

Vascularisation du muscle

Professeur Virginie Montiel
virginie.montiel@saintluc.uclouvain.be

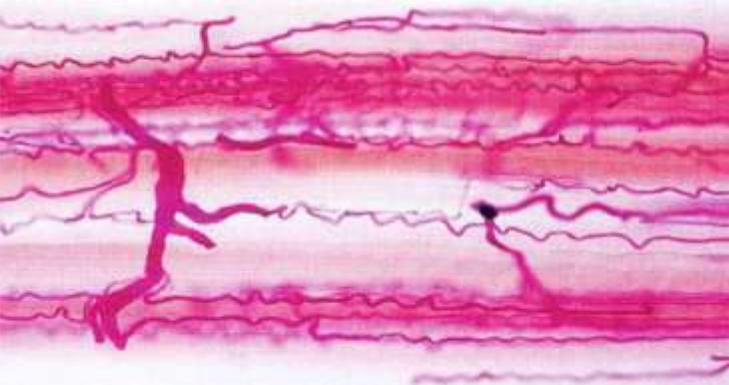
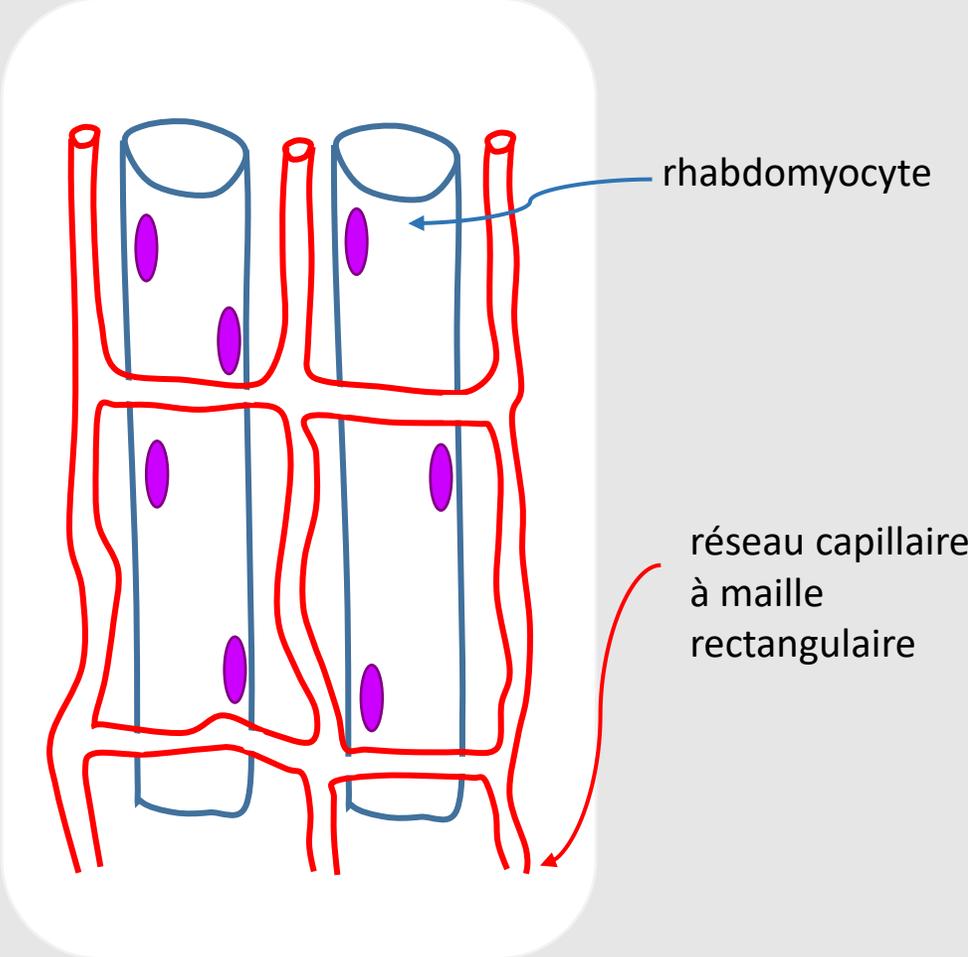
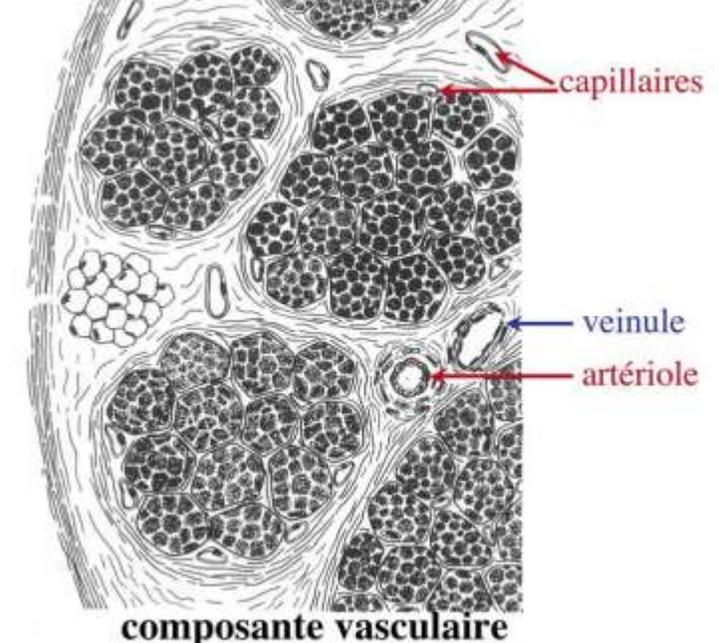
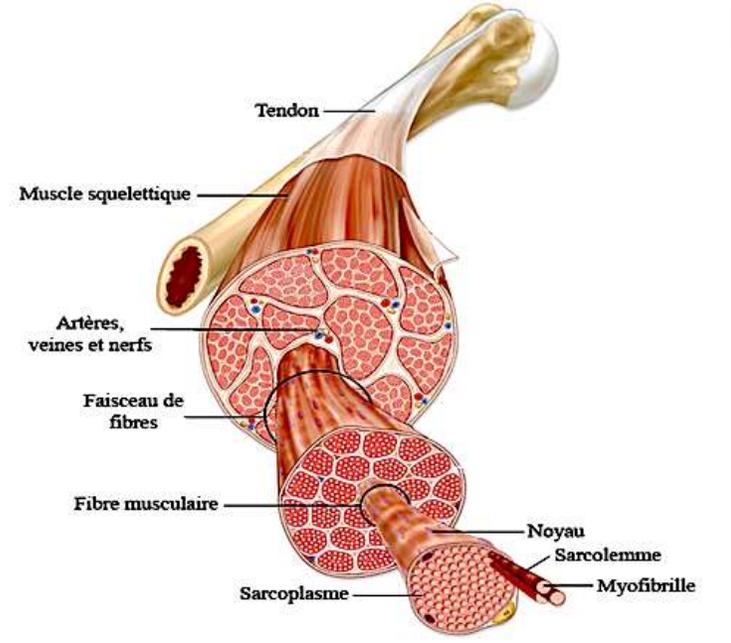
ICU, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles
FATH Laboratory, UCL, Bruxelles



Pas de conflits d'intérêts

Pr Serge Nataf, Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon; Le Tissu Musculaire

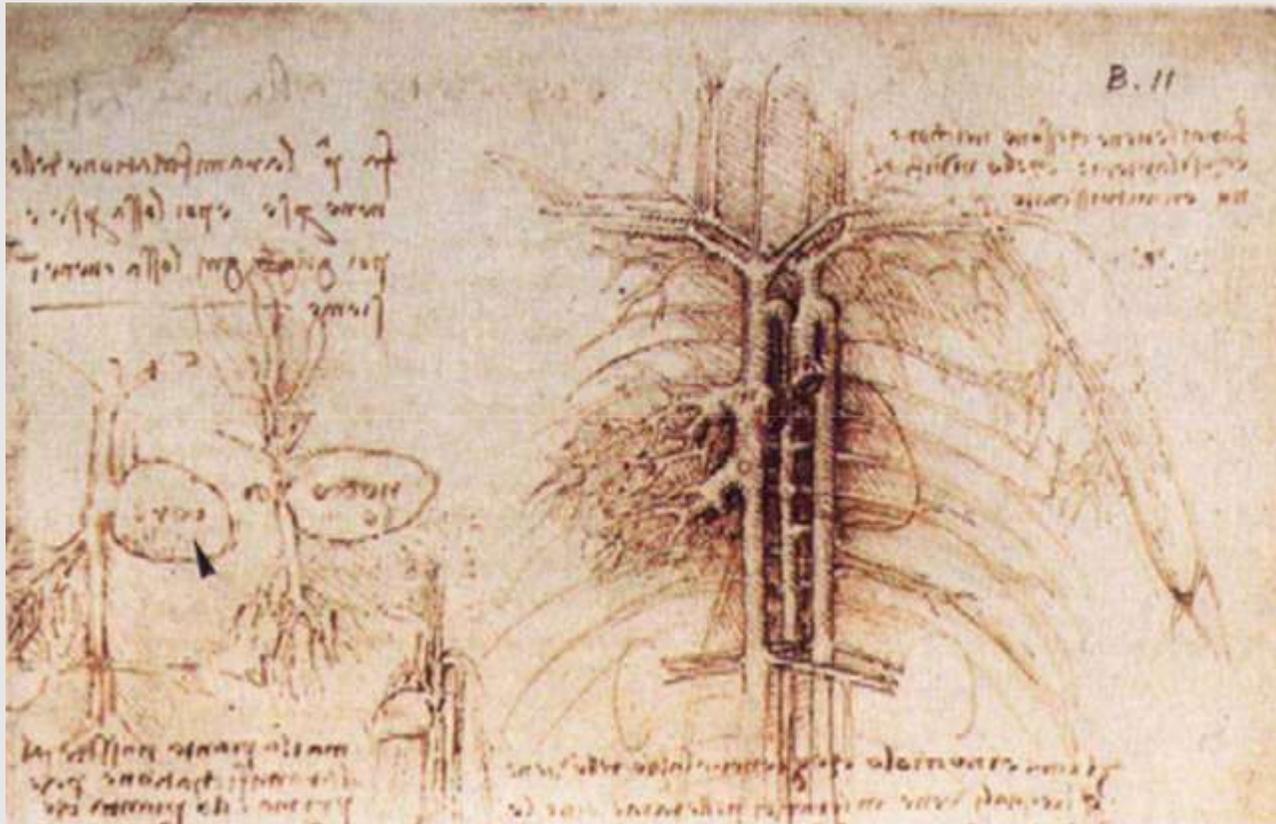
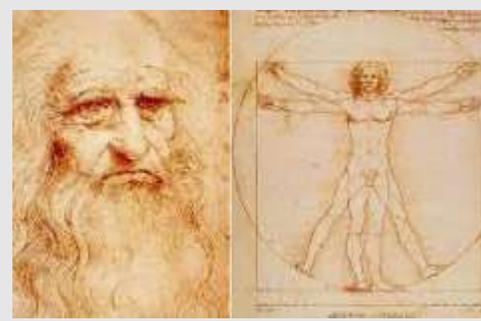
Vascularisation du muscle squelettique



Pr Serge Nataf, Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon; Le Tissu Musculaire

Développement d'un système vasculaire (I)

1° Vasculogénèse : Différenciation in situ de précurseurs mésenchymateux (angioblastes) en cellules endothéliales et la formation d'un réseau primitif de structures vasculaires



- A partir d'une graine (le cœur) → un tronc (l'aorte) et des branches (les collatérales aortiques)



- Contemporaine à l'ébauche cardiaque
- Développement *de novo* de vaisseaux sanguins à partir d'une cellule différenciée : l'hémangioblaste

Hémangioblaste :

- cellule à potentialité double qui se différencie soit en éléments figurés du sang, soit en un précurseur de la cellule endothéliale : l'angioblaste

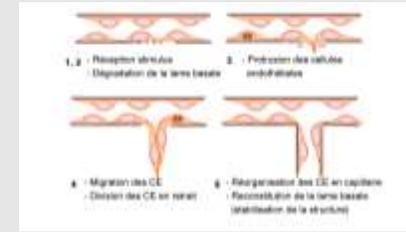
Développement d'un système vasculaire (II)

2° Angiogénèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire préexistant

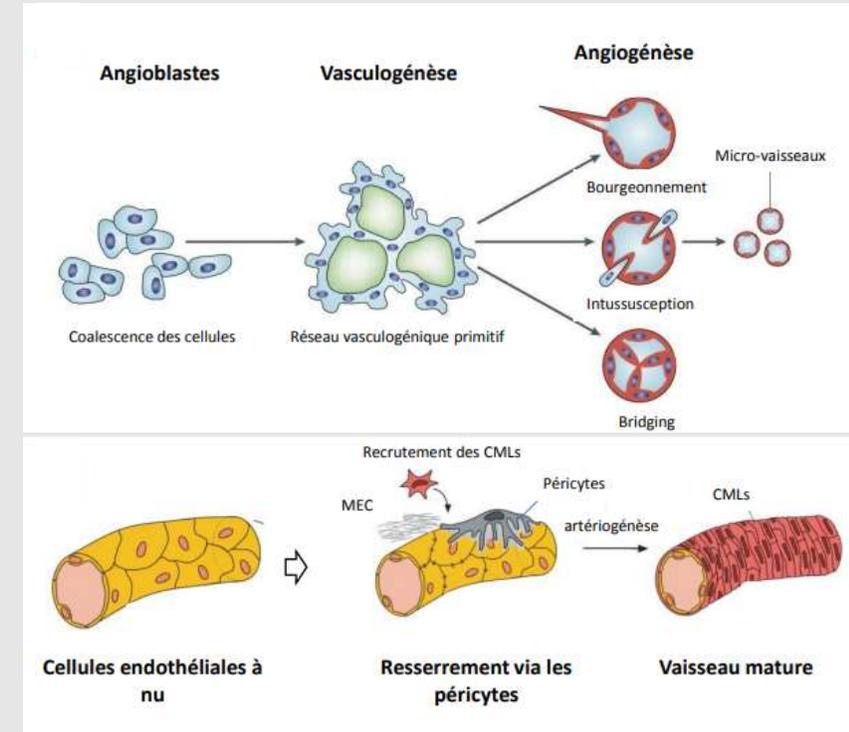
- **Bourgeonnement** → prolifération de CE à partir des extrémités et des parois latérales des vaisseaux préexistants, migrent et s'organisent en structures tubulaires qui se connectent aux vaisseaux voisins
- **Intussusception (invagination)** → prolifération de cellules péri endothéliales à l'intérieur même du vaisseau
- **Bridging** → prolifération de CE à l'intérieur même du vaisseau

3° Artériogénèse: Formation d'artères matures à partir d'artérioles interconnectées préexistantes après une occlusion artérielle

(4° Lymphogénèse)



Michael S. Pepper. Médecine/sciences 2000; 16: 1378-86

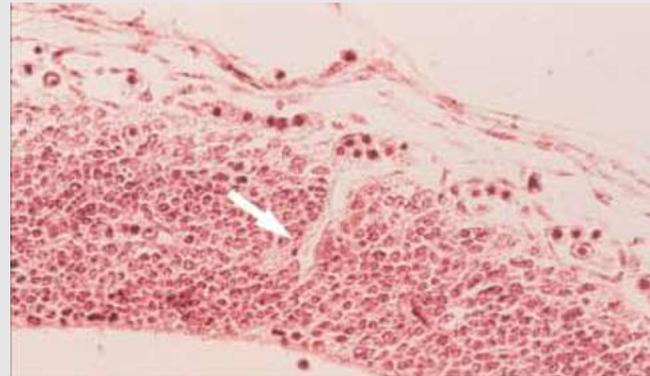
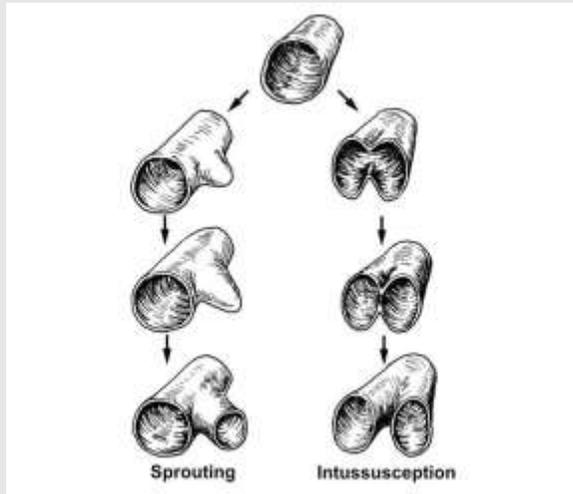


Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. Thèse Nicolas Poupard 2017 HAL.

Artériogénèse NORMOXIE / OCCLUSION ARTERIELLE >< Angiogénèse HYPOXIE / ISCHEMIE

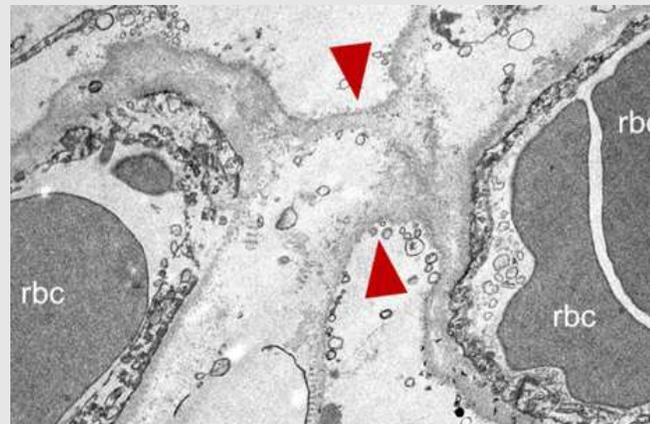
Développement d'un système vasculaire (III)

Angiogenèse : essentielle pour la croissance et l'homéostasie



Angiogenèse par bourgeonnement

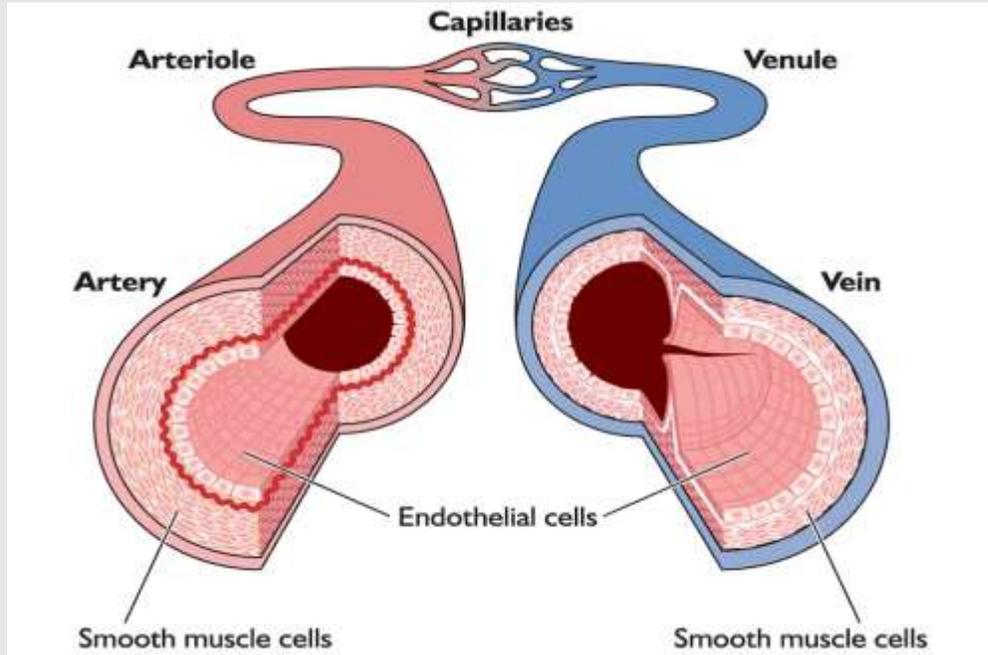
Michael S. Pepper. Médecine/sciences 2000; 16: 1378-86



Angiogenèse par intussusception

Maximilian Ackermann et al. Eur Respir J. 2020 Nov; 56(5): 2003147

La fonction endothéliale (I)



| | Endothelium | |
|-------------------------|--------------------------------|------------|
| | Surface area (m ²) | Weight (g) |
| Aorta | 0.016 | 0.016 |
| Large arteries | 0.33 | 0.33 |
| Small arteries | 1.45 | 1.45 |
| Arterioles | 26.1 | 26.1 |
| Capillaries | 600 | 600 |
| Venules | 88.0 | 88.0 |
| Small veins | 3.27 | 3.27 |
| Large veins | 0.68 | 0.68 |
| Vena cava | 0.018 | 0.018 |
| Total for vascular tree | 719 | 719 |



seulement
10% au repos !!

Surface et poids estimés de l'arbre vasculaire chez un homme de 70 kg

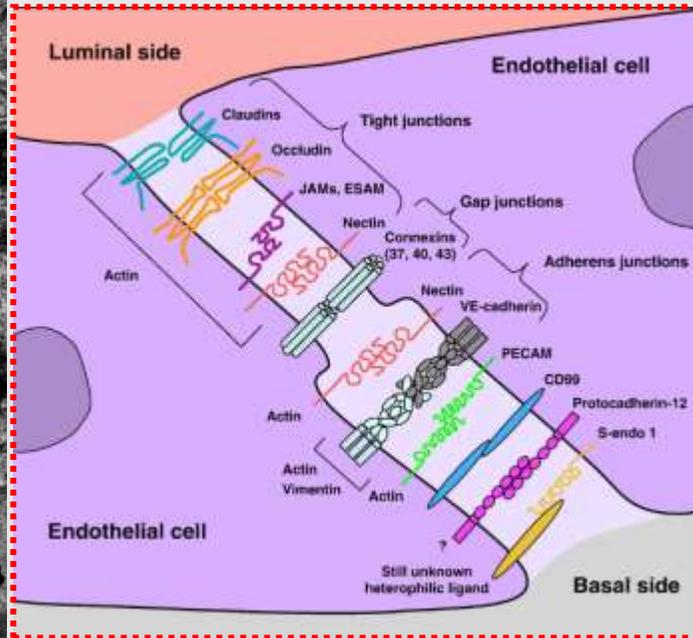
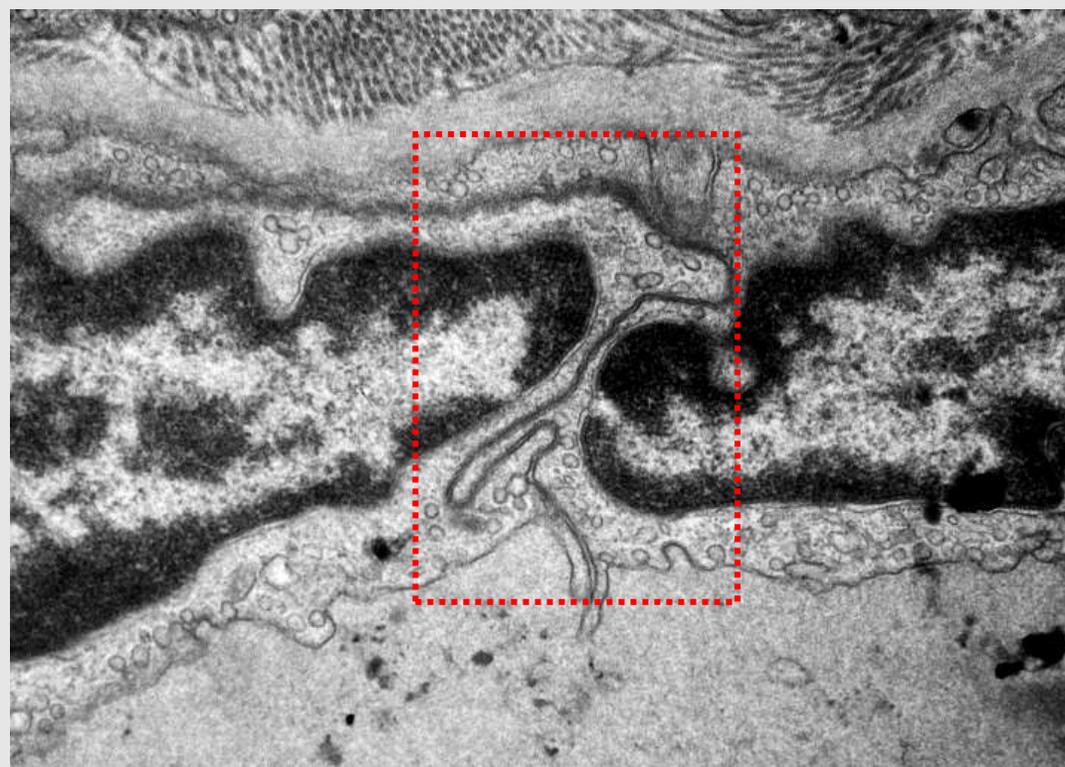
Endothélium vasculaire

- ✓ Monocouche cellulaire à l'interface du sang
- ✓ **ORGANE** à lui seul
- ✓ Couverture de **TOUT** l'arbre vasculaire (+ réseau lymphatique)
- ✓ Barrière sélective empêchant le passage incontrôlé d'agents pathogènes, de molécules et de constituants sanguin
- ✓ Minimum de 1,5 kg du poids corporel / entre 300 et 1000 m² - 1,4 X terrain de tennis

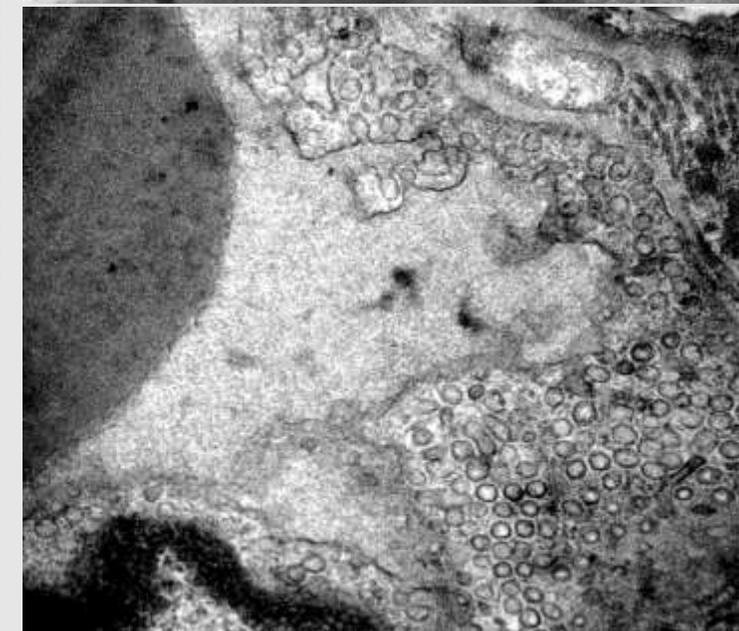
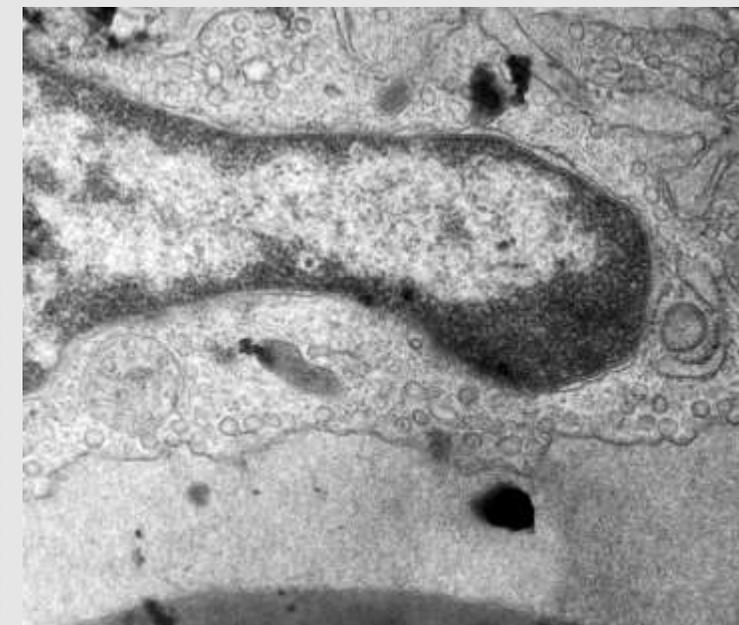


Ananda Rao A et al. Cureus 14(1): e21474

La fonction endothéliale (II)



Y. Wallez, P. Huber / Biochimica et Biophysica Acta 1778 (2008) 794–809

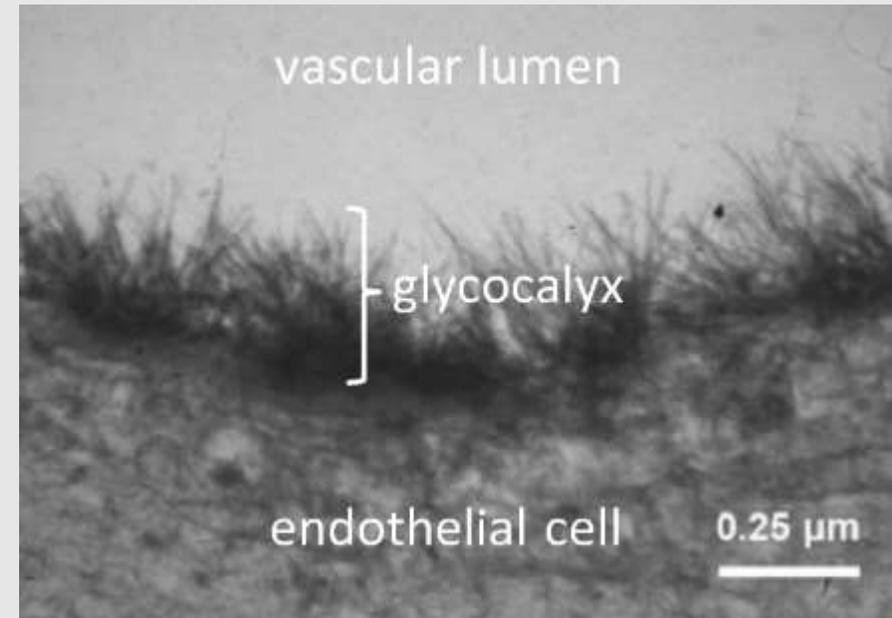
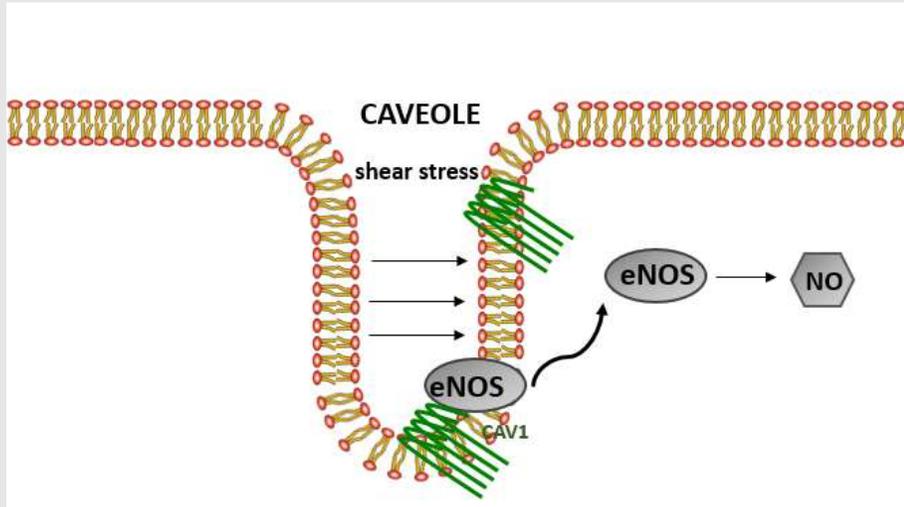


Montiel V et al. EBioMedicine. 2022 Mar;77:103893

Capillaire vasculaire endothélial

- ✓ Transport transendothélial des nutriments, de l'oxygène et des hormones dans le liquide interstitiel qui entoure les fibres musculaires
- ✓ Capacité de transport dépend de la surface disponible // densité capillaire // état musculaire

La fonction endothéliale (III)

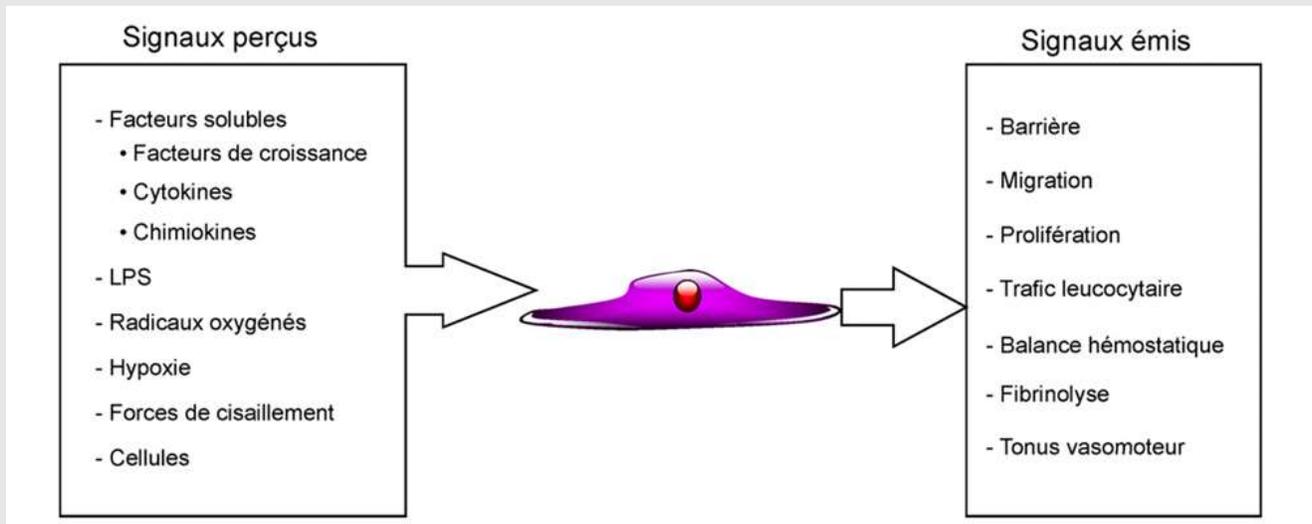


Wiesinger, A et al. PloS one, 8(11), e80905

Glycocalyx

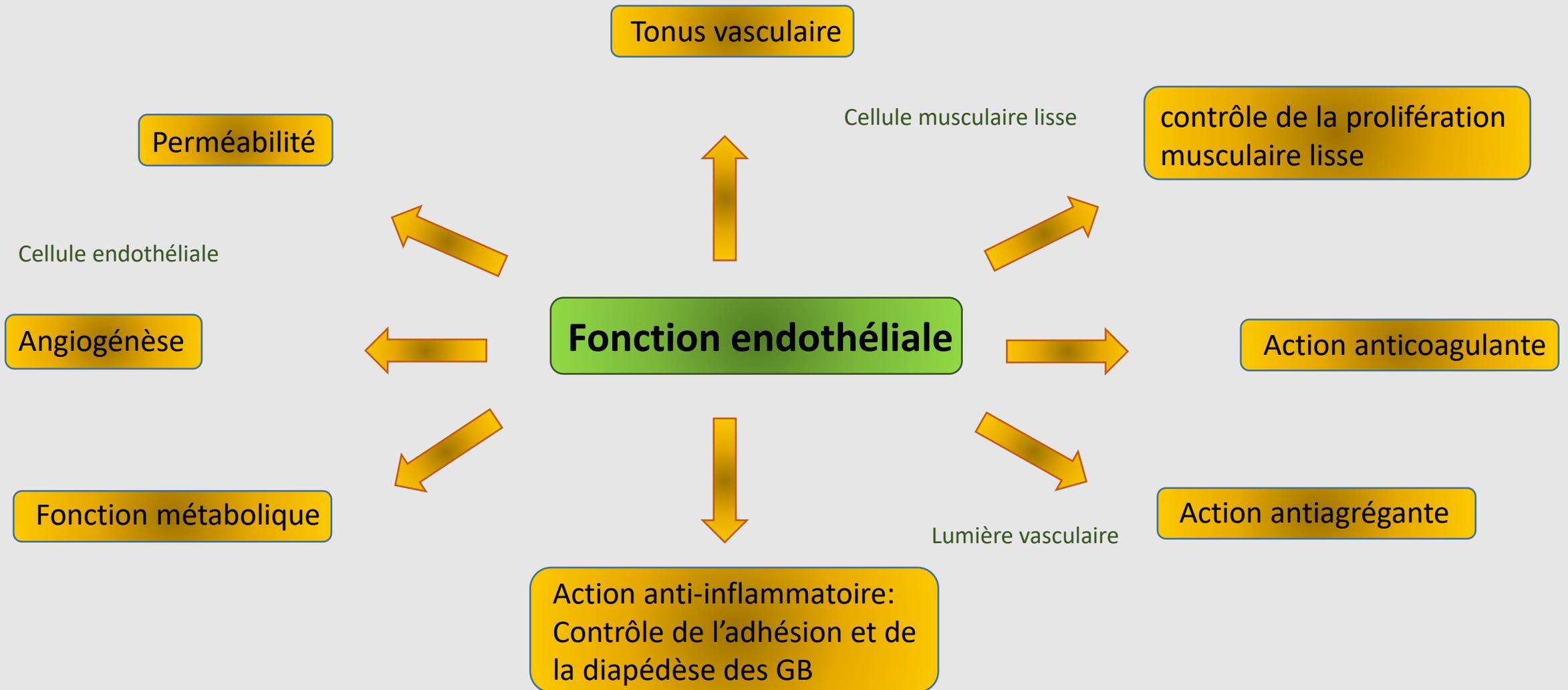
- Importants effets anti thrombotiques // anti oxydant // anti-inflammatoires // méchanotransduction → régule la perméabilité vasculaire
- ✓ Couche lubrifiante pour le passage étroit des GR et GB (diamètre similaire à la lumière des capillaires)
- ✓ Protection des CE contre les dommages induits par la force de cisaillement et dans les états pathologiques contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène
- ✓ Traduction des forces hémodynamiques en réponse vasodilatatrice → signalisation précoce conduisant à la production de NO (activation eNOS)

La fonction endothéliale (IV)

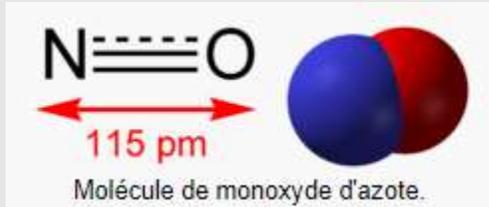


H.Ait-Oufellaa et al. Réanimation(2008)17,126–136

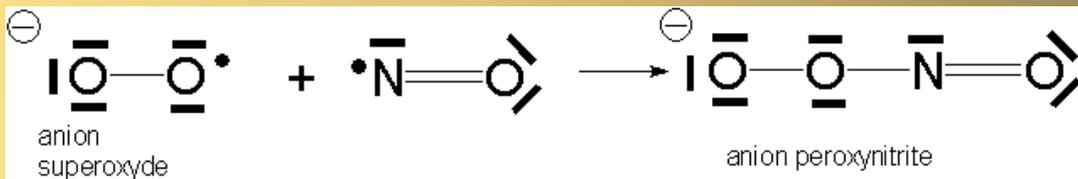
La fonction endothéliale (V)



L'oxide nitrique (I)



- ✓ Constitué d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote
- ✓ Gaz dans les conditions normales de température et de pression
- ✓ Franchit facilement les membranes biologiques et passe d'une cellule à l'autre → messenger paracrine idéal
- ✓ Demi-vie extra- courte : entre une et cinq secondes
- ✓ Libérée par les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules du foie et les neurones
- ✓ Très grande réactivité vis-à-vis de composés radicalaires comme l'anion superoxyde ($O_2 \cdot^-$) due au fait qu'il est lui-même un composé radicalaire (il lui manque un électron) → production de ROS (Reactive Oxygen Species)



- ✓ Synthétisé par la NOS : 3 isoformes = NOS1 (n=neuronale), NOS2 (i=inductible) et la NOS3 (e=endothéliale)
- ✓ Provient aussi de la réduction de nitrates alimentaires

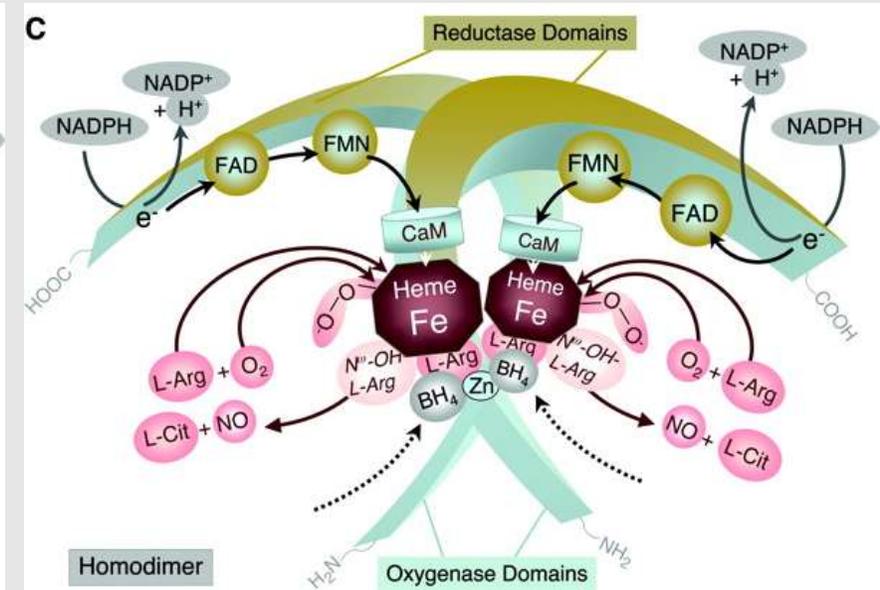
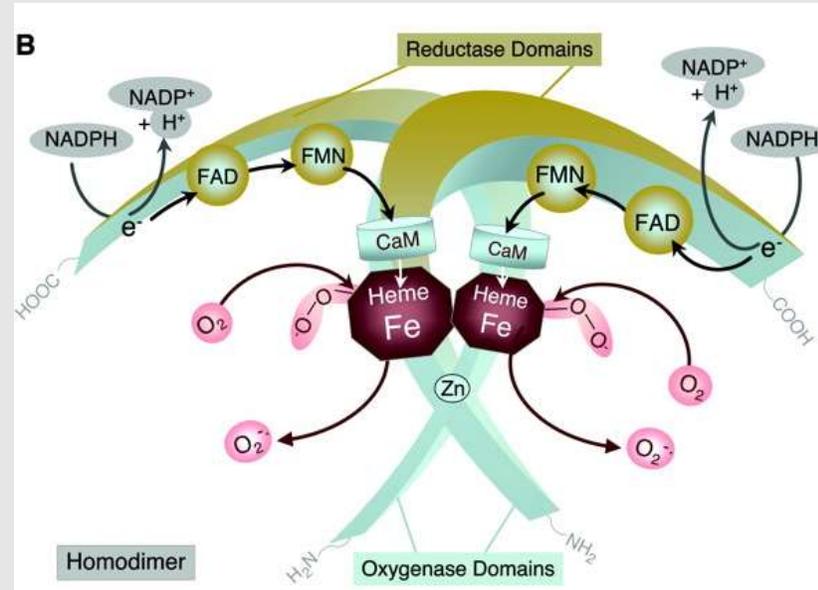
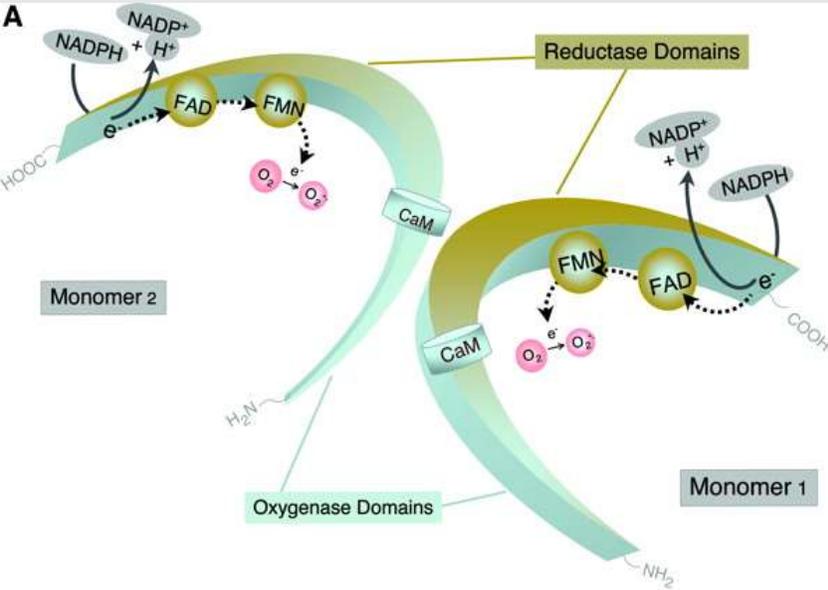
L'oxide nitrique (II)

Production de ROS



- Hème → Oxydation NADPH
- Interaction domaine réductase et oxygénase
- Transfert électron monomère opposé
- Permet la dimérisation
- Fixe L-Arginine / BH₄

Substrat
L-Arginine
BH₄



Ulrich Förstermann, Thomas Münzel. Circulation. 2006 Apr 4;113(13):1708-14

eNOS monomérique →  NO

eNOS dimérique →  NO

L'oxide nitrique (III)

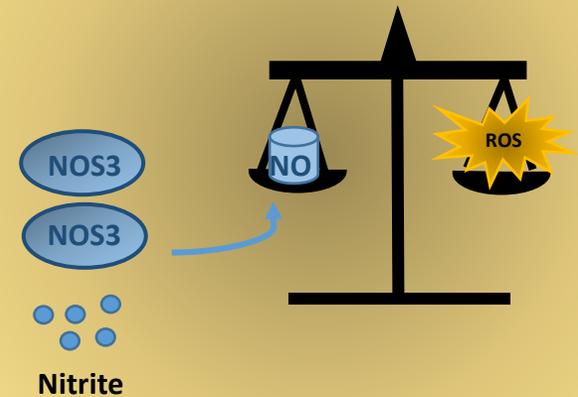


Gaz très instable lui-même → production de ROS
Au niveau vasculaire → provient essentiellement des NOS3 couplées



NOS3 monomérique découplée → production de ROS

fonction endothéliale

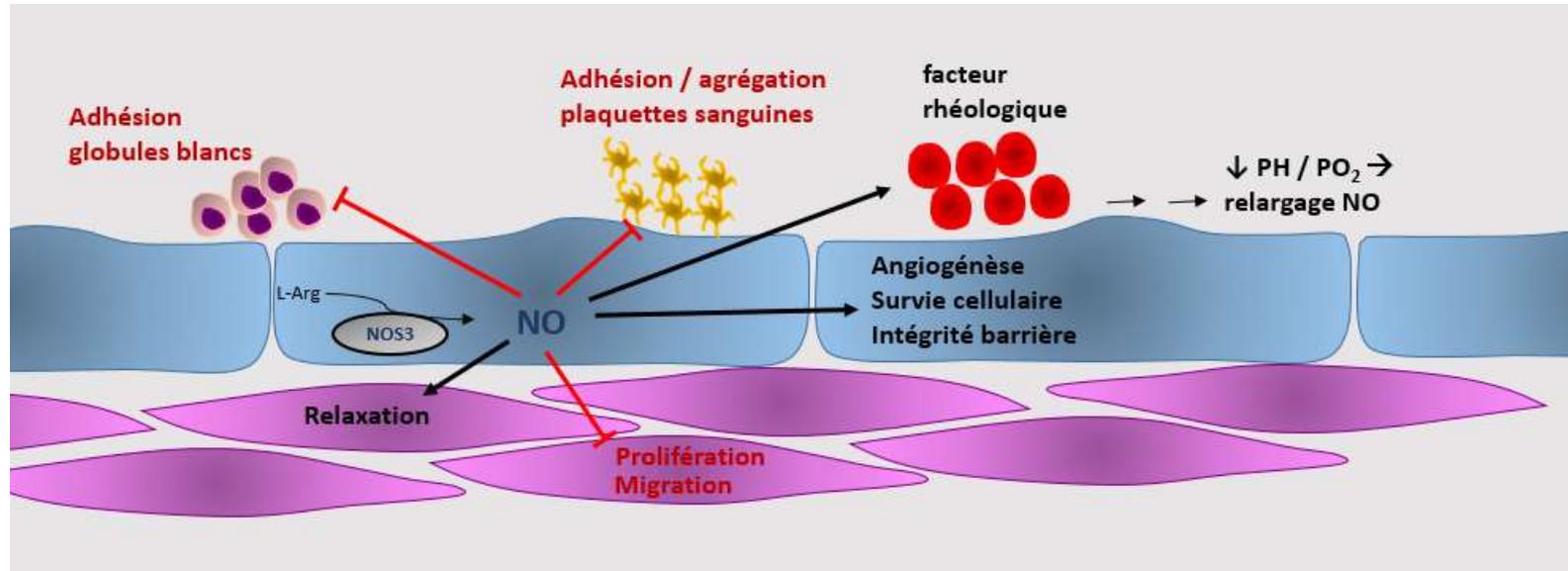


L'oxide nitrique (IV)

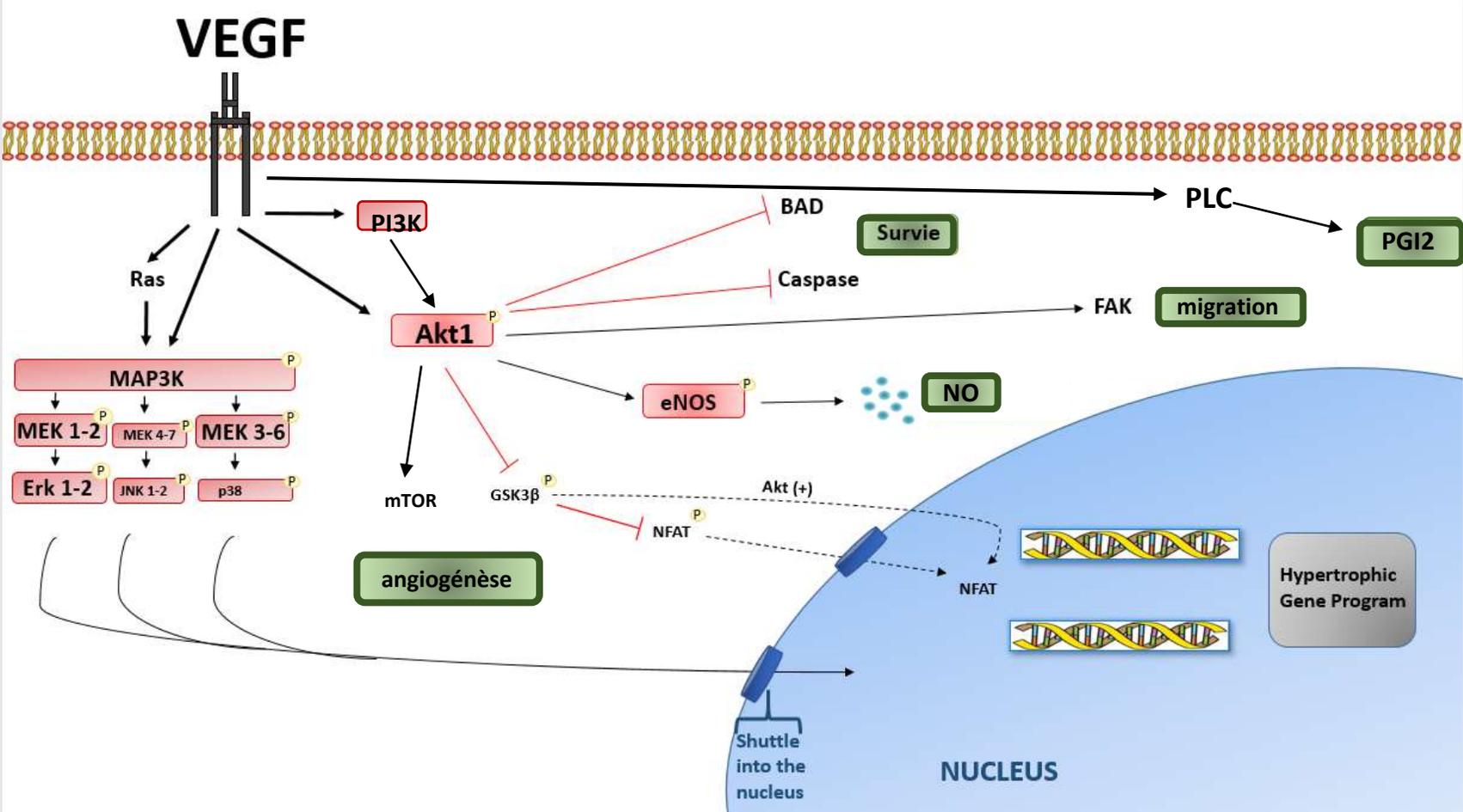


Cellules endothéliales

Cellules musculaires lisses



Le Vascular Endothelial Growth Factor (I)

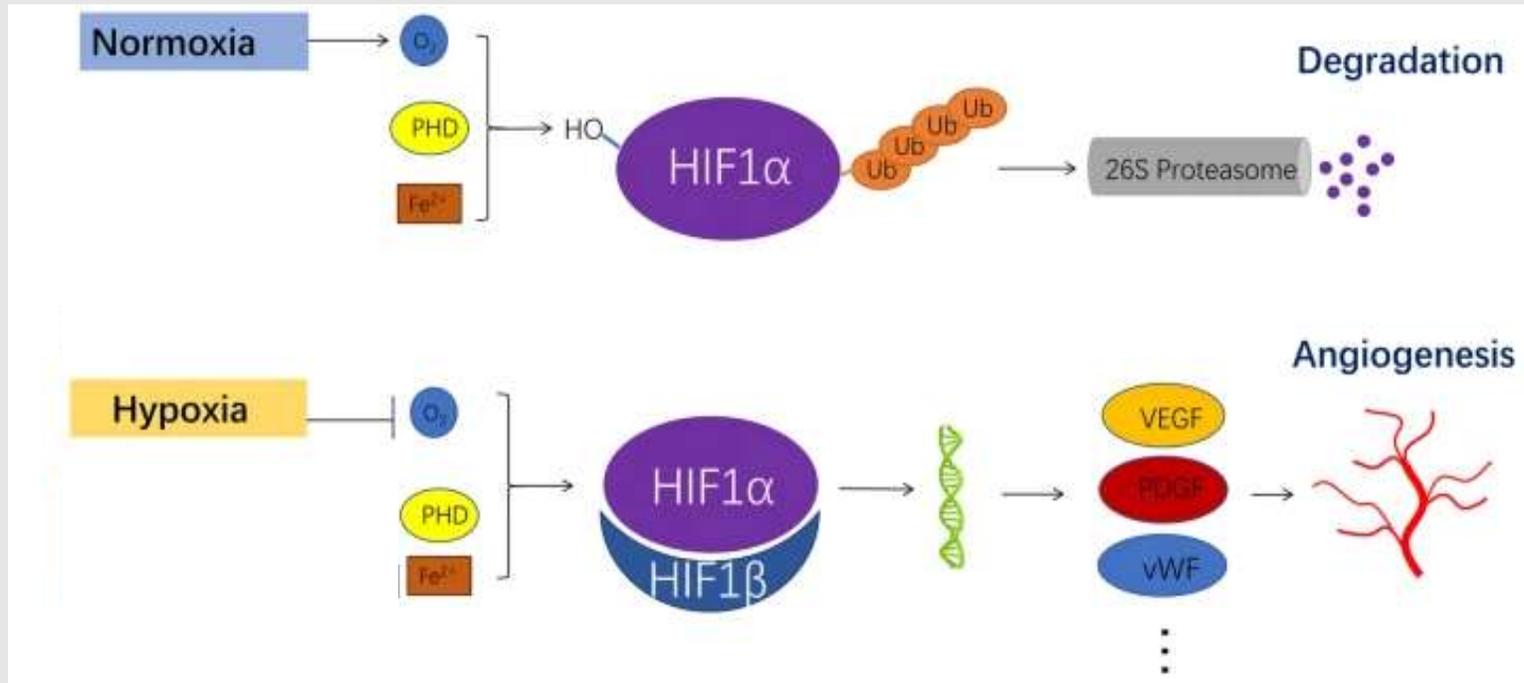


Thèse V.Montiel. 2020. AQP1 and Left Ventricular Remodeling.

Le Vascular Endothelial Growth Factor (II)



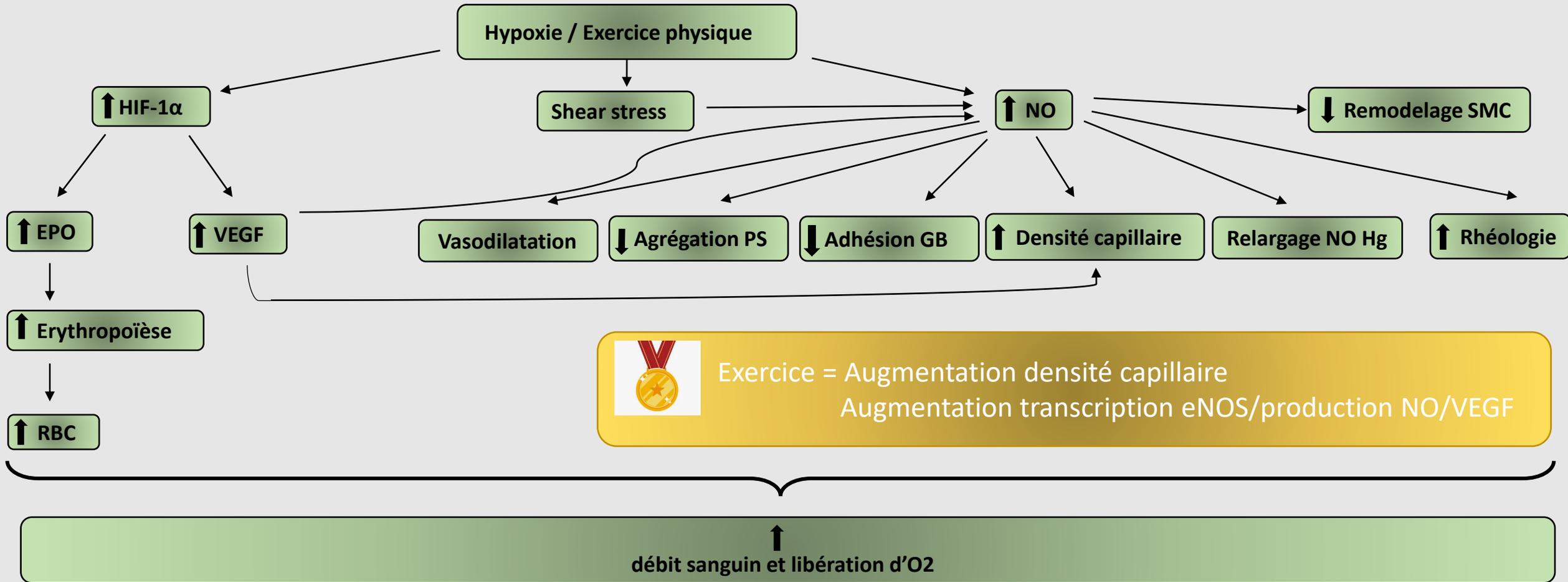
Hypoxie



M Zhou et al. Scientific Reports volume 9, Article number: 6035 (2019)

Vascularisation musculaire (I)

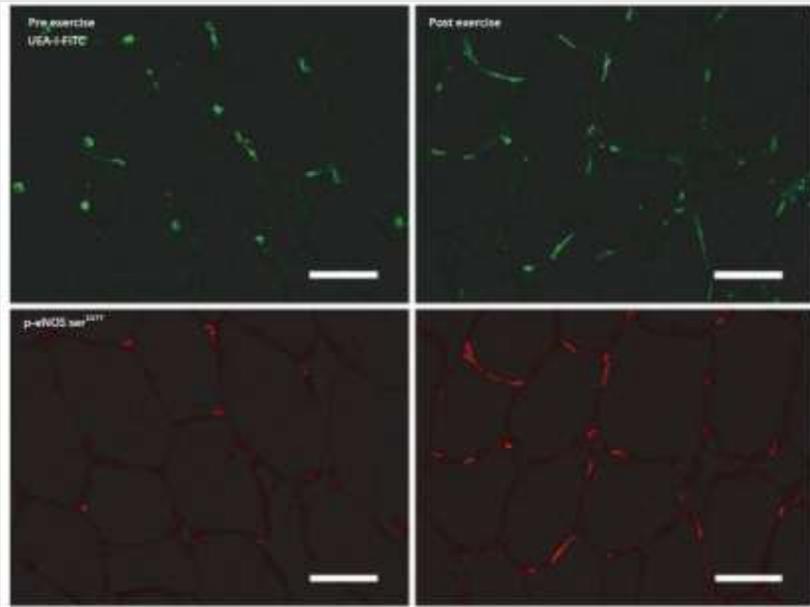
✓ Vascularisation du muscle squelettique sain : densité capillaire élevée + microvasculature très sensible à la vasodilatation



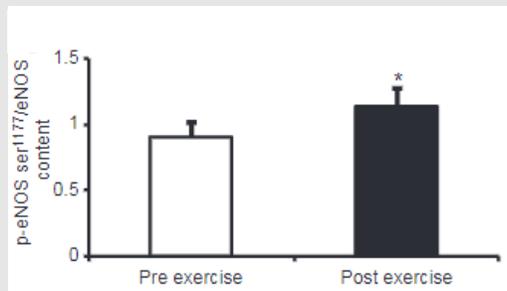
 Exercice = Augmentation densité capillaire
Augmentation transcription eNOS/production NO/VEGF

Vascularisation musculaire (II)

✓ Vascularisation du muscle squelettique sain : densité capillaire élevée + microvascularisation très sensible à la vasodilatation



1 heure de
vélo à 65 %
de la
VO2max



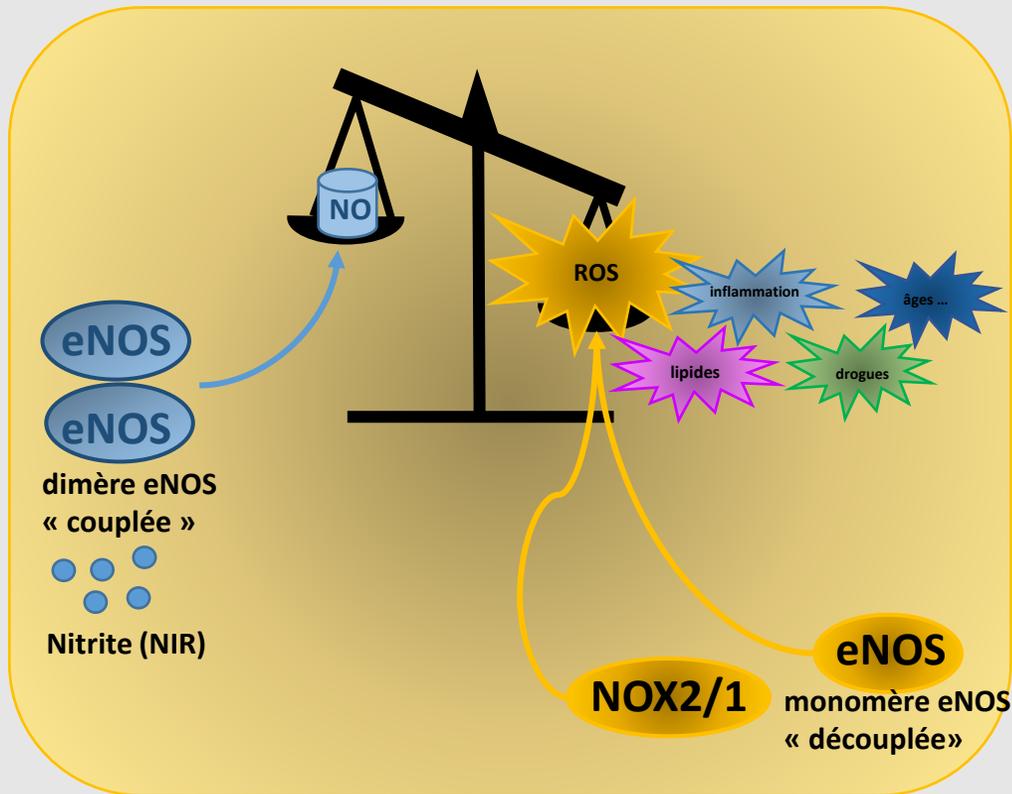
Exercice = 6 semaines / 150 min/ semaine d'exercices d'endurance d'intensité modérée (American College of Sports Medicine and UK Department of Health)



La dysfonction endothéliale (I)

Altération du fonctionnement de la paroi interne des vaisseaux sanguins caractérisée par une vasodilatation altérée avec déficit de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique

= Perte des propriétés physiologiques de l'endothélium évoluant vers un état vasoconstricteur, prothrombotique et pro inflammatoire

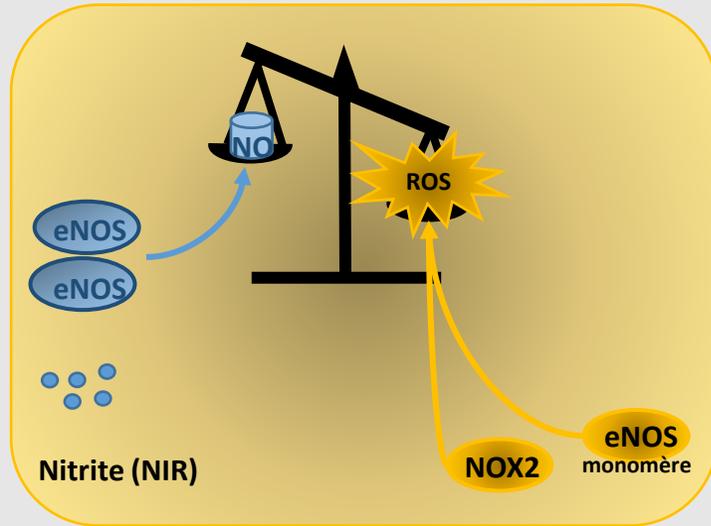


| Lipid products | Inflammation & Injury | Oxidative stress | Drugs | Other risk factors |
|---|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Modified LDL Dysfunctional HDL LPC, OxPC Cholesterol crystal | <ul style="list-style-type: none"> TNF-α, IL-1β, IL6 LPS/virus infection HG/MGO/AGE, Hey Disturbed flow | <ul style="list-style-type: none"> H2O2, superoxide Mito-ROS HG/MGO/AGE, Hey Disturbed flow | <ul style="list-style-type: none"> Anti-HIV drugs Doxorubicin VEGF inhibitor Others | <ul style="list-style-type: none"> Aging, Smoking Physical inactivity Unhealthy diet Pollution, stress |

Suowen Xu et al. Pharmacol Rev 2021;73:924-967

La dysfonction endothéliale (III)

Stress oxydatif

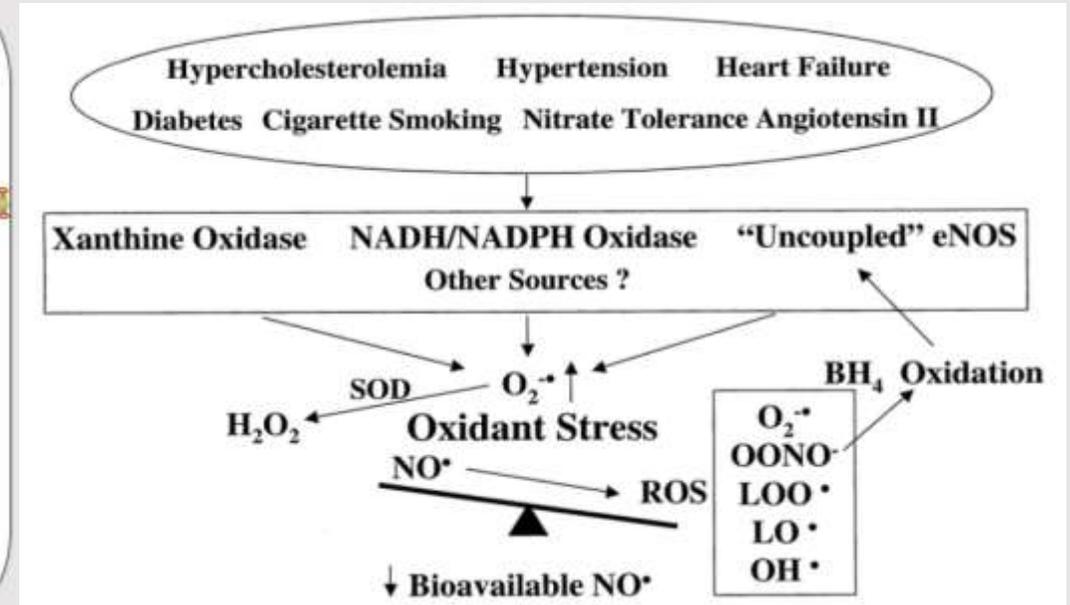
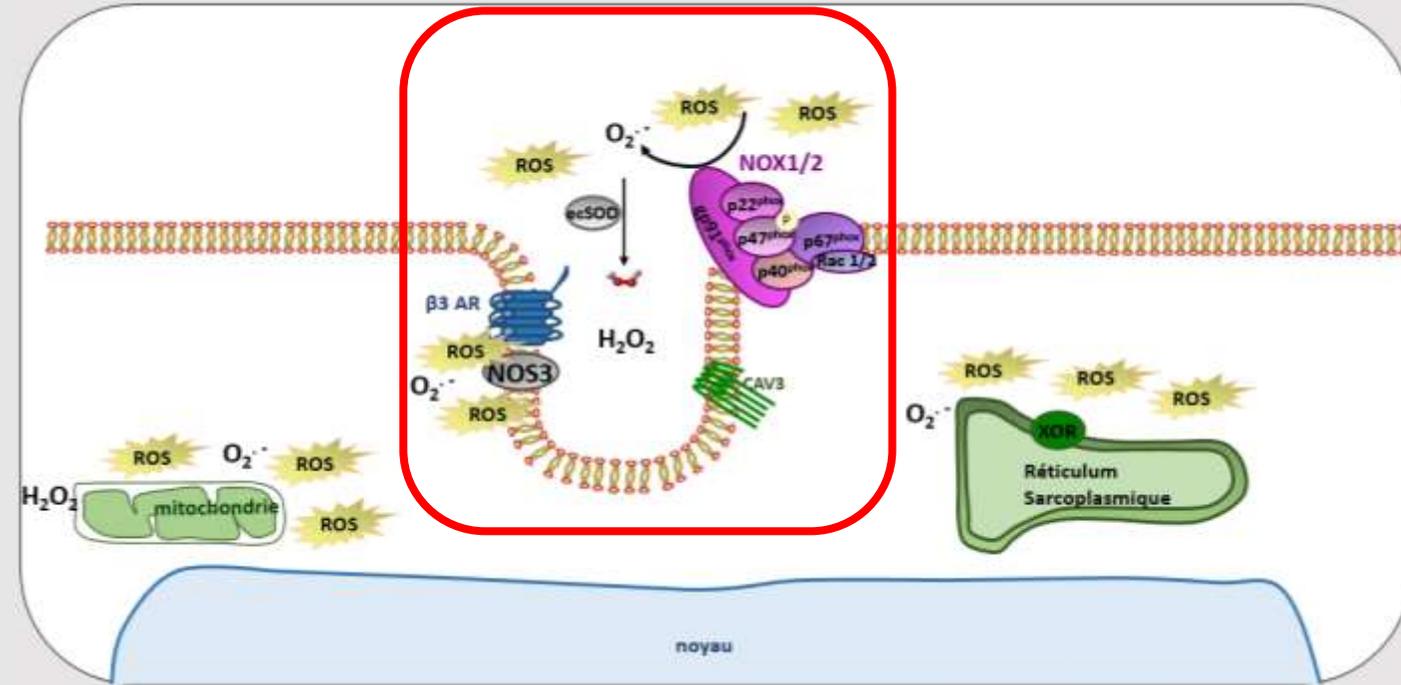


Hypercholesterolemia Hypertension Heart Failure
Diabetes Cigarette Smoking Nitrate Tolerance Angiotensin II

Circulation Research Volume 87, Issue 10, 10 November 2000, Pages 840-844

La dysfonction endothéliale (III)

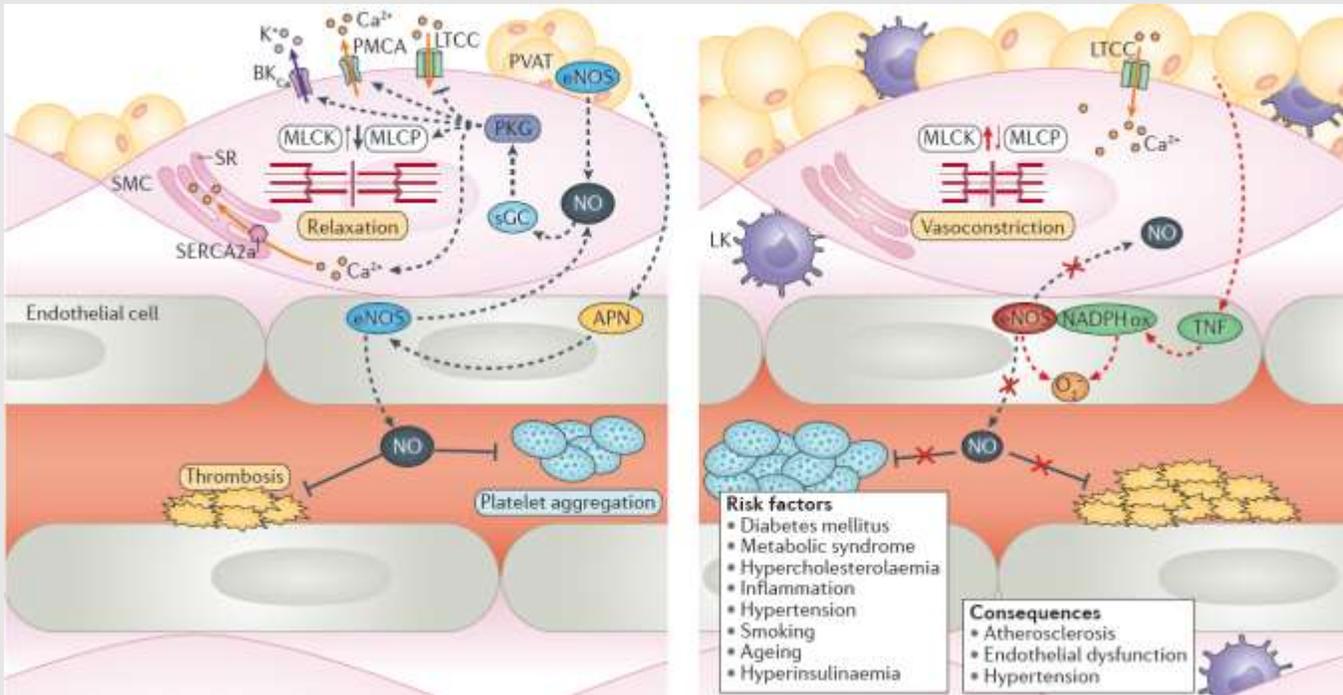
Stress oxydatif



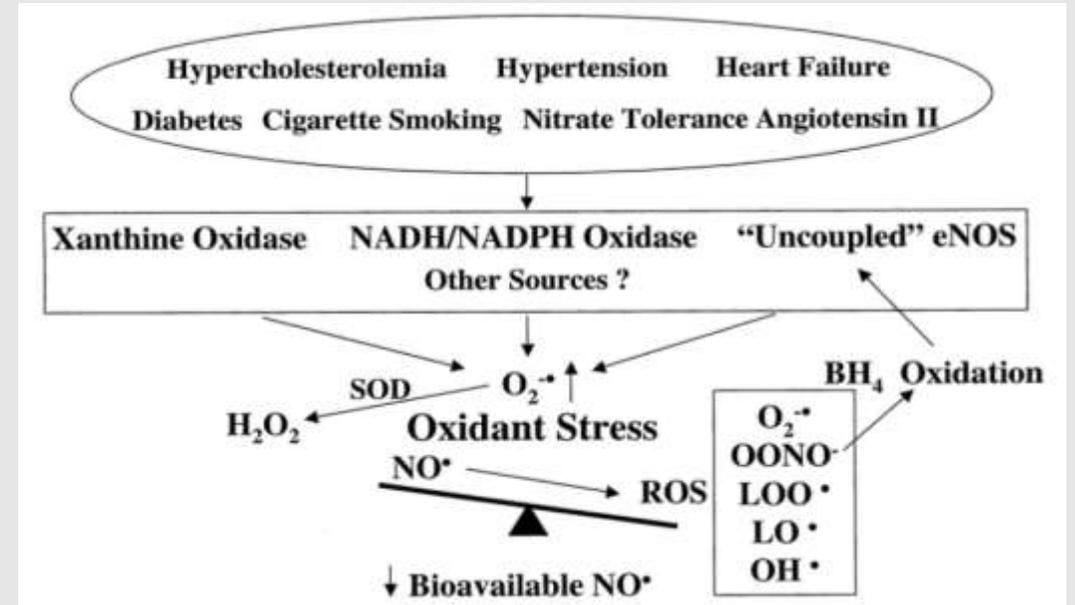
Circulation Research Volume 87, Issue 10, 10 November 2000, Pages 840-844

La dysfonction endothéliale (III)

Stress oxydatif

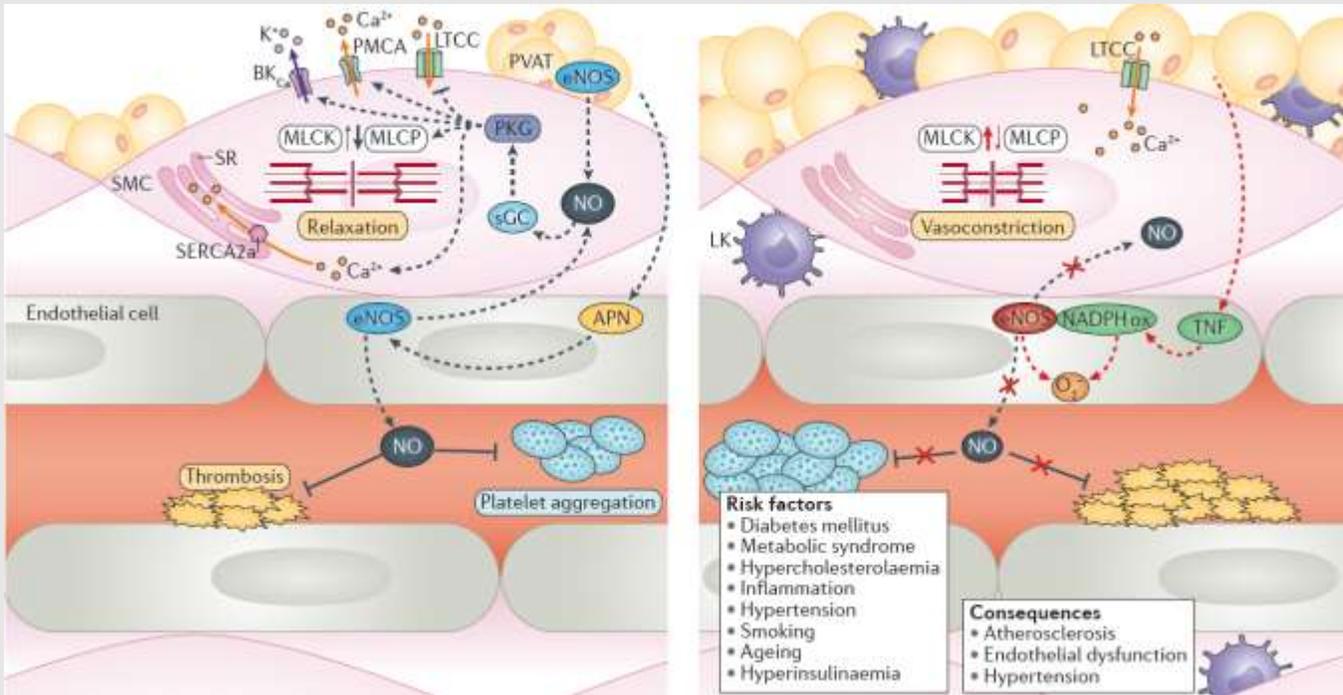


Farah, Michel and Balligand. Nature Reviews Cardiology volume 15, pages292–316 (2018)

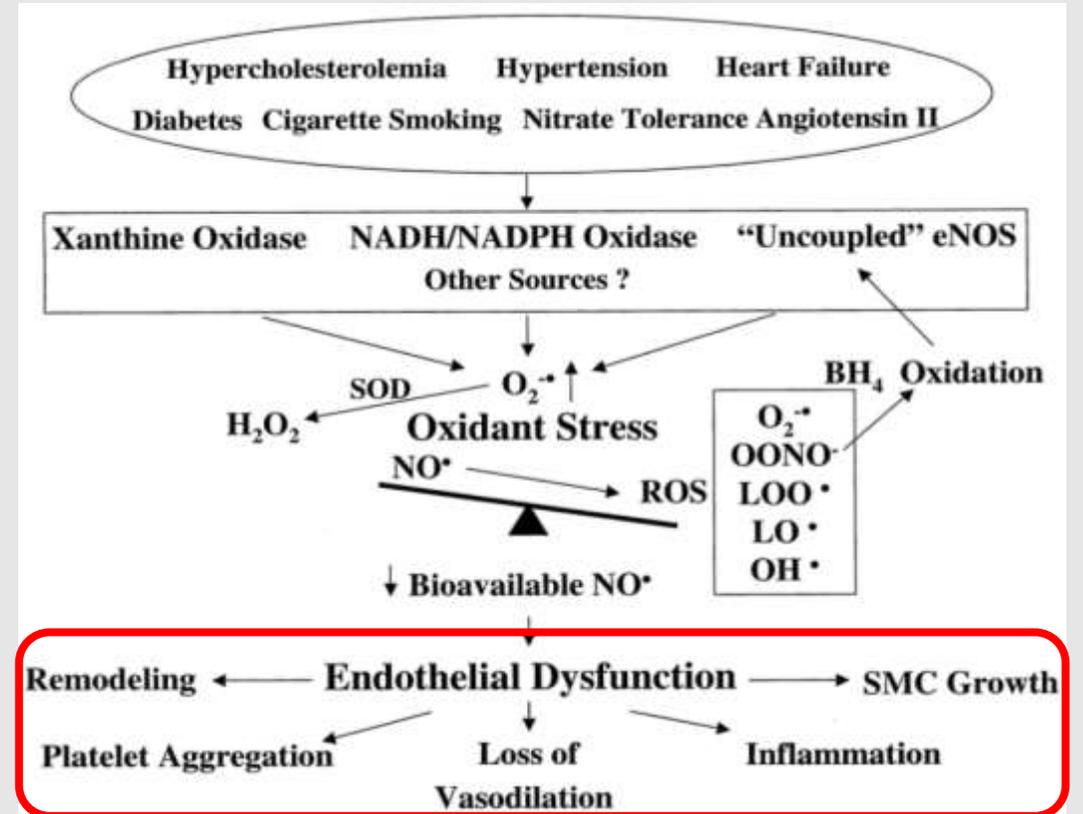


La dysfonction endothéliale (III)

Stress oxydatif

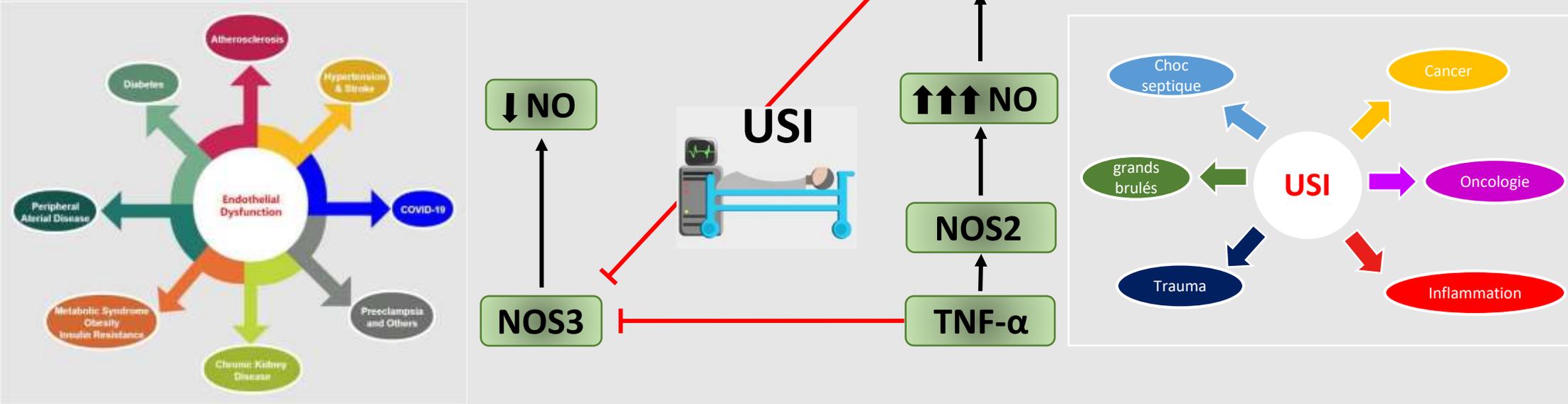


Farah, Michel and Balligand. Nature Reviews Cardiology volume 15, pages292–316 (2018)



Circulation Research Volume 87, Issue 10, 10 November 2000, Pages 840-844

Dysfonction microcirculatoire aux SI (I)



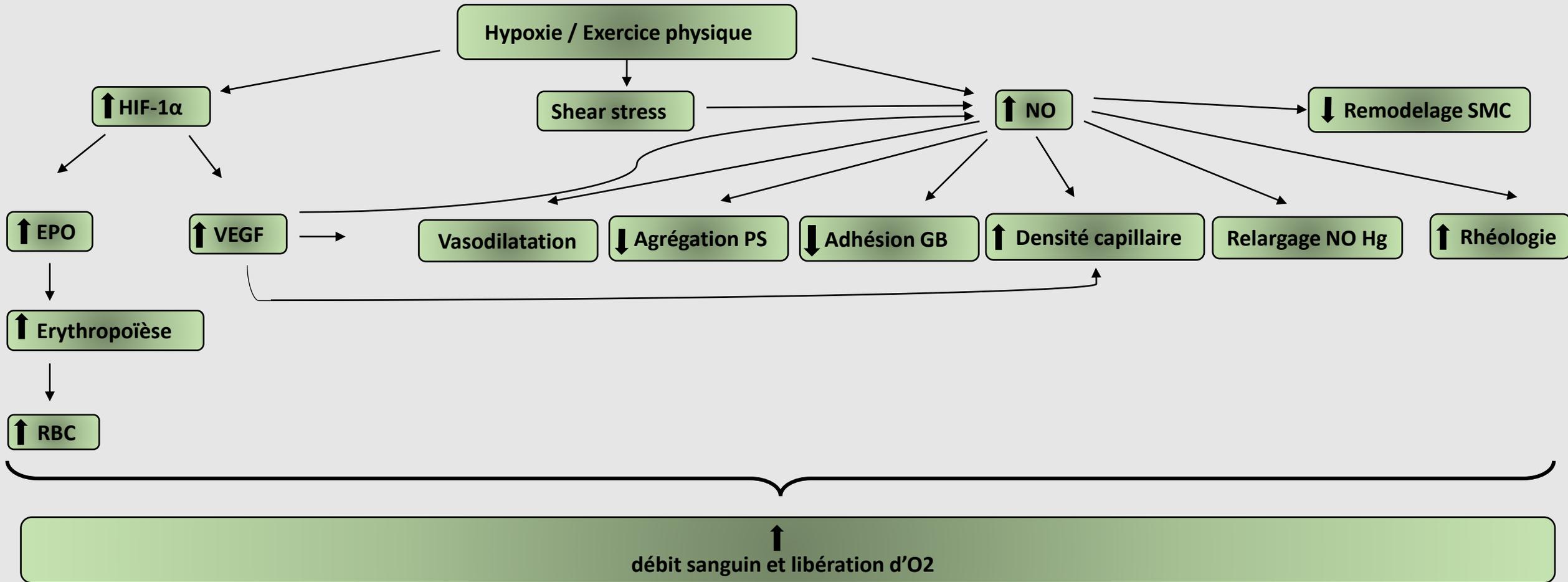
dysfonction endothéliale



activation endothéliale

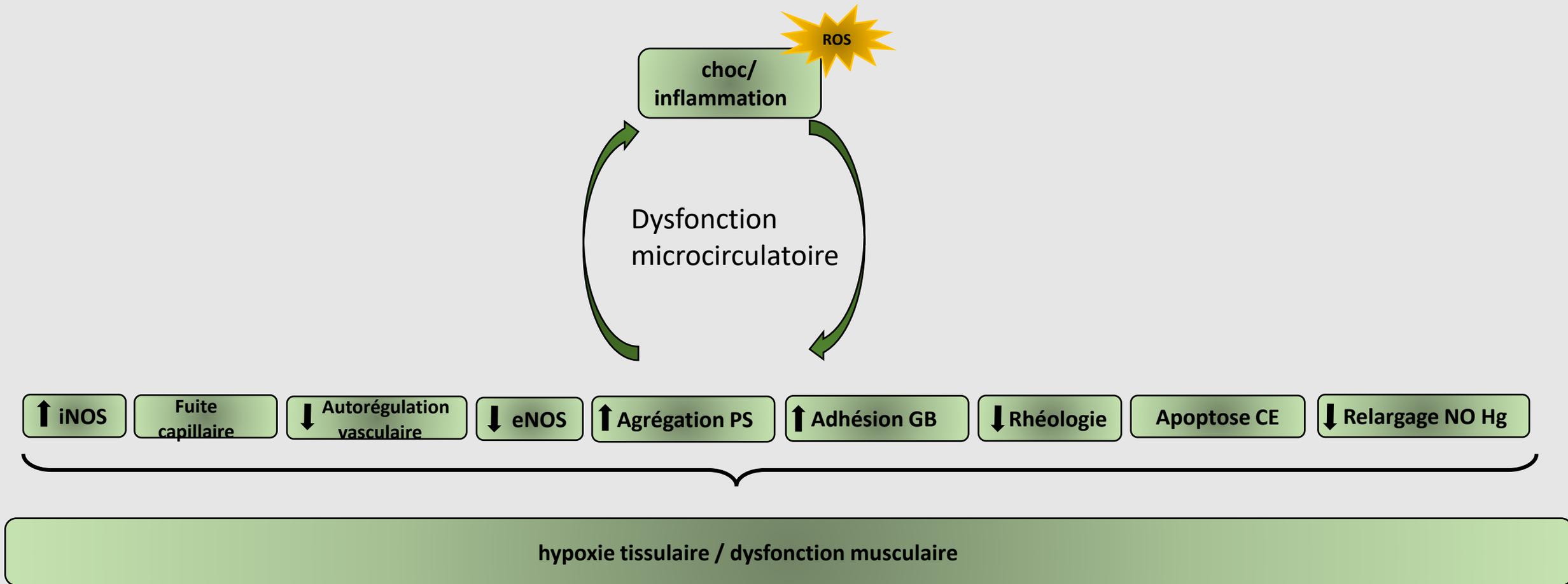
Altération de la vascularisation musculaire (II)

✓ Vascularisation du muscle squelettique en USI : diminution de perte de la densité capillaire + altération de l'autorégulation microvasculaire
→ Découplage entre l'apport local d'O₂ de la demande d'O₂ → hypoxie tissulaire, lésions tissulaires → dysfonction musculaire

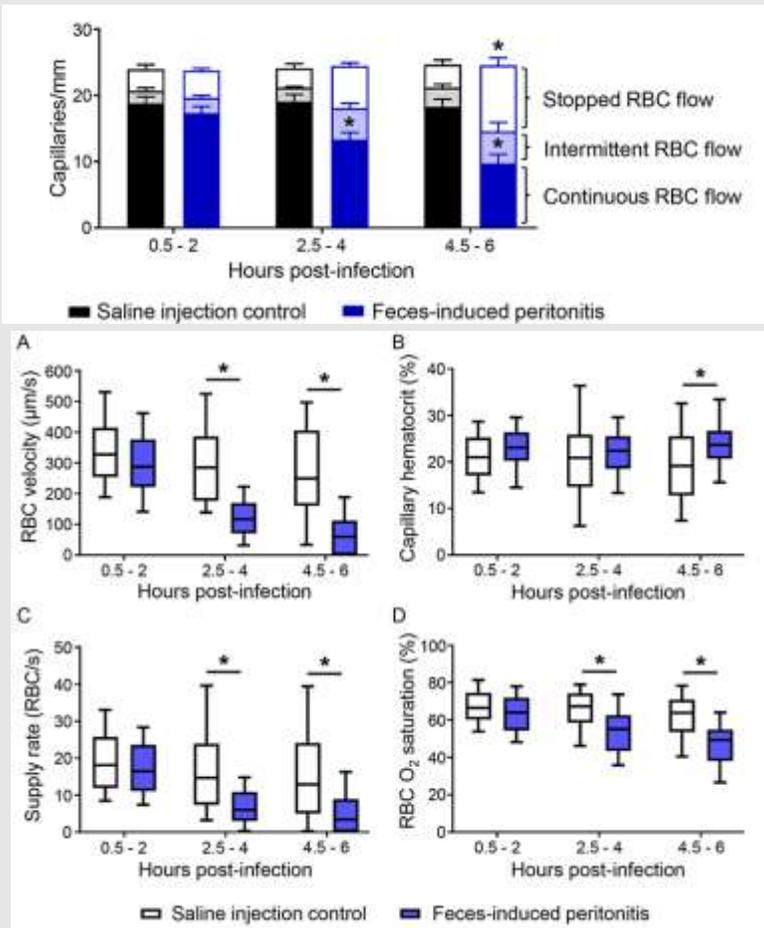


Altération de la vascularisation musculaire (III)

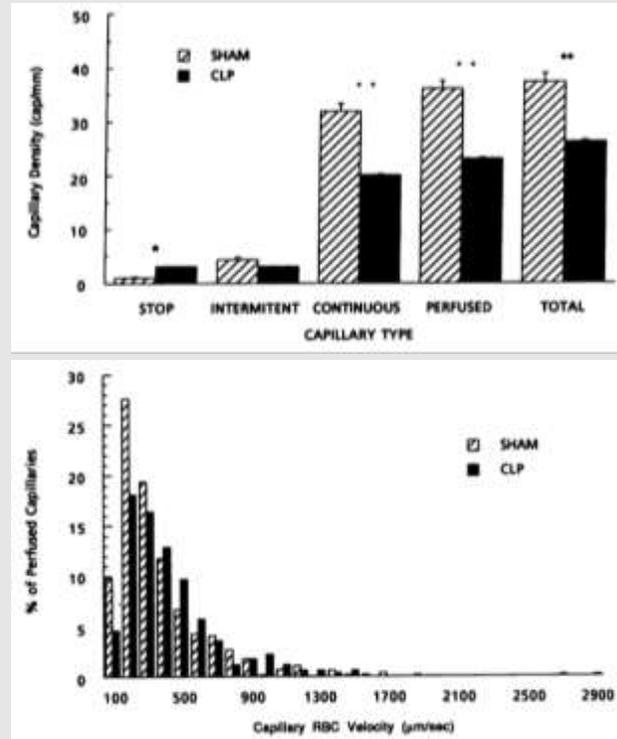
✓ Vascularisation du muscle squelettique en USI : diminution de perte de la densité capillaire + altération de l'autorégulation microvasculaire
→ Découplage entre l'apport local d'O₂ de la demande d'O₂ → hypoxie tissulaire, lésions tissulaires → dysfonction musculaire



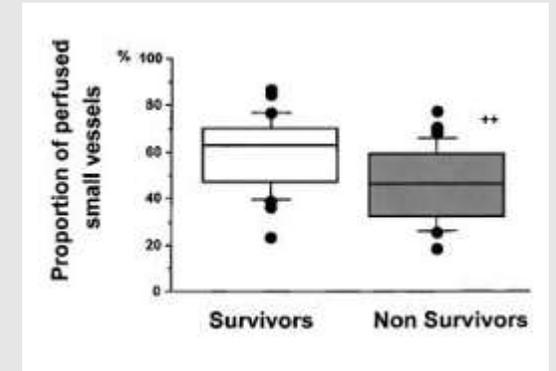
Altération de la vascularisation musculaire (IV)



Paulina M Kowalewska et al. Sci Rep. 2022 Apr 15;12(1):6339



C Lam et al. J Clin Invest. 1994 Nov; 94(5): 2077-2083



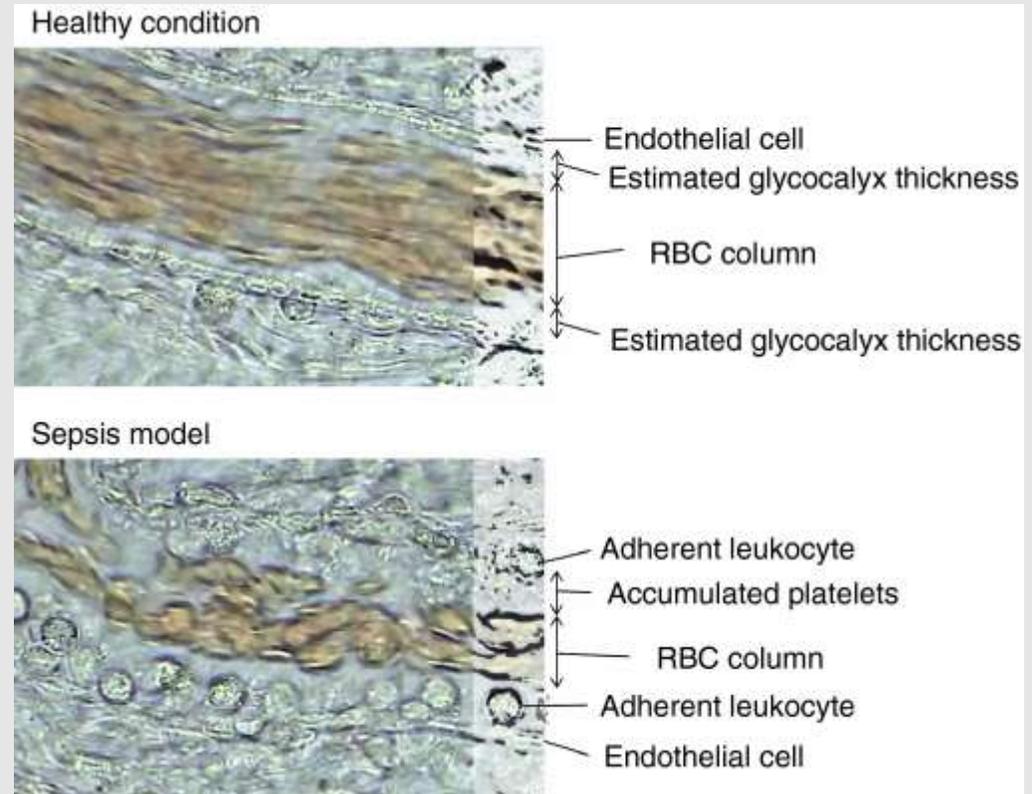
D De Backer et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1; 166(1):98-104

Diminution de la densité capillaire fonctionnelle et altération de la dynamique des globules rouges capillaires 4 h après induction d'une péritonite fécale ET précède l'hypota systémique

Altération de la vascularisation musculaire (V)

Inflammation/sepsis/IR/trauma

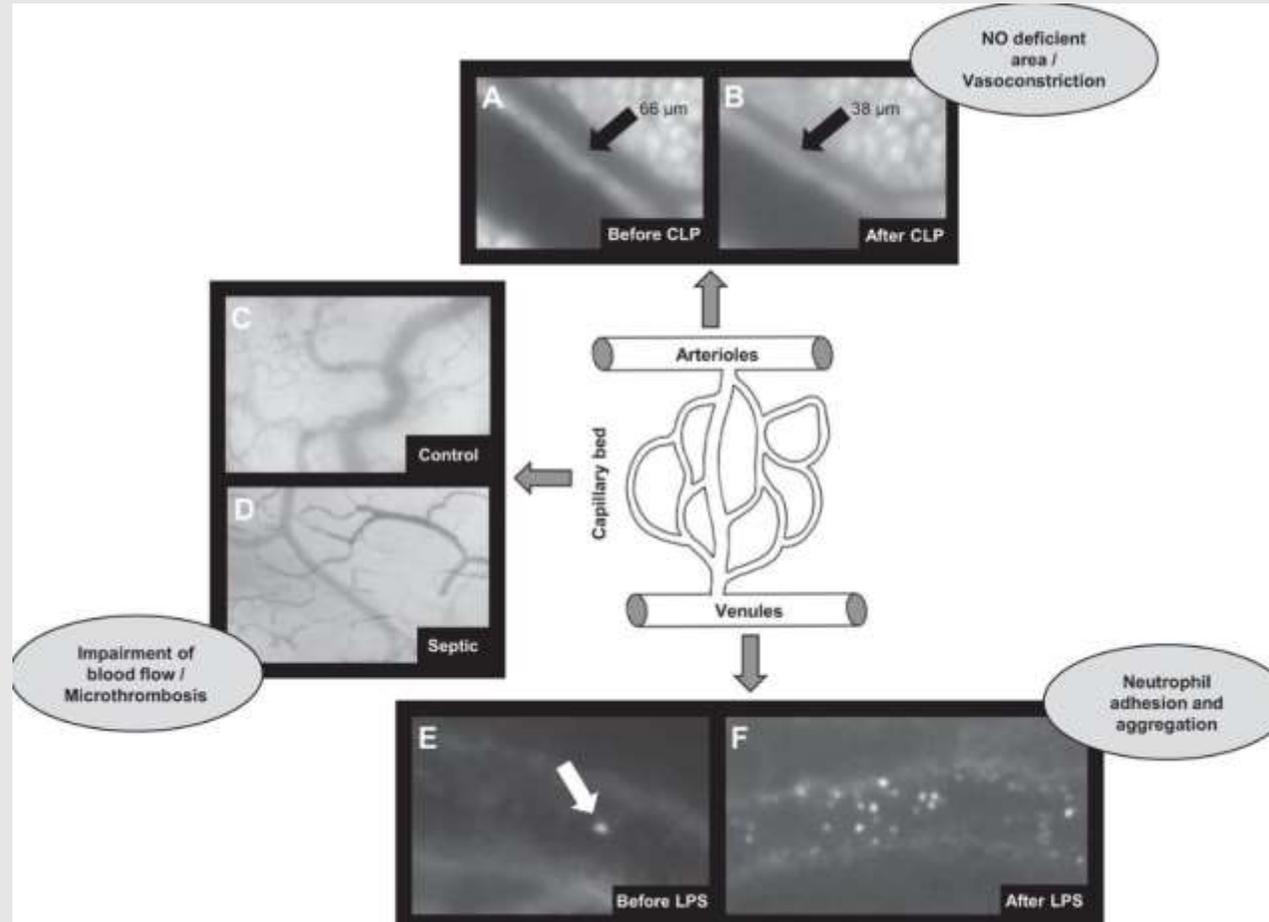
Altération du glycocalyx durant le sepsis



J of Thrombosis Haemost, Volume: 17, Issue: 2, Pages: 283-294, First published: 24 December 2018

Altération de la vascularisation musculaire (VI)

Inflammation/sepsis/IR/trauma



Miranda M et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 311: H24–H35, 2016

En conclusion

Très étroite interaction entre la fibre musculaire et le réseau capillaire

- ✓ Transport trans endothélial des nutriments // O_2 // hormones dans le liquide interstitiel qui entoure les fibres musculaires
- ✓ Capacité de transport dépend de la surface disponible // densité capillaire // état fonctionnel musculaire

Vascularisation du muscle squelettique sain :

- ✓ Adaptation très rapide aux besoins physiologiques → autorégulation de la micro vascularisation
- ✓ Nécessite une fonction endothéliale adéquate (eNOS \gg ROS // exercice physique)



Le muscle de patients aux SI :

- ✓ Carrefour de la dysfonction et de l'activation endothéliale
- ✓ Altération du fonctionnement de la paroi interne des vaisseaux sanguins caractérisée par une autorégulation altérée avec déficit de la biodisponibilité du NO
- ✓ Perte des propriétés physiologiques de l'endothélium évoluant vers un état vasoconstricteur, prothrombotique et pro inflammatoire

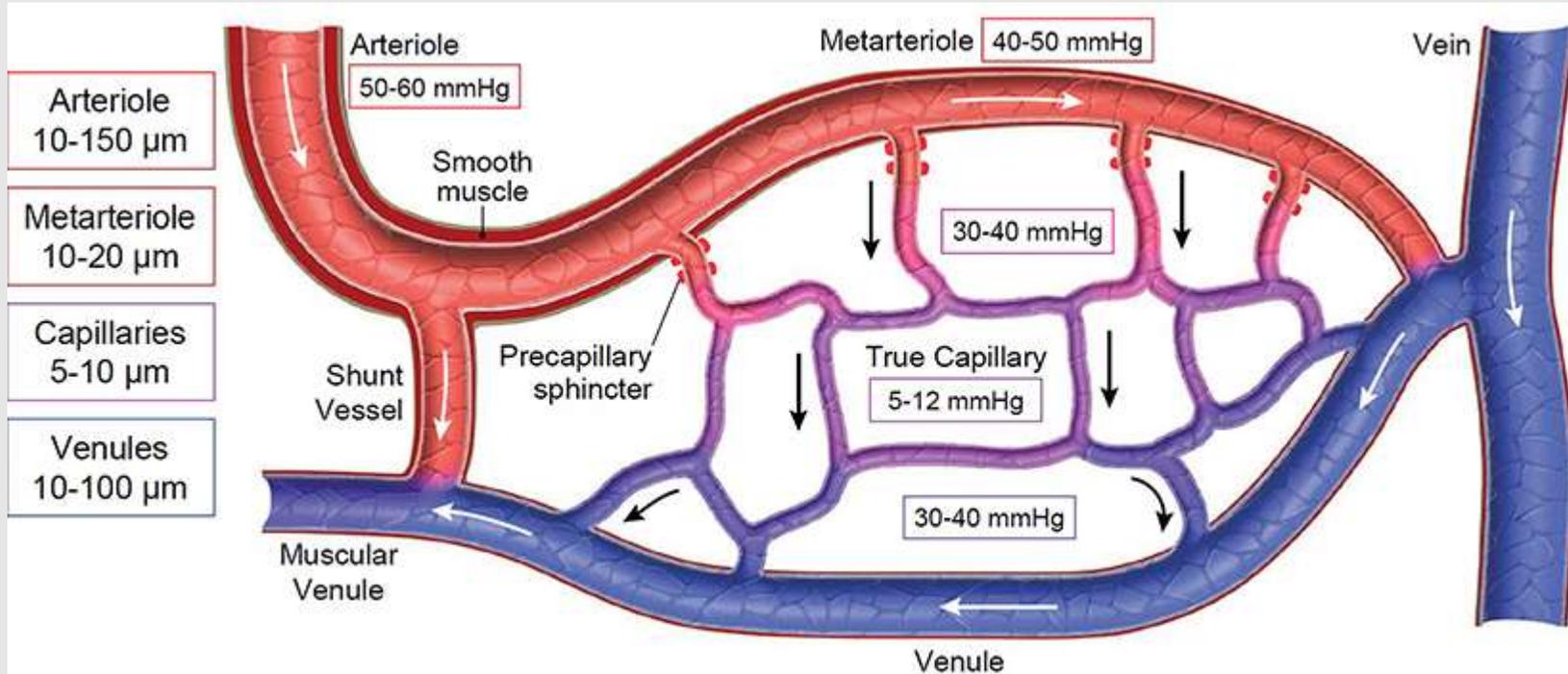
Vascularisation du muscle squelettique en USI :

- ✓ Diminution de densité capillaire + altération de l'autorégulation micro vasculaire
- ✓ Découplage entre l'apport local d' O_2 de la demande d' O_2 → hypoxie tissulaire, lésions tissulaires → dysfonction musculaire
- ✓ Quid de l'exercice physique / induction hypoxie temporaire chez les patients USI ?

Merci

virginie.montiel@saintluc.uclouvain.be

Macro et microcirculation définitions (I)



- ✓ artérioles nourricières = très musclées sur toute leur longueur
- ✓ métartérioles terminales = bandes intermittentes de muscle lisse
- ✓ capillaires = parois dépourvues de musculature et sont épais d'une cellule endothéliale et attachés à une membrane basale

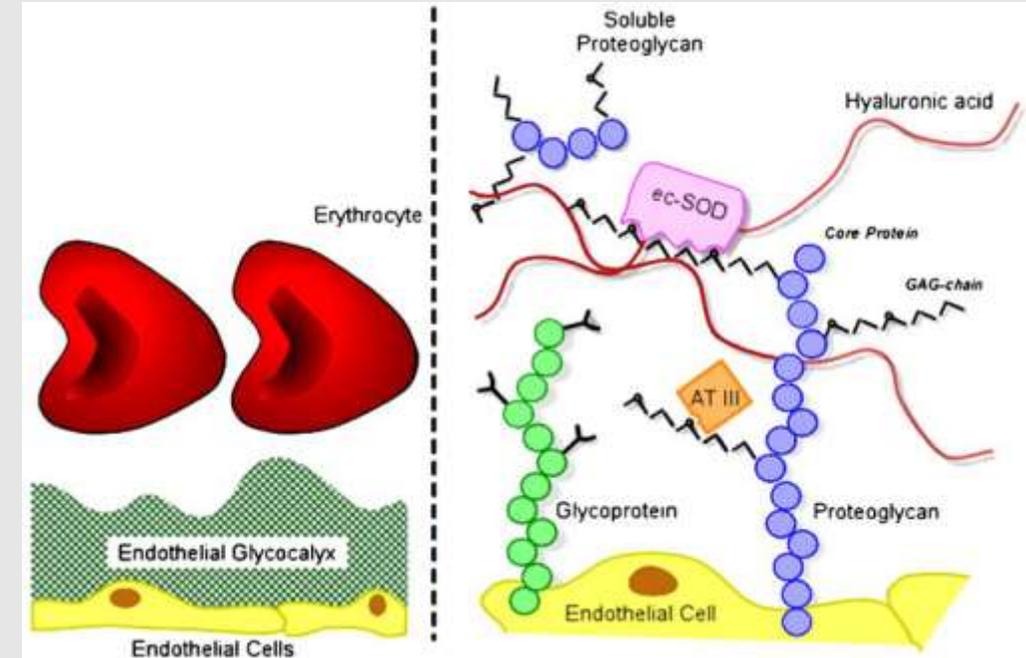
L'unité microcirculatoire = artérioles alimentant un lit capillaire drainé par des veinules

- ✓ représente la plus grande surface vasculaire du corps
- ✓ vitale pour l'apport efficace de nutriments aux cellules et l'élimination des déchets des lits tissulaires

La fonction endothéliale (III)

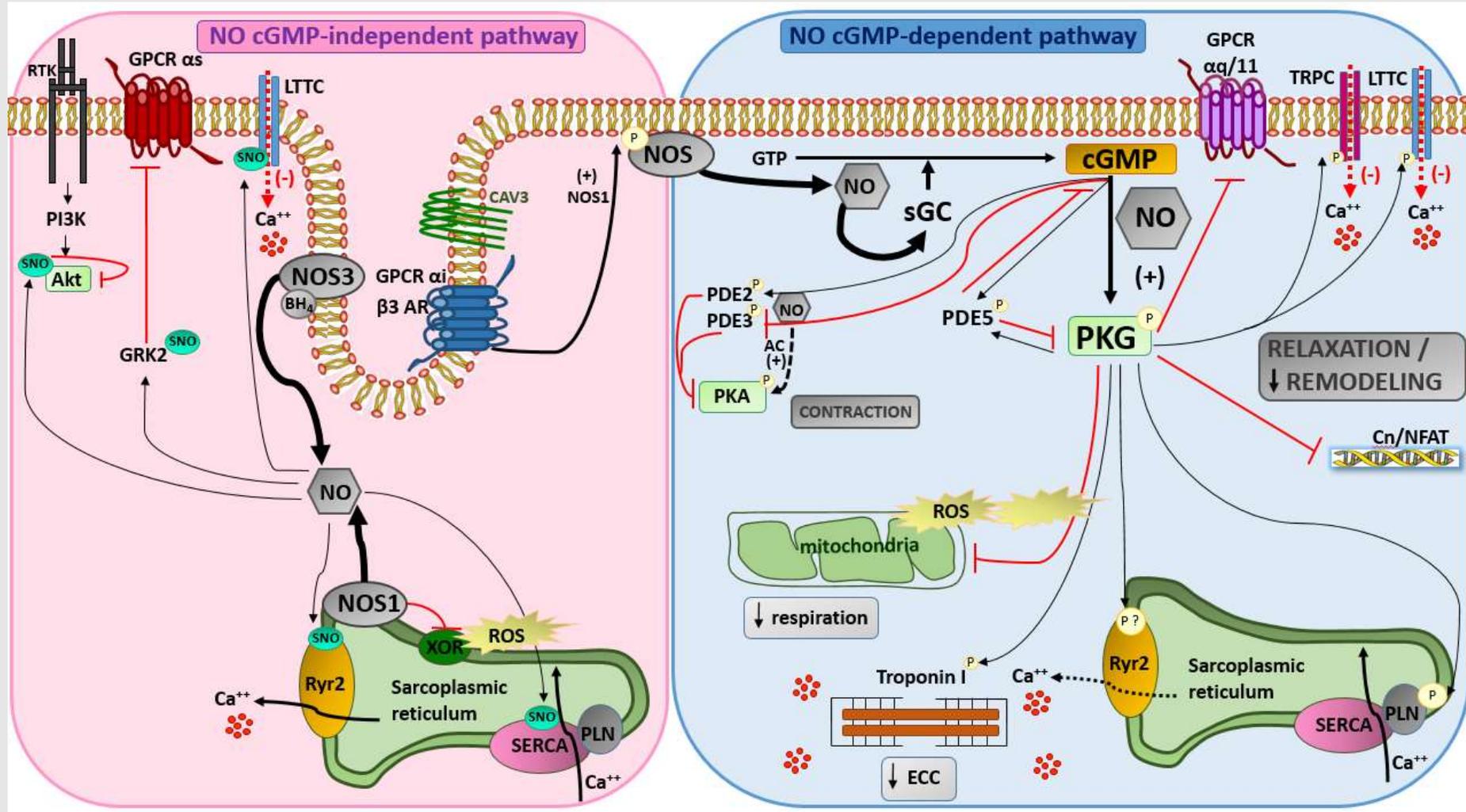
Glycocalyx (Étymologie grecque: glukus = doux ; kalux = enveloppe d'un fruit)

- ✓ Recouvre la surface endothéliale vasculaire, semblable à du « gel »
- ✓ Synthétisé par les cellules endothéliales vasculaires et exprimées à leurs surfaces
- ✓ Epaisseur: 0,5 μm dans les capillaires et 4,5 μm dans les artères
- ✓ Réseau en brosse de :
 - protéoglycanes de liaison membranaire (syndécane dont le sulfate d'héparan et le glypicane)
 - chaînes latérales de glycosaminoglycanes (GAG) conjuguées à la protéine centrale des protéoglycanes
 - protéines plasmatiques (albumine, ATIII et SOD extracellulaire)
- ✓ GAG = molécules chargées facilitant la rétention des molécules d'eau et la constitution d'un gel visqueux et élastique, résistant aux contraintes mécaniques.
- ✓ Héparan Sulfate + ATIII = inhibiteur physiologique de la coagulation, inhibant effectivement la thrombine et le facteur X activé
- ✓ Héparan Sulfate inhibiteur TF = inhibition VII (voie extrinsèque de la coagulation)
- ✓ SOD = transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène



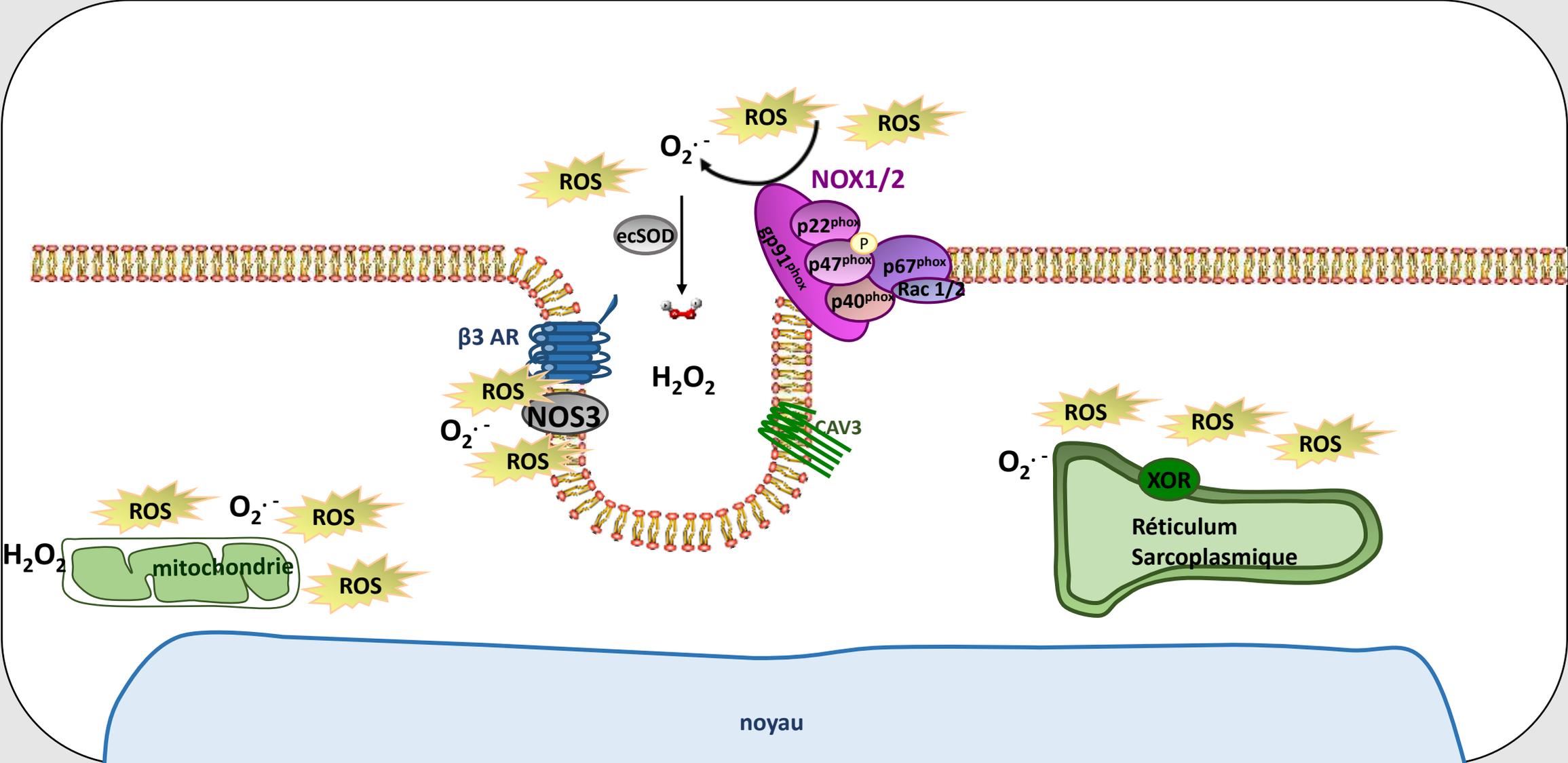
Sietze Reitsma et al. Pflugers Arch- Eur J Physiol (2007) 454:345–359

L'oxide nitrique (IV)

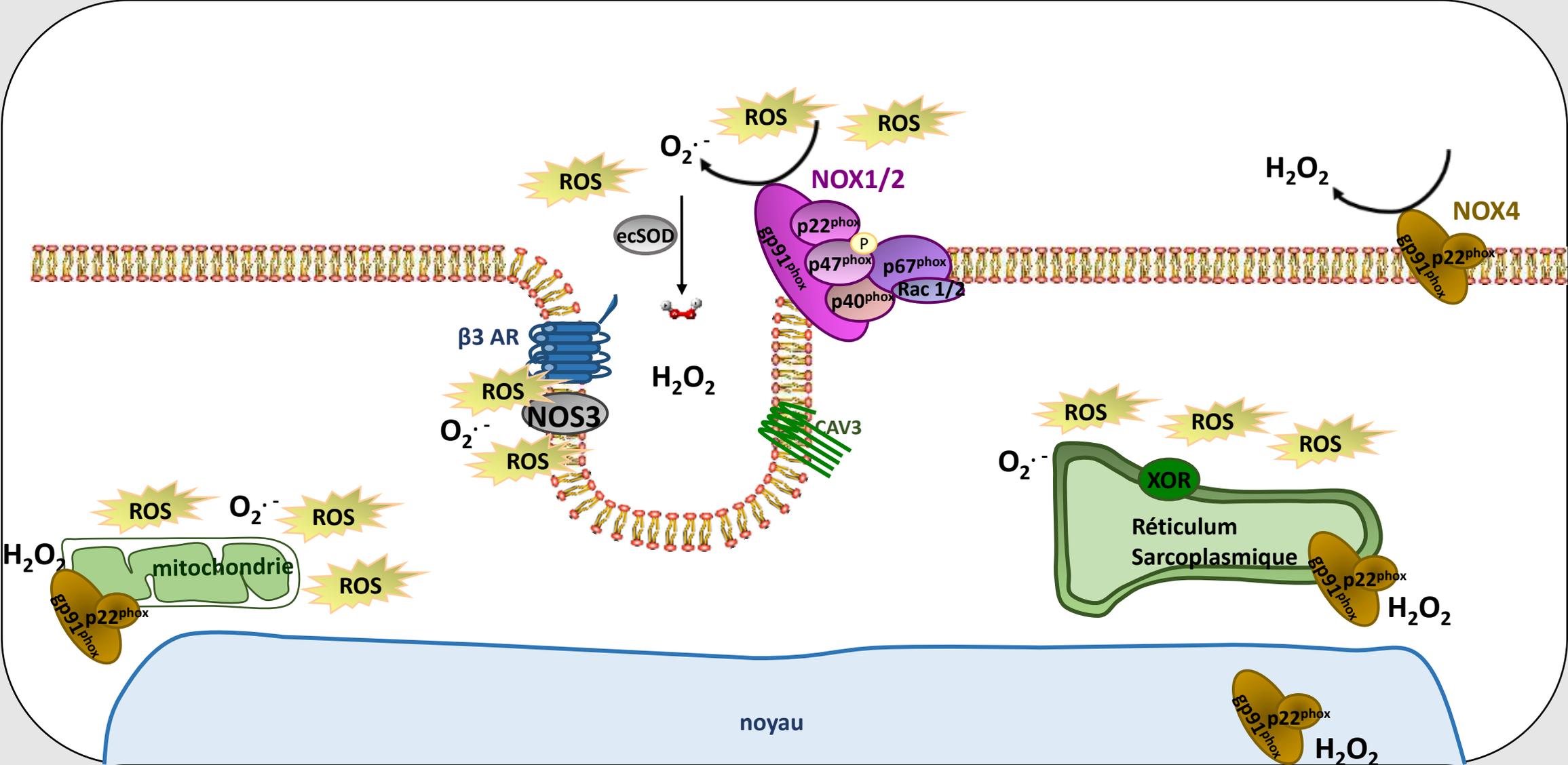


Thèse V.Montiel. 2020. AQP1 and Left Ventricular Remodeling.

La dysfonction endothéliale (II)



La dysfonction endothéliale (II)



La dysfonction endothéliale (II)

