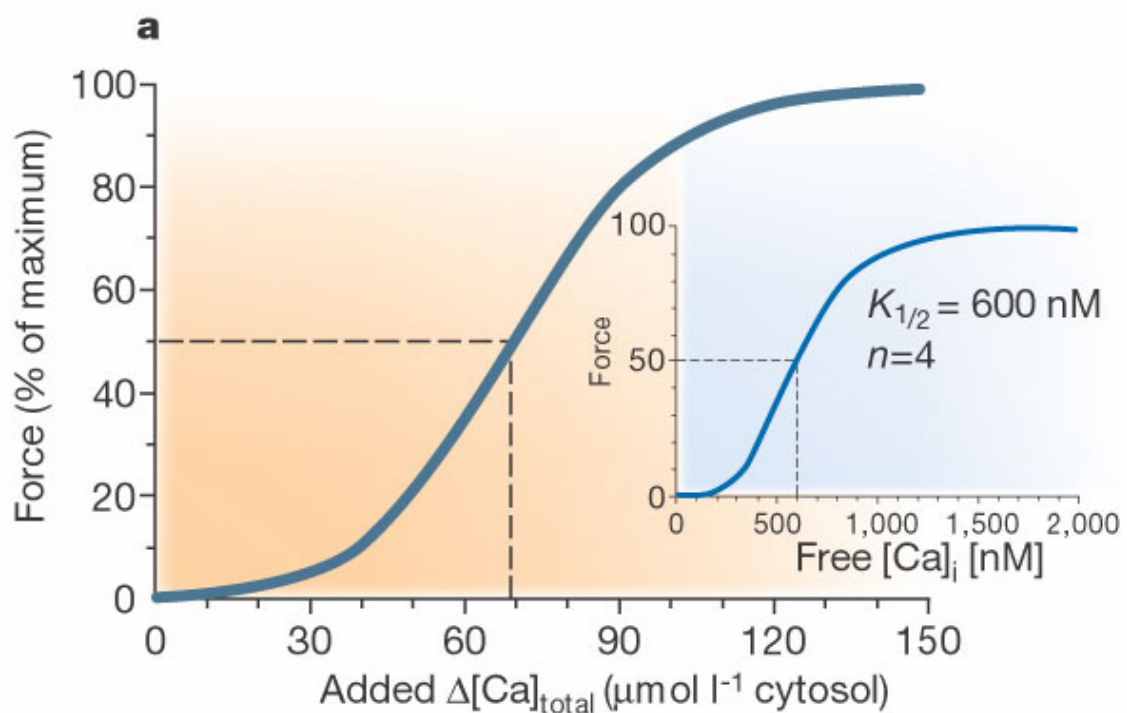
2. Le courant calcique du PA (phase 2) est essentiel dans la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique : Ca-induced Ca Release (CICR)
3. Le calcium intracellulaire joue un rôle essentiel en permettant la formation des ponts actine – myosine à l'origine de la contraction
4. Le couplage E-C nécessite de l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP

## Variations de calcium intracellulaire et force de contraction myocardique

- Gradient de concentration entre le milieu
  - extracellulaire :  $\text{Ca}^{2+}$  1 mM
  - intracellulaire :  $\text{Ca}^{2+}$  : 0,1 à 100  $\mu\text{M}$
  - transitoire calcique global
- Analyse du transitoire calcique et de la contraction : fluorophores  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles



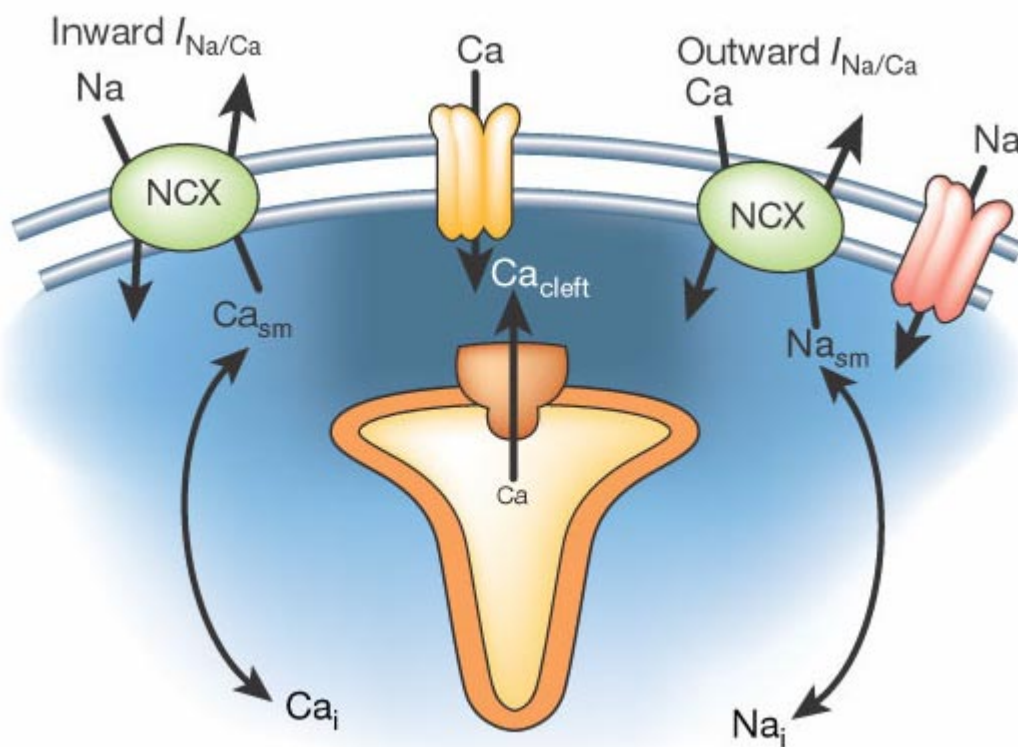
- On atteint 50 % force pour  $\sim 70 \mu\text{M}$   $[\text{Ca}^{2+}]$  total soit une augmentation de  $0,6 \mu\text{M}$  de calcium libre intracellulaire



- La force de contraction en fonction de  $[\text{Ca}^{2+}]$  totale n'est linéaire
- La force de contraction varie selon amplitude / durée du transitoire calcique et sensibilité des myofilaments au calcium

## D'où provient le calcium

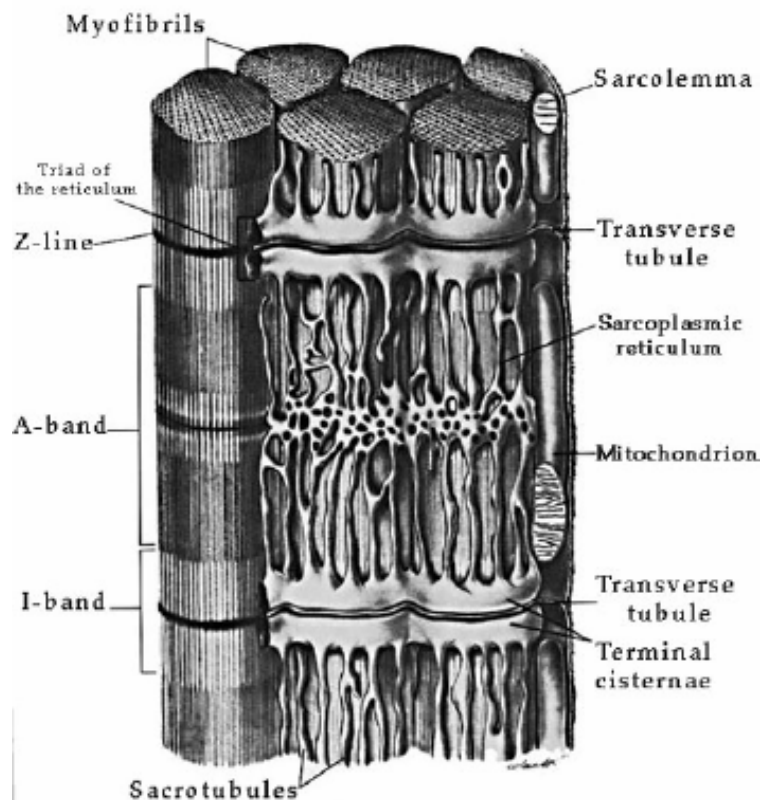
- ◆  $[Ca]_i$  est d'environ  $10^{-7}$  au repos;  $[Ca]_i$  à  $10^{-6}$  initie la contraction
- ◆ Le calcium provient
  1. milieu extracellulaire : ouverture des canaux calciques du sarcolemme **SL** lors du plateau du PA ( $I_{CaL}$ )
  2. réticulum sarcoplasmique **RS** + + +





## Propagation du potentiel d'action dans les cardiomyocytes

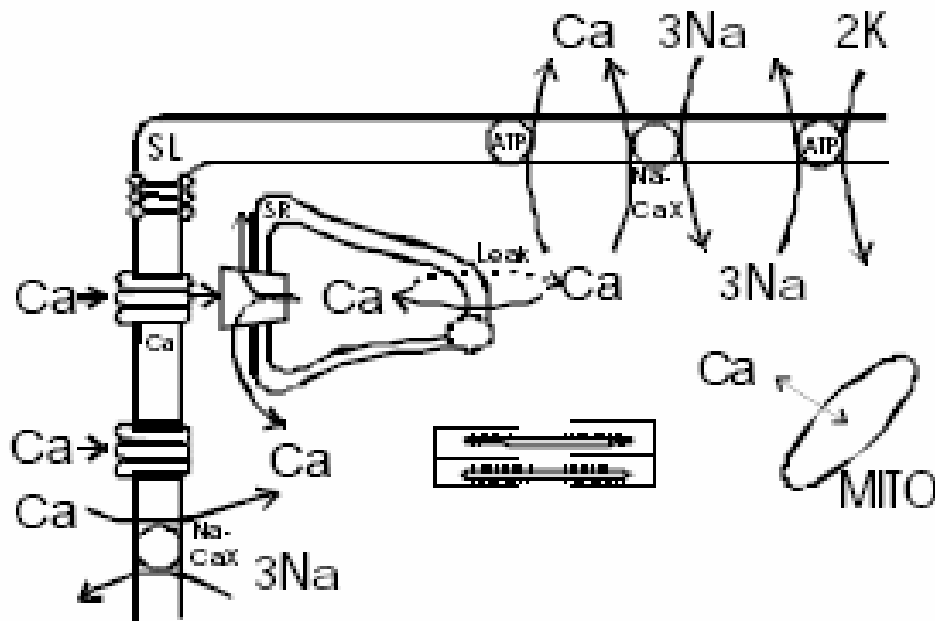
- ◆ Le PA se propage à l'intérieur de la cellule par des invaginations du sarcolemme SL (au niveau des stries Z) pour former le **tubule T**
- ◆ Les tubules T sont en contact avec une ou deux **citernes terminales** du SR : diade ou triade
- ◆ Dans les tubules on retrouve avec une grande densité les canaux calciques (VOC) type L ou récepteurs à la dihydropyridine DHPR
- ◆ En face dans la membrane du réticulum sarcoplasmique RS, on retrouve les récepteurs à la ryanodine RyR



## Mécanisme de libération du calcium du RS CICR : *calcium induced calcium release*

### Modèle de Barry et Bridge 1993

- ◆ La dépolarisation membranaire (PA) provoque l'ouverture des canaux Ca type L notamment au niveau des tubules T
- ◆ Entrée de calcium dans la cellule : canaux Ca L
- ◆ Fixation des ions Ca sur le récepteurs RyR 2
- ◆ Libération massive de Ca contenu dans le RS vers le cytosol



- ◆ Remarque : rôle modeste des canaux ligand-dépendants (ROC) IP<sub>3</sub> R (inositol triphosphate) qui participent à la libération de calcium. Ils sont activés dans le messenger intracellulaire IP<sub>3</sub>.

## Mécanismes de re captage du calcium

La diminution de  $[Ca^{2+}]_i$  qui permet la relaxation grâce à 4 systèmes

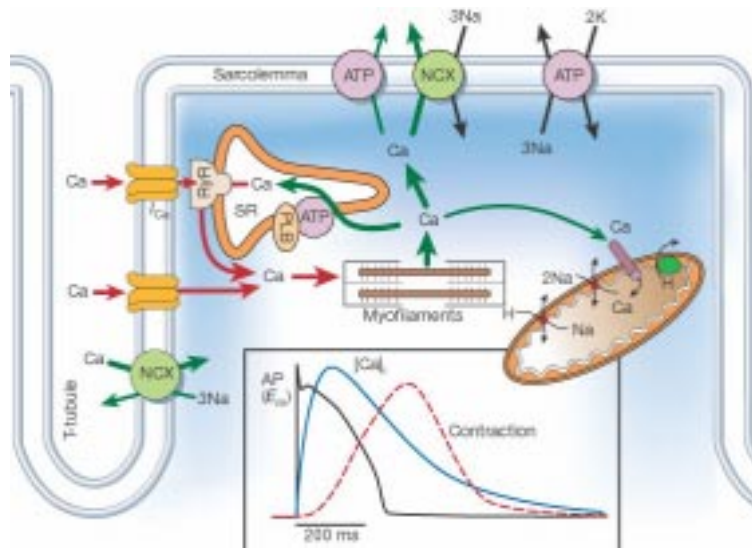
a- pompes  $Ca^{2+}$  ATPase du SR (SERCA)

b- échangeurs  $Na^+ / Ca^{2+}$  du sarcolemme

c- pompes  $Ca^{2+}$  ATPase du sarcolemme

d- transporteur  $Ca^{2+}$  mitochondriaux

- Re captage du calcium dans le RS (80 %) par des pompes  $Ca^{++}$  ATPases ou SERCA non électrogéniques ( $Ca^{++} / 1Na^+ 1H^+$ )
- Expulsion extracellulaire de calcium (20 %) par les échangeurs  $3Na^+ / 1Ca^{++}$  et des pompes Ca ATPases du SL



- Rôle du phospholambane: la phosphorylation de cette protéine par le  $[Ca^{2+}]_i$  réduit son pouvoir inhibiteur sur la SERCA et facilite la sortie de calcium

## CICR : “*calcium induced calcium release*”

### Un apparent paradoxe

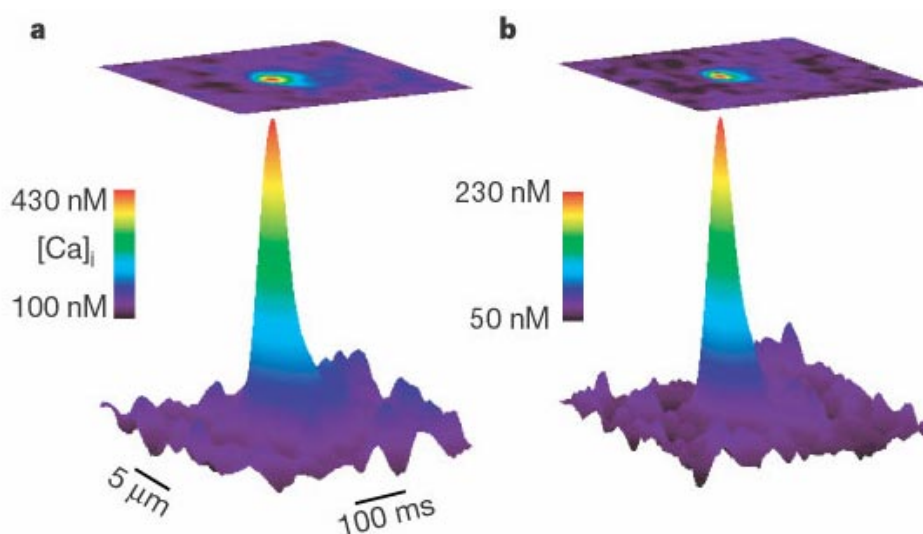
L'amplitude du transitoire calcique est proportionnelle à ( $I_{CaL}$ )

Le phénomène CICR lié à l'ouverture des récepteurs (RyR 2) :  
rétro contrôle positif

Pas d'activation par recrutement de récepteurs RyR voisins

Micro environnement et contrôle local

- structure morphologique spécialisée à la jonction tubule T / SR : séparation en couplons de 100 RyRs indépendants
- structure fonctionnelle : étincelle (ou spark) calcique provenant d'un cluster de (6-20) RyRs et dépendante d'un canal calcique type L adjacent
- le transitoire calcique global est la sommation spatiale et temporelle de plusieurs milliers de sparks



Enregistrement de sparks en microscopie confocal (luo-3)

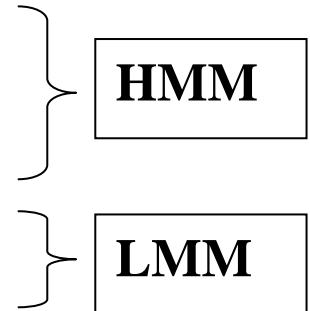
Comment l'augmentation  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire provoque la contraction (couplage EC) ?

Filaments épais de myosine : **400 molécules de myosine M**

◆ 2 têtes S1 (activité ATPasique)

◆ tige S2

◆ queue



HMM heavy meromyosine

LMM light meromyosine

◆ 2 zones de flexion (S1 - S2) et (S2 – queue)

◆ Disposition dans un filament épais

Les têtes S1 de myosine font saillie à la surface du filament

- hélicoïdal
- angle de  $40^\circ$
- décalage en hauteur de 14,3 nm
- pas de 43 nm

Filaments fins d'actine constitués

◆ molécules globulaires d'actine G

◆ tropomyosine

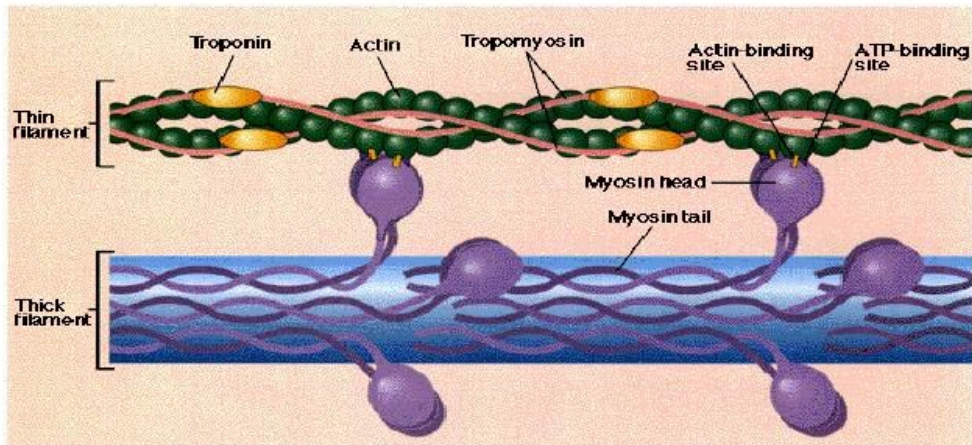
◆ troponine : sous unités I, C et T

troponine I accrochée à l'actine et tropomyosine

troponine C sert à la fixation du calcium (4 sites de fixation)

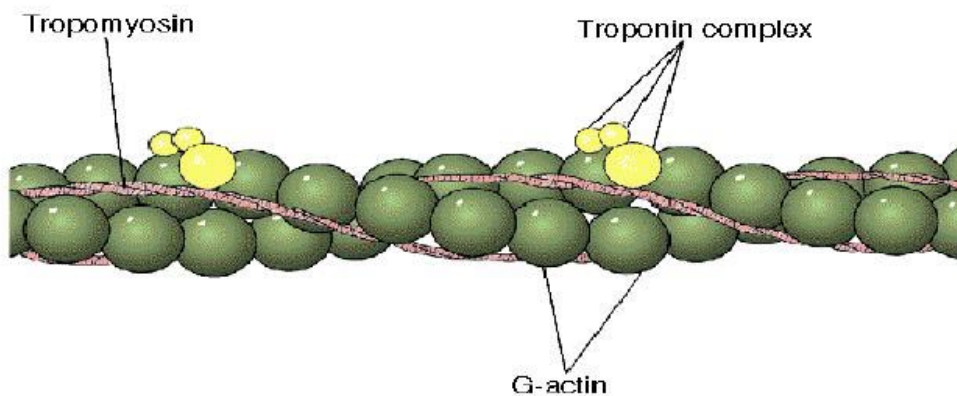
# Myosin & the Thick Filament

---



# Thin Filament Structure

---



## Couplage excitation contraction

Fixation du calcium libéré sur la troponine C

Cohésion forte de sous unité C / sous unité I

Séparation sous unité I / actine G

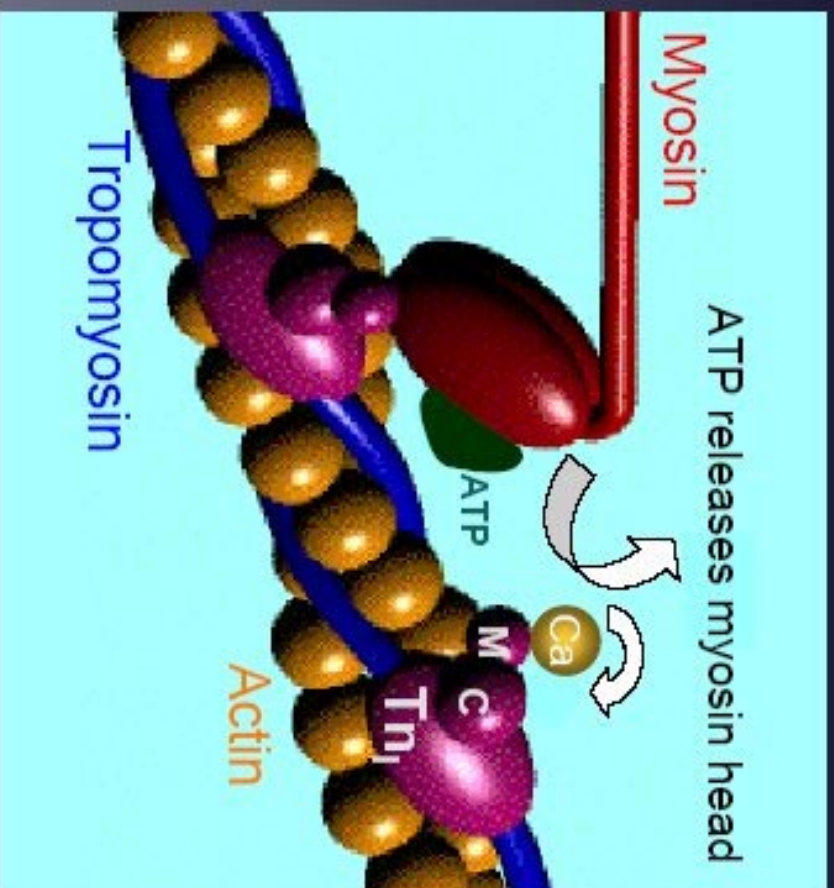
Déplacement de la tropomyosine et libération du site de fixation pour la myosine

La tête de myosine où sont attachés ADP et Pi provenant de la scission de ATP se fixe à l'actine en face d'elle : ponts actine - myosine

La libération d'ADP et Pi provoque une « extension + flexion » de l'ensemble S1 S2 de 90 ° à 45 ° par rapport à la queue et entraîne une traction de l'actine de 5 – 10 nm / myosine

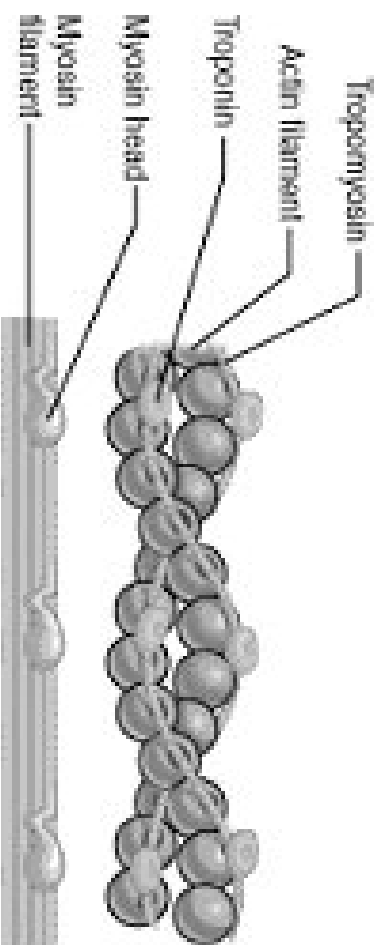
La fixation d'ATP dans le site (libre) de la tête de myosine provoque une diminution de l'affinité actine myosine et la rupture des ponts.

L'ATP est hydrolysé par la myosine en d'ADP et Pi. L'énergie libérée ramène S1S2 à 90 ° / queue d'actine

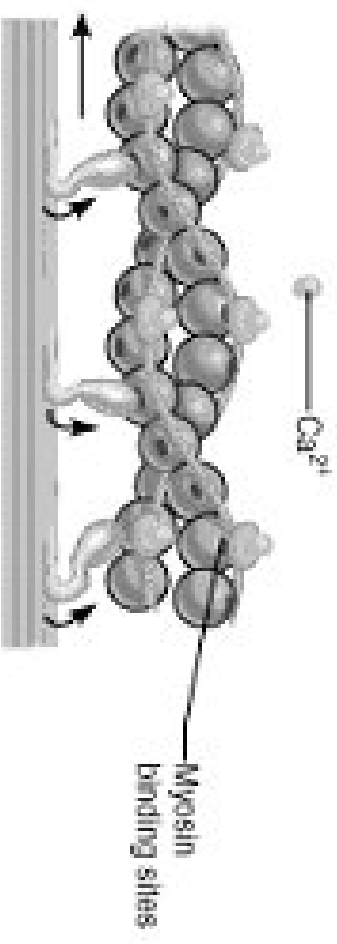


1. Ca binds to Troponin C and this pulls tropomyosin out of the 'groove'
2. In the absence of ATP - actin is bound to myosin (rigor)
3. ATP binds and releases the myosin head. ATP is hydrolysed and the detached myosin head swings forwards
4. Myosin head rebinds to actin and rotates, generating the power stroke





**(a) Resting sarcomere**



**(b) Cross-bridge attachment**

## En résumé

Le cycle contraction-relaxation des myocytes contractiles cardiaques est expliqué par les variations de calcium intra cytosolique

Rôle fondamental du phénomène de micro environnement morphologique et fonctionnel dans la régulation du transitoire calcique

Le  $[Ca^{2+}]_i$  permet la phosphorylation du phospholambane qui accroît l'activité des pompes  $Ca^{2+}$  APTases du SR assurant la recapture du calcium et la relaxation

Les perturbations de l'homéostasie calcique en pathologie

- Pompes  $Ca^{2+}$  APTases du SR : ischémie reperfusion et arythmies
- RyRs et pompes  $Ca^{2+}$  APTases : insuffisance cardiaque

## QUELLES SONT LES SOURCES D'ENERGIE UTILISEES PAR LE MUSCLE CARDIAQUE

### ADENOSINE TRIPHOSPHATE ou ATP

- ◆ Seule source d'énergie utilisable directement
- ◆  $\text{ATP} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{énergie libre}$
- ◆ Re synthèse d'ATP
  - à partir d'ADP + Pi + 7,3 kcal
  - à partir de la phosphocréatine PC : la perte d'un groupement phosphate libère 10,3 kcal/mol
  - stock de 3 mg d'ATP / gramme
    - à renouveler constamment
    - ATP + PC 50 à 75 b<sup>att</sup> autonomie

### LES SUBSTRATS

- Pour la synthèse d'ATP le myocarde utilise divers substrats (AG, lactate, pyruvate, acétate, corps cétoniques et AA)
- Utilisation préférentielle physiologique
  1. Acides gras libres (AGL) 60 %
  2. Glucose 20 – 30 %
  3. Lactate environ 10 %

➤ AGL et production d'énergie

La dégradation de 1 glucose → 48 ATP

L'oxydation de 1 AGL

à 16 [carbone] → 130 molécules ATP

à 18 [carbone] → 147 molécules ATP

## **METABOLISME DU MUSCLE CARDIAQUE**

### 1. Métabolisme essentiellement aérobie

- Abondance de mitochondries 36 % du volume
- Abondance des capillaires 3000 / mm<sup>2</sup>
- Pas de formation de lactate mais substrat majeur pendant un exercice intense (60 % lactate ; 20 % AGL)

### 2. La consommation d'O<sub>2</sub>

- de l'ordre de 10 mL / min / 100 gr de cœur
- soit 10 à 12 % de VO<sub>2</sub>
- coefficient d'extraction élevé de 75 %
- toute augmentation de la demande d'O<sub>2</sub> est assurée par une augmentation de débit coronaire