

UE11 – PARCOURS 4 – Pharmacologie/Physiologie – cours n°3 9/01/2019 Pr Anh Tuan Dinh-Xuan anh-tuan.dinh-xuan@aphp.fr	RT : Adam Tlemçani Grégory Trehel RL : Lucie Véron-Vialard
--	--

Réponse cellulaire à l'hypoxie

Plan :

Rappels / Introduction

I- Réponse à l'hypoxie

A. Hyperventilation

- i. Modulation des canaux ioniques en cas d'hypoxie

II- Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

A. Principe de la VPH

B. Mécanisme

C. Rappels sur la contraction du muscle lisse

III- Les poumons chez le fœtus et l'hypoxie

IV- Physiologie des cellules β du pancréas

V- VPH indépendante du calcium

Rappels/Introduction :

L'être humain est un être aérobie, il a donc besoin d'oxygène pour vivre.

Une situation d'hypoxie (manque d'apport en oxygène au niveau des tissus) physiologique est **l'altitude**. Ainsi plus on monte en altitude plus la pression atmosphérique diminue, et par conséquent la pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré (PIO_2) diminue :

$$PIO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) \times FIO_2$$

PIO_2 : pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré

P_{atm} : pression barométrique → pression appliquée par l'atmosphère pouvant être interprétée par la force appliquée par une colonne d'air sur une surface

P_{H_2O} : pression en vapeur d'eau → 47 mmHg

FIO_2 : fraction inspirée d'oxygène → pourcentage d'**oxygène** présent dans l'air inspiré

On comprend alors que plus on monte en altitude, plus la pression atmosphérique diminue.

Au niveau de la mer, $PIO_2 = (760-47) \times 21\% = 150 \text{ mmHg}$

Au sommet de l'Everest, $PIO_2 = (250-47) \times 21\% = 43 \text{ mmHg}$

Dans le sang veineux, la pression partielle en O_2 est de 40mmHg. Au niveau de la mer cette pression est de 100 mmHg dans les alvéoles. La différence alvéolo-capillaire est de 60 mmHg, ce qui est largement suffisant pour les échanges gazeux. D'autre part au niveau de l'Everest, la pression partielle alvéolaire en O_2 est aux alentours de 37 mmHg, la différence alvéolo capillaire est négative; c'est **insuffisant** pour qu'il y ait des échanges

Dans le sang artériel, la pression partielle en O_2 est de 100 mmHg (comme dans les alvéoles). Si ce niveau est **inférieur à 80 mmHg**, on parle alors **d'hypoxémie** (manque d'oxygène dans le sang)

En cas d'hypoxémie, notre premier réflexe va être une **hyperventilation** grâce aux corps carotidiens, capables de détecter cette chute de la PO_2 .

I - Réponses à l'hypoxie

On trouve 4 différentes réponses face à l'hypoxie : hyperventilation compensatrice grâce aux corps carotidiens, vasoconstriction pulmonaire hypoxique, fermeture du canal artériel, vasoconstriction placentaire.

A. Hyperventilation

En cas d'hypoxie, des « capteurs » détectent les variations de la PO_2 : **les corps carotidiens**. Ces corps libèrent de la **dopamine** permettant d'activer le **neurone ascendant** pour mettre en place le **réflexe ventilatoire**. Ce message nerveux atteint alors **le tronc cérébral**, ce qui va permettre **d'augmenter la fréquence respiratoire** de manière autonome.

i. Modulation des canaux ioniques en cas d'hypoxie

Deux canaux jouent un rôle majeur dans la réponse **hyperventilatoire** hypoxique de notre organisme : les **canaux potassique (K^+)** et les **canaux calciques (Ca^{2+})**.

En normoxie, les canaux K^+ sont oxydés et ouverts, cela crée une hyperpolarisation de la membrane cellulaire → les VOC (canaux voltage dépendant) Ca^{2+} sont fermés.

En hypoxie, la réduction des canaux K^+ entraîne leur fermeture déclenchant une dépolarisation de la membrane cellulaire → influx de Ca^{2+} via VOC à -20 mV → exocytose de dopamine.

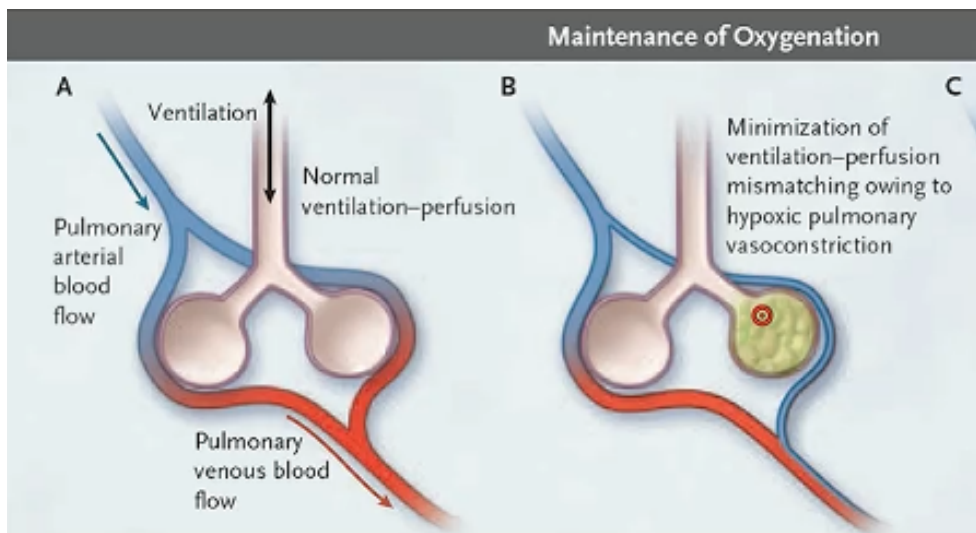
Ainsi plus l'hypoxie est sévère, plus $[Ca^{2+}]_{intracellulaire}$ est forte et plus l'exocytose de dopamine est importante.

II - Vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH)

A. Principe de la VPH

Dans les poumons, les échanges gazeux s'effectuent idéalement dans des zones **suffisamment perfusées** avec une **ventilation alvéolaire suffisante**.

Cependant si une région pulmonaire n'est plus ventilée (alvéole remplie de pus lors d'une infection pulmonaire par exemple), les poumons développent une réaction : la **vasoconstriction pulmonaire hypoxique localisée**. Cela permet alors de **limiter l'afflux de sang dans une zone « inutile » non ventilée** ne permettant pas l'oxygénation, et de **dévier** ce flux sanguin vers les zones **ventilées** : les échanges sont **optimisés**.



Mais en cas d'**hypoxie généralisée**, tous les capillaires sont en vasoconstriction et cela crée une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP augmente les résistances dans le cœur droit pouvant entraîner une **insuffisance cardiaque droite**. La VPH n'est plus bénéfique.

B. Mécanisme

Différents facteurs permettent de **relaxer** les cellules endothéliales en agissant sur les canaux K^+ comme le **NO**. Cependant **ce n'est pas la diminution de la synthèse du NO** qui explique ce phénomène, au contraire il y a une **augmentation de la synthèse du NO pendant la VPH** afin de moduler son intensité.

Lors de l'hypoxie, des phénomènes d'**oxydoréduction** changent la fonction des protéines et plus particulièrement les canaux potassiques K^+ (voir I-A.i).

L'hypoxie va alors entraîner une **dépolarisation membranaire** → **contraction du muscle lisse artériel pulmonaire**

On s'intéresse ensuite aux canaux potassiques $K_{v1.5}$ et $K_{v2.3}$.

L'inhibition des canaux $K_{v1.5}$ cause une diminution de l'intensité la VPH par rapport au contrôle, cette variation ne se retrouvant pas avec l'inhibition des canaux $K_{v2.3}$. Ces derniers jouent probablement un rôle dans la régulation du tonus de base vasculaire.

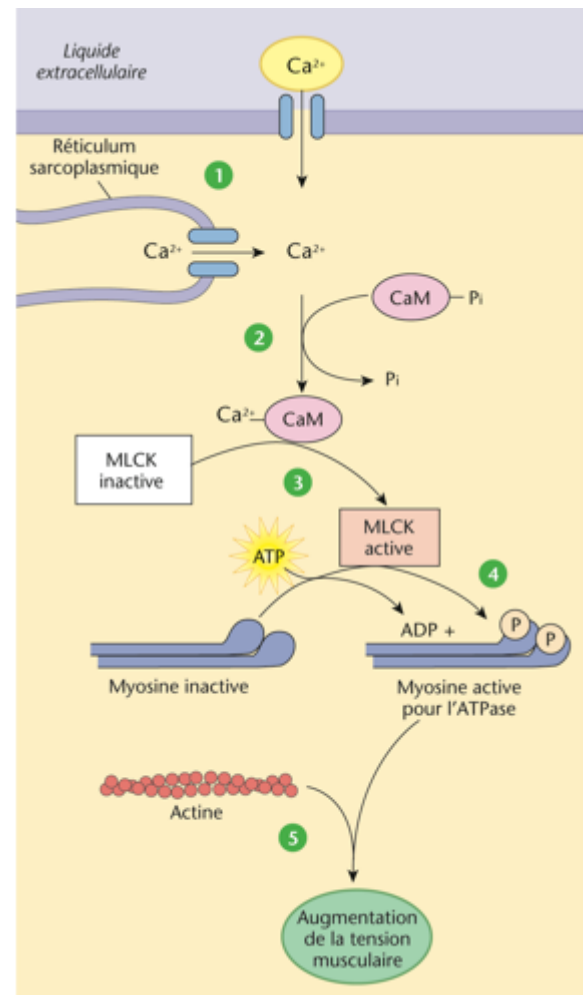
Le canaux $K_{v1.5}$ jouent alors un rôle dans la VPH.

C. Rappels sur la contraction du muscle lisse

La **contraction d'une cellule de muscle lisse** nécessite l'établissement de **ponts actine-myosine** permettant le glissement de l'actine sur la myosine.

Ainsi **l'augmentation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+}** via les canaux calciques entraîne une libération plus importante de Ca^{2+} **via le réticulum sarcoplasmique** (1), la formation du **complexe 4Ca^{2+} -calmoduline** (2) active la kinase de la chaîne légère de la myosine (**MLCK**) (3) capable de phosphoryler les chaînes légères des têtes de myosine (bah ouais logique), **augmentant ainsi l'activité de la myosine ATPase** (4). Les ponts de myosine ainsi établis glissent le long de l'actine et développent une tension musculaire. (5)

Inversement, l'activation de la phosphatase des chaînes légères de la myosine (**MLCP**) permet la **relaxation du muscle lisse**.



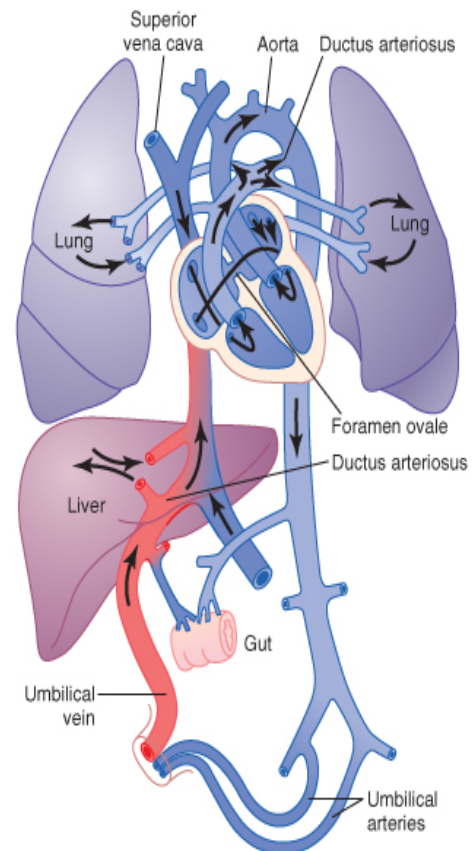
III- Les poumons chez le fœtus et l'hypoxie

Chez le fœtus, l'oxygénation se fait grâce au sang maternel qui vient de la veine ombilicale puis qui rejoint la circulation fœtale au niveau du foie. Le sang oxygéné passe ensuite dans la VCI et atteint le cœur droit mais il n'est pas envoyé dans les poumons (étant remplis d'eau, cette voie est inefficace, il y a donc de fait une hypoxie dans le poumon fœtal). Il existe donc des shunts permettant de faire passer le sang directement des cavités droites aux cavités gauches.

Ils sont au nombre de deux :

- Le canal de Botal (ou foramen ovale) qui fait passer le sang de l'OD vers l'OG
- Le canal artériel qui fait passer le sang de l'artère pulmonaire vers l'aorte

Ainsi, le sang ne va pas vers le VD car il existe une contre-pression venant de l'artère pulmonaire à cause de la VPH qui l'en empêche, mais vers l'OG grâce au canal de Botal. Néanmoins, une petite partie du sang va quand même aller vers l'artère pulmonaire et c'est là que le deuxième shunt, le canal artériel où la pression est plus faible que dans les artères pulmonaires, intervient pour ramener le sang vers la circulation systémique.



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

A la naissance :

Des canaux sodiques apparaissent au niveau des membranes des cellules épithéliales alvéolaires et l'eau part vers la circulation. Quand le poumon est sec, on assiste au premier cri du nouveau-né qui témoigne de la constitution du volume résiduel. De l'air arrive aux alvéoles, ce qui entraîne une disparition de la VPH, la pression dans l'OD s'abaisse pour devenir plus faible que dans l'OG ce qui entraîne la fermeture du canal de Botal (en effet, il se comporte comme une « porte » qui s'ouvre quand la pression est plus forte dans l'OD que l'OG et qui se ferme dans le cas contraire) => plus de communication interauriculaire.

Quant au canal artériel, qui lui ressemble plutôt à un tuyau, il ne peut se fermer que par vasoconstriction. Elle est due au passage du sang oxygéné qui entraîne une vasoconstriction normoxique. On a donc : Normoxie => fermeture de canaux K^+ => dépolarisation => entrée de Ca^{2+} => vasoconstriction. Mais attention, ce n'est pas le même type de canaux que ceux impliqués dans l'hypoxie, ils ont une sensibilité à l' O_2 différente.

Cas de la circulation systématique :

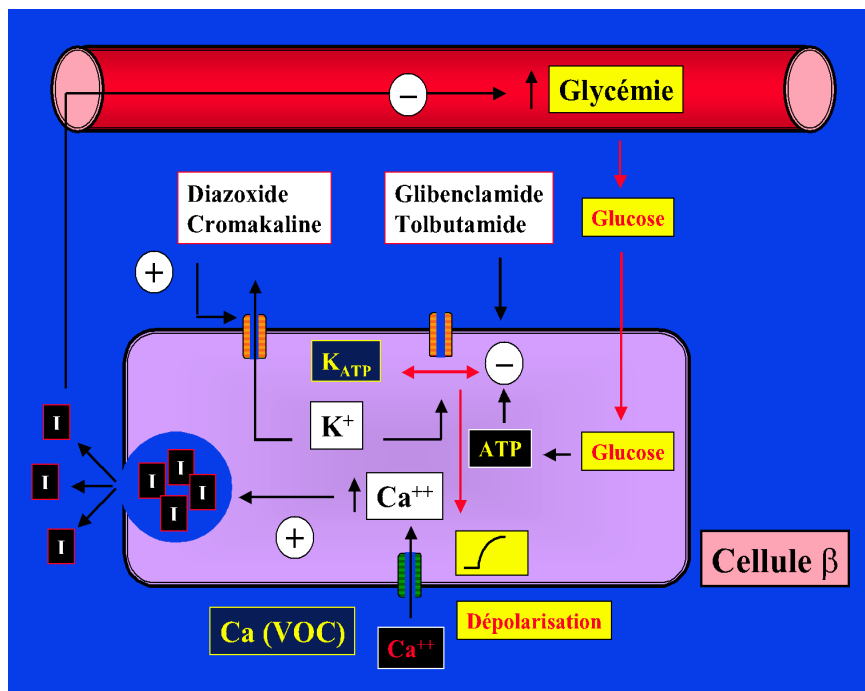
Si on prend l'exemple d'un marathon, on observe une augmentation de la consommation d' O_2 par les muscles, ce qui entraîne une hypoxie relative. Ainsi les artères se dilatent pour pouvoir apporter plus d'oxygène aux muscles : c'est la vasodilatation hypoxique.

IV- Physiologie des cellules β du pancréas

Après un repas : glycémie augmente => glucose entre dans la cellule => glycolyse produit de l'ATP qui se fixe sur canaux K_{ATP} => fermeture canaux K_{ATP} => dépolarisation => entrée de Ca^{2+} => sécrétion d'insuline

Au repos : canaux K_{ATP} spontanément ouverts => pas d'entrée de Ca^{2+} => pas de sécrétion d'insuline

Attention : Ici, l'ATP n'est pas hydrolysée. Il joue simplement le rôle d'une molécule qui contrôle l'ouverture/fermeture du canal, ce n'est donc pas un transport actif !

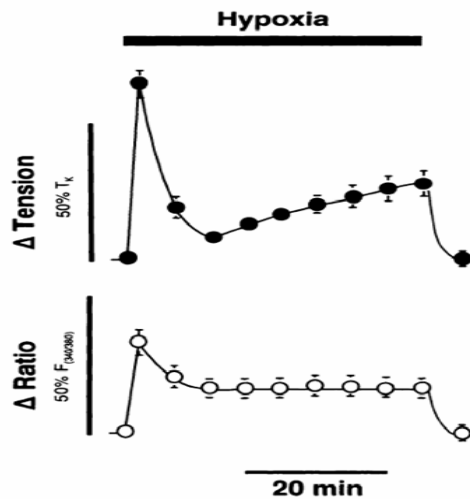


Il existe 2 types de médicaments agissant sur ces canaux K_{ATP} :

- Les inhibiteurs de canaux K_{ATP} (glibenclamide et tolbutamide) : ce sont des antidiabétiques oraux utilisés notamment pour le diabète de type 2 où ils vont augmenter la sécrétion d'insuline, mais, entraînant également une vasoconstriction. On ne peut pas les utiliser chez les patients hypertendus ;
- Les ouvreurs de canaux K_{ATP} (diazoxide et cromakaline) : ce sont donc des vasodilatateurs, utilisés pour traiter l'HTA mais il ne faut pas les utiliser pour le diabète (puisque'ils diminuent la sécrétion d'insuline).

Ainsi, lors d'un exercice, il y a consommation d'ATP entraînant une diminution de sa concentration. Les canaux K_{ATP} restent donc ouverts => vasodilatation. Mais cette vasodilatation n'est pas due à une hypoxie mais à la consommation d'ATP accompagnant la consommation d' O_2 .

V- VPH indépendante du calcium



D'après le schéma ci-contre, on observe, lors d'une hypoxie, 2 phases dans la contraction : d'abord un pic puis un autre plus lent qui correspond à une deuxième contraction moins forte : c'est une contraction biphasique. Néanmoins, on voit sur la partie basse du schéma que la concentration intracellulaire en calcium ne varie pas lors de la deuxième contraction. Son mécanisme est donc indépendant du calcium.

De plus, on voit que si on utilise un inhibiteur d'une enzyme, la rho-kinase, sur une cellule en hypoxie, on inhibe cette deuxième contraction, ce qui prouve qu'elle est impliquée dans ce mécanisme.

On rappelle que dans une cellule musculaire lisse, c'est la phosphorylation de la myosine qui permet la contraction. Cette phosphorylation est due à la MLCK (kinase des chaînes légères de la myosine), activée par le complexe Ca^{2+} -CaM, tandis que la déphosphorylation (permettant la relaxation) est due à la MLCP (phosphatase des chaînes légères de la myosine).

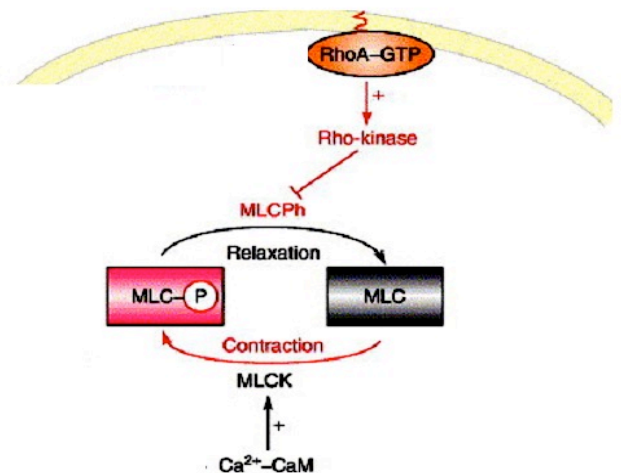
La rho-kinase, stimulée lors d'une hypoxie, empêche la relaxation (ou maintient la contraction) en inhibant la MLCP, même si la concentration intracellulaire en Ca^{2+} diminue. La rho-kinase agit en phosphorylant MYPT1, une sous-unité de la MLCP, ce qui l'inactive.

On a donc 2 phases lors d'une VPH :

- la première est une phase contractile immédiate, concomitante avec l'augmentation du calcium intracellulaire

- la deuxième est une phase contractile retardée, indépendante du calcium.

Si cette contraction perdure, cela entraîne une HTAP et cela favorise également un remodelage vasculaire, c'est-à-dire une prolifération des structures cellulaires, ce qui donne un vaisseau hypertrophié où, pour un même degré de contraction, on observera une diminution plus forte du débit dans ce vaisseau.



Fiche récapitulative : Réponse cellulaire à l'hypoxie

La pression partielle en oxygène se calcule par la formule suivante : $PIO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) \times FIO_2$

Lors d'une hypoxie, le premier réflexe est l'hyperventilation, sous contrôle du système nerveux autonome. La libération de Neuro-transmetteurs (NT), et par conséquent la transmission synaptique, est calcium dépendant.

I - Rôle du calcium

C'est le lien direct avec les protéines contractiles (interaction actine-myosine). La MLCK, enzyme intermédiaire de l'interaction, est activée par le complexe calcium-calmoduline et règle l'interaction entre les deux protéines musculaires. 4 molécules de calcium se fixent sur la calmoduline afin qu'elle change de forme. Cela lui permet de chercher les protéines libres comme la MLCK et de les faire également changer de forme.

A retenir que la myosine déclenche l'interaction lorsqu'elle est phosphorylée et que sa déphosphorylation dépend de la MLCP (phosphatase).

La concentration de calcium dépend du potentiel membranaire et ainsi du canal potassique.

Si ΔV atteint -20mV -> canal calcique ouvert : dépolarisation

Si ΔV atteint -70mV -> canal potassique ouvert : hyperpolarisation

II - L'hyperventilation

Les corps carotidiens captent la baisse de la pression partielle en O₂. Ils induisent la libération de NT, ce qui engendre l'augmentation de la fréquence respiratoire. On dit que c'est une hyperventilation compensatrice.

En cas d'hypoxie, il y a fermeture des canaux potassiques dépendants du voltage et donc une dépolarisation. Si ΔV atteint -20mV, la concentration intracellulaire de calcium augmente et cela permet l'exocytose du NT, la dopamine, qui transmettra à son tour le signal.

III - Vasoconstriction/vasodilatation

Dans les poumons :

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) peut être localisée : une vasoconstriction se met en place dans les zones du poumon qui ne sont plus ventilées et le sang est dévié vers les zones fonctionnelles afin d'optimiser les échanges gazeux.

En condition d'hypoxie, les canaux $K_{v1.5}$ se ferment, les canaux calciques s'ouvrent, le complexe calcium-calmoduline se forme et phosphoryle la MLCK qui permettra le glissement de l'actine sur la myosine. On dit que les canaux $K_{v1.5}$ sont des acteurs de la VPH.

NB : Quand la vasoconstriction est générale, cela entraîne des problèmes au niveau du cœur et une HTAP.

Dans la circulation systémique :

Ce mécanisme s'apparente à la libération d'insuline après un repas. Lors d'un repas riche en glucides, les taux de glucose et d'ATP augmentent, notamment dans les cellules de Langerhans. Or l'ATP non hydrolysée contrôle l'ouverture et la fermeture des canaux potassiques K_{ATP} : elle ferme le canal avec sa fixation. Si les canaux K_{ATP} se ferment, la cellule va se dépolariser, il y aura une entrée de calcium et l'exocytose de l'insuline.

Il existe 2 familles de médicaments :

- Ceux qui ouvrent K_{ATP} : vasodilatateurs
- Ceux qui ferment K_{ATP} : entrée de calcium, vasoconstriction

Dans la circulation systémique, on dit qu'il y a une vasodilatation hypoxique. Cependant, il faut bien comprendre que cette vasodilatation n'est pas due à l'hypoxie mais à la consommation d'ATP. Par exemple, lorsque l'on fait du sport, c'est la consommation d'ATP qui provoque l'ouverture des canaux K_{ATP} et ainsi la vasodilatation.

IV – Poumon foetal

Dans le ventre de la mère, les poumons baignent dans l'eau et sont non fonctionnels. La circulation du sang est shuntée par :

- Foramen Ovale (oreillette droite-oreillette gauche)
- Canal artériel (aorte-artère pulmonaire)

En parallèle, une VPH existe dans le poumon foetal empêchant le sang d'arriver dans les poumons. La pression importante créée par cette VPH impose un sens de circulation du sang qui lui permet de passer directement de l'oreillette droite à l'oreillette gauche. A la naissance, la pression dans le cœur gauche augmente et celle dans le cœur droit diminue, entraînant la fermeture du foramen ovale. L'hypoxie et donc la VPH disparaissent.

Le canal artériel se ferme ensuite grâce à un phénomène de vasoconstriction totale, mais cette fois si en réponse à une normoxie.

V – Rho-kinases

Il y a donc « deux types » de contractions : celle entraînée par l'augmentation de la concentration de calcium et une autre plus lente et progressive. Cette dernière résulte de la déphosphorylation des chaînes légères de myosine, grâce aux rho-kinases, enzymes inhibitrices des MLCP. La contraction est donc maintenue. Parallèlement, le NO qui active le GMPc qui lui-même active la PKG va permettre d'activer la MLCP.