

► Dans la première partie de cette revue [20], « comment et pourquoi la phylogenèse circulatoire s'intègre dans l'évolution des espèces », nous avons expliqué que l'acquisition d'un secteur artériel à haute pression, tel qu'initialement décrit par William Harvey en 1619, était la conséquence, au cours de l'évolution, de l'apparition d'un tonus vasomoteur, induisant les forces de friction systémiques (résistances périphériques), qui, régulé localement (par vasodilatation), permet d'adapter les besoins métaboliques à la demande des territoires fonctionnellement actifs. Dans cette seconde partie, nous essaierons de comprendre en quoi cette phylogenèse influence directement la physiologie, puis les pathologies du système circulatoire chez l'homme, qui prédominent largement, mais pas exclusivement, dans le secteur à haute pression. ◀

William Harvey réinterprété à la lumière de l'évolution des espèces (II)

Conséquences physiologiques et en pathologie de l'évolution de la circulation

Jean-Baptiste Michel



Inserm U1148, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle, CHU Bichat-Claude-Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.
jean-baptiste.michel@inserm.fr

Empreintes physiologiques

Comparé aux poissons, chez lesquels le flux sanguin (énergie cinétique, E_k) est totalement prédominant et la pression (énergie potentielle, E_p) très faible, chez le mammifère mature, les grandeurs hémodynamiques (qui sont cependant proches de celles du poisson chez le fœtus) intègrent à la fois les deux types d'énergie (E_k et E_p). La circulation sanguine étant un système clos, la loi de la conservation de l'énergie ($E_p + E_k = \text{constante}$) peut être appliquée approximativement, en homéothermie. Elle implique donc le transfert de l'énergie mécanique d'une forme à l'autre, et leur dissipation commune dans la paroi artérielle. Le sang est un fluide visqueux qui assure le transfert bidirectionnel entre ces deux énergies (E_k et E_p), principalement dans les artères de conductance, et leur dissipation, *via* les forces de friction dans les artères de résistances, ce qui prévient l'excès d'énergie mécanique dans les capillaires (un secteur capacitif, de basse pression et faibles vitesses).

Vignette (William Harvey [Daniel Mytens l'Ancien, vers 1627], National Portrait Gallery, Londres, Royaume-Uni).

Voir la partie I page 997 de ce numéro [20].

Transport transpariétal unidirectionnel des médiateurs plasmatiques

La plus importante des interactions entre l'hémodynamique et la paroi artérielle chez les mammifères est le transport hydraulique transpariétal des constituants plasmatiques solubles et en suspension, à partir du sang (Figure 1). Ce phénomène dépend, d'une part, du gradient de pression (percolation) entre le plasma circulant (120-80 mmHg) et la pression interstitielle au niveau de l'adventice (10-15 mmHg) et, d'autre part, de la perméabilité de la paroi. Cette conductance radiale est le principal déterminant du transport de masse pariétal [1]. Il traduit la dissipation de l'énergie potentielle (E_p) dans la paroi. Tous les composants plasmatiques solubles transitent à travers la paroi artérielle mais de façon hétérogène, selon la nature des molécules (masse, charge, hydrophilie/phobie) et des interactions biochimiques que celles-ci établissent avec les constituants cellulaires et matriciels, pouvant conduire à leur rétention et à de possibles modifications biochimiques (activation, complexation, dégradation, clairance). Chez les poissons, les fœtus de mammifères et dans les secteurs capillaires, veineux et pulmonaire après la naissance, c'est le principe de diffusion qui préside au transport de masse. Une fois la paroi artérielle traversée de dedans en dehors, les molécules plasmatiques, modifiées ou non, sont recyclées dans la circulation *via* les lymphatiques présents dans l'adventice. Le cisaillement endothélial influence la convection des molécules à travers

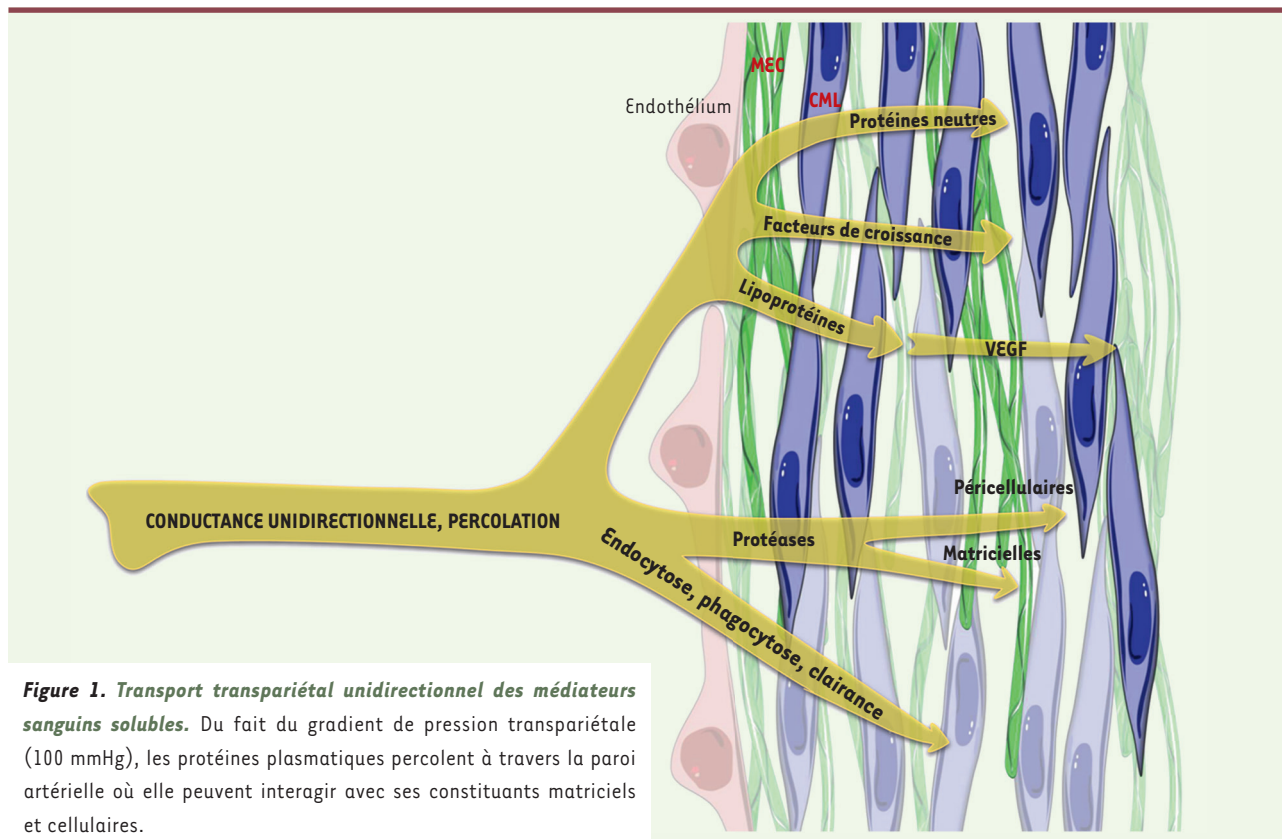


Figure 1. Transport transpariétal unidirectionnel des médiateurs sanguins solubles. Du fait du gradient de pression transpariétale (100 mmHg), les protéines plasmatiques percolent à travers la paroi artérielle où elle peuvent interagir avec ses constituants matriciels et cellulaires.

la paroi. Des vitesses de flux élevées ont en effet tendance à l'inhiber, par effet de lavage. En revanche, des flux lents ou non-laminaires favorisent la convection de ces molécules. La relaxation des cellules musculaires lisses, essentiellement due à la sécrétion de monoxyde d'azote par l'endothélium, augmente également cette convection.

La première description de ce processus a été faite par Nikolai N. Anitschkow (1885-1964) en 1913, rapportant l'existence d'une filtration transpariétale des lipides circulants dans la paroi des artères et non dans celles des veines [2], celle-ci dépendant de la pression. Comparée au débit sanguin (5L/min chez l'homme), cette filtration hydrique à travers la paroi est infime, mais elle perdure de la naissance au décès. Elle est hétérogène, très sensible à l'hémodynamique, à la vasomotricité et à la géométrie des artères.

Ce transport radial explique l'absence de microcirculation dans la media artérielle (sauf dans l'aorte thoracique, dans son tiers externe chez l'homme). En effet, les différents substrats énergétiques, oxygène ionisé, glucose, facteurs trophiques et autres constituants plasmatiques sont convectés directement à partir du plasma circulant [3]. La convection, qui dépend de la pression, devient donc une nécessité après la naissance, pour subvenir aux besoins énergétiques structuraux et fonctionnels de la paroi des artères.

L'intensité de convection repose sur la porosité pariétale et, en premier lieu, sur l'intégrité et l'imperméabilité endothéliale qui sont régulées par les jonctions serrées intercellulaires. Les états de contraction et de relaxation des cellules musculaires lisses (CML), qui correspondent,

respectivement, à plus ou à moins de compaction du tissu artériel, jouent un rôle important à long terme. L'intégrité des fibres élastiques hydrophobes est également un facteur d'imperméabilité. Inversement, les changements de géométrie (bifurcations), la création de vortex et la stagnation du sang, facilitent la convection à travers la paroi (Figure 2). Plus qu'une simple barrière mécanique, l'endothélium est une barrière biochimique, en particulier pour les peptides, en raison de sa richesse en peptidases, comme, par exemple, l'enzyme de conversion des angiotensines (ACE pour *angiotensin-converting enzyme*)², la néprilysine³ ou l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)⁴. L'endothélium est également riche en récepteurs capables d'endocyter les peptides, ce qui induit leur métabolisation *in situ* et empêche, en partie ou en totalité, leur passage vers les CML sous-jacentes. Les peptides natriurétiques⁵, exprimés par le myocarde et les cellules endothéliales,

² Qui catalyse l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II.

³ Une endopeptidase neutre qui hydrolyse et inactive divers peptides.

⁴ Qui convertit le précurseur inactif de l'endothéline en endothéline.

⁵ Les peptides natriurétiques constituent une famille incluant le peptide natriurétique auriculaire (ANP), le peptide natriurétique cérébral (BNP), le type C (CNP), l'urodilatine et la guanilyne. Ils s'opposent à la rétention hydrosodée par des actions rénales, vasodilatatrices et inhibitrices agissant sur l'aldostérone, la vasopressine et le cortisol.

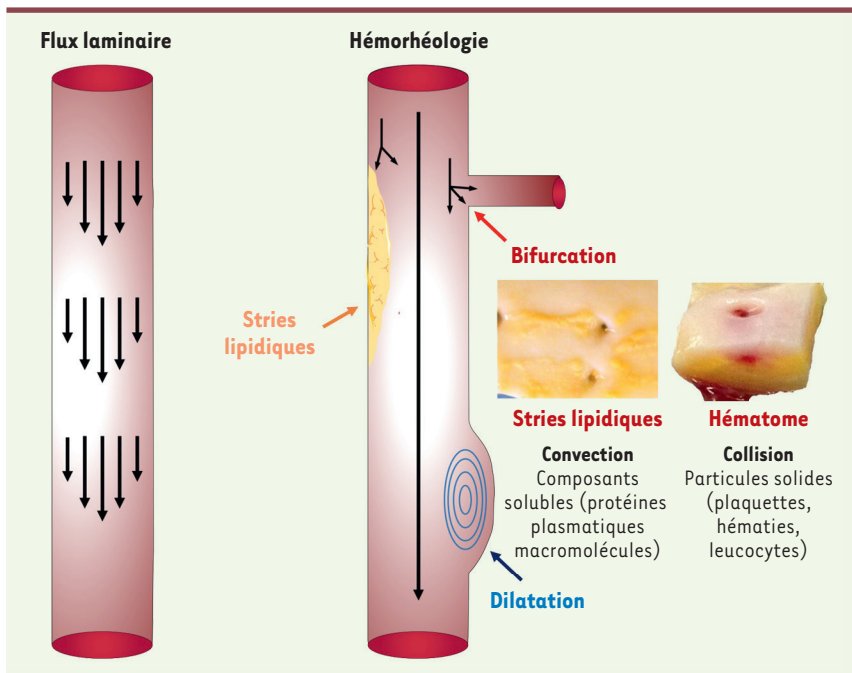


Figure 2. Collision des cellules circulantes avec la paroi et conséquences pathologiques.

Le flux sanguin est laminaire dans les artères de conductance. Néanmoins, tout changement de géométrie influant les bifurcations, les sténoses, les dilatations, font disparaître cette laminarité. Apparaissent alors des flux chaotiques correspondant à des segments artériels de dissipation des énergies mécaniques dans la paroi.

de phagocytose (hétérophagie) d'éléments circulants, qui est modulable, les CML de la média acquièrent des fonctions de clairance importante pour le maintien de la paroi artérielle [7].

Conductances cellulaires de l'extérieur vers l'intérieur

représentent un bon exemple de la fonction de barrière biochimiques de l'endothélium [4].

Qu'advient-il des molécules au cours de leur transport transpariétal ? Certaines sont neutres, comme l'albumine ou la transthyréline. Elles ne semblent pas interagir avec les composants de la matrice extracellulaire (MEC) ; leurs taux sériques sont utilisés pour évaluer la perméabilité pariétale. D'autres, comme les facteurs de croissance, induisent la migration et la prolifération des CML dans l'intima⁶. D'autres encore, interagissent avec les CML ou la MEC, et sont en partie retenues dans la paroi. Parmi celles-ci, certains précurseurs circulants d'enzymes, ou zymogènes, peuvent s'activer au cours de leur transport transpariétal. C'est le cas, par exemple, du plasminogène qui sera converti en plasmine par les activateurs du plasminogène (t-PA et u-PA) [5]. À noter que les molécules synthétisées par les CML, comme le VEGF (*vascular endothelium growth factor*), empruntent également ce trajet.

En plus de leur capacité de contraction/relaxation et de leurs fonctions de synthèse des constituants de la MEC, les CML ont un haut degré de plasticité (Figure 3). En réponse à la convection externe de composants plasmatiques, elles développent ou réactivent en effet de nombreuses fonctions, telles que l'endocytose ou la phagocytose. Elles peuvent également acquérir un phénotype ostéoblastique, ou participer à l'organisation de l'adventice⁷. Le transport de molécules au travers de la paroi des vaisseaux est un paramètre physiologique qui permet de maintenir, de façon permanente, la plasticité des CML, en particulier en participant aux mécanismes épigénétiques qui modulent l'expression génique de ces cellules. Ce processus de modulation est crucial en pathologie [6]. En effet, par leur capacité d'endocytose et

Le transport transpariétal par convection est unidirectionnel. Il se fait de l'intérieur (du sang) vers l'extérieur. Il est la conséquence de la dissipation des énergies mécaniques circulantes dans la paroi artérielle. Il ne peut en effet y avoir de filtration hydrique qui se fasse de l'extérieur vers l'intérieur dans la paroi. Ainsi, les transports de l'adventice (la couche externe) vers la média (la couche intermédiaire) se font par diffusion intra et intercellulaire *via* les connexines (les protéines de jonctions communicantes). L'exemple le plus représentatif est la sécrétion de cathécholamines dans les synapses neuromusculaires, à l'interface entre adventice et média, et les diffusions intracellulaire et intercellulaire, *via* les connexines, des seconds messagers responsables de la contraction des CML.

En réponse aux agressions mécaniques, ou à des facteurs solubles sécrétés par les plaquettes sanguines activées à l'interface entre le sang et la paroi (comme le PDGF, *platelet-derived growth factor*), les CML de la média vont migrer vers l'intima et y proliférer. Les cellules de l'endothélium des *vasa vasorum*⁸ de l'adventice peuvent également migrer vers la média, de l'extérieur vers l'intérieur. Elles formeront des néo-vaisseaux en réponse à des facteurs de croissance spécifiques, solubles, comme le VEGF, convecté de dedans en dehors [8].

⁶ La tunique interne du vaisseau.

⁷ La couche externe des artères.

⁸ Réseau de petits vaisseaux présents dans l'adventice, qui peuvent pénétrer la média et l'intima en pathologie.

Collision des cellules circulantes avec la paroi

Dans un flux laminaire, les constituants particuliers se concentrent dans l'axe central de l'écoulement, le liquide se répartissant en périphérie. Pour le sang, ceci favorise l'interaction de la phase la plus fluide (le plasma) avec la paroi du vaisseau. Mais tout changement de géométrie (angulations, bifurcations, rétrécissements, dilatations) se traduit par une perte de laminarité du flux, et donc par la dispersion des vecteurs de vitesse. Pour le sang, cela favorise les collisions entre les cellules circulantes et la paroi des vaisseaux. Ces collisions pariétales dépendent également de la rhéologie spécifique des différentes cellules qui circulent : hématies, plaquettes, globules blancs (Figure 2).

Les hématies et les plaquettes sont les cellules circulantes les plus abondantes dans le sang. Elles représentent les principaux éléments figurés entrant en collision avec la paroi des vaisseaux, lorsque les contraintes biomécaniques provoquent des déchirures ou des hématomas intimaux. Dans un flux laminaire de sang, les hématies sont plutôt localisées au centre du flux. Les plaquettes, plus petites, se situent, elles, près de l'endothélium, au pourtour du vaisseau. Les hématies (8 µm de diamètre) sont déformables. Cela leur permet de pénétrer dans de très petits vaisseaux, comme les capillaires spléniques (0,5 µm de diamètre), et d'adapter leur morphologie au cisaillement local. Cette propriété est cependant perdue lorsque le flux sanguin devient non-laminaire. La collision des hématies avec les parois

artérielles est alors une cause majeure d'oxydation (par la réaction de Fenton), due à l'hémolyse tissulaire locale, et à la libération d'ions ferreux (Fe^{2+}) [9, 10]. La collision des plaquettes sanguines avec la paroi des vaisseaux, dans des zones où l'endothélium a disparu, du fait de l'érosion par le cisaillement sanguin, conduit à des interactions directes avec la MEC. Ces collisions vont causer l'activation des plaquettes et leur aggrégation, conduisant à la libération des nombreux médiateurs qu'elles contiennent dans leurs granules, dont des facteurs de croissance, des antiprotéases, des molécules immunomodulatrices, des chémokines. En plus d'être des sources de cholestérol et de phospholipides issus de leur membrane, les hématies et les plaquettes sont également à l'origine de remodelages de la paroi pariétale (oxydation, migration et prolifération des CML). En ce qui concerne les leucocytes, leur roulement sur l'endothélium des artères de gros calibre, après qu'ils aient interagi avec les cellules endothéliales, est limité par le cisaillement. Mais dans les tissus, leur adhérence et leur diapédèse dépendent fortement des endothéliums veinulaires, qui ne sont physiologiquement présents que dans les adventices artérielles, ou formés lors de la néo-angiogénèse pathologique.

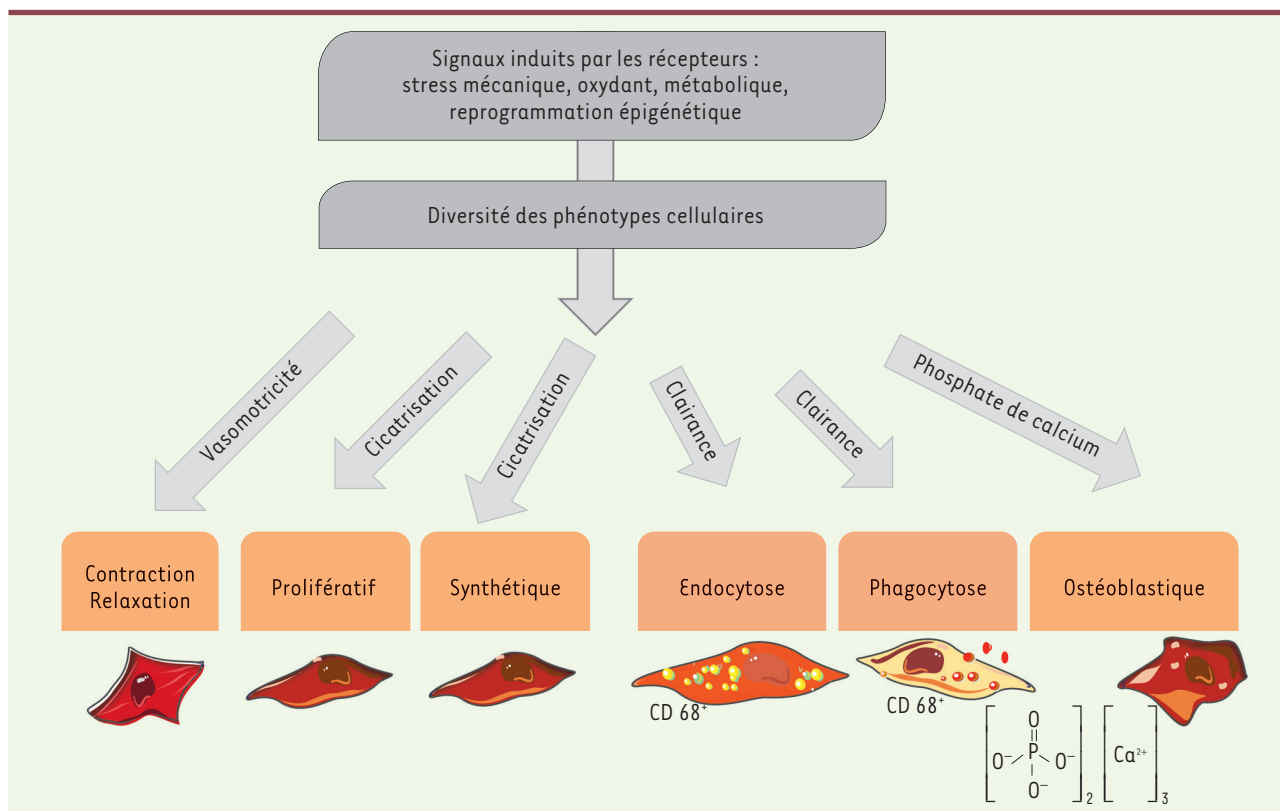


Figure 3. Plasticité des cellules musculaires lisses artérielles. Du fait de la multiplicité des fonctions de la paroi, les CML s'adaptent en modifiant leur phénotype, souvent par des mécanismes d'ordre épigénétique.

Mécanotransduction dans les artères de conductance

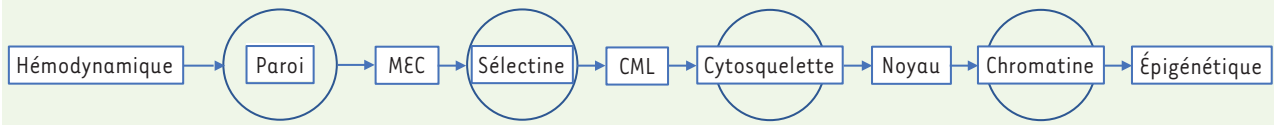


Figure 4. Mécanotransduction aux cellules musculaires lisses artérielles. Les intermédiaires moléculaires entre les contraintes mécaniques (essentiellement la tension pariétale) et l'architecture chromatinienne des CML, sont nombreux et jouent un rôle primordial en pathologie artérielle.

Plasticité épigénétique des cellules musculaires lisses artérielles

En réponse à la convection des protéines plasmatiques, au travers de la paroi des artères, à la collision des cellules circulantes, et à diverses autres agressions, les CML sont capables de s'adapter en modifiant leur profil d'expression génique, passant d'un phénotype contractile à d'autres phénotypes, leur donnant la capacité de synthétiser des molécules (sécrétion accrue de MEC), de proliférer, ou augmentant leurs fonctions d'endocytose et de phagocytose, ou encore leur transformation ostéoblastique. Ces changements peuvent avoir pour origine une réutilisation d'organisations chromatinienne plus anciennes, grâce à la mémoire épigénétique. Cette plasticité des CML rend difficile leur identification par des marqueurs de fonctionnalité (marqueur de la contractilité *versus* de l'endocytose). Par exemple, l'acquisition du marqueur phagolysosomal CD68 par les CML peut être à l'origine d'une confusion d'identification entre ces cellules et des macrophages dérivés de monocytes qui expriment aussi cette molécule (Figure 3). La conséquence de cette confusion est une interprétation erronée, identifiant ces cellules comme des macrophages intrusifs dans le tissu artériel, alors qu'il ne s'agit que d'une adaptation des CML à l'endocytose de lipides et de leur transformation en cellules spumeuses. Lors de leur spécification, les CML acquièrent des empreintes épigénétiques moléculaires (méthylation, acétylation) qui peuvent être identifiées, indépendamment de leur phénotype. Ces empreintes permettent de définir leur origine stromale, non-myéloïde, et ainsi de les différencier [11].

La maturation de la paroi artérielle débute pendant la vie fœtale. Elle continue après la naissance, avec l'acquisition de la pression artérielle. Ce n'est donc pas la pression artérielle qui modèle la paroi des artères durant la vie fœtale. Ce modelage en trois couches (intima, media, adventice), associé à l'angiogenèse endothéliale qui dépend du flux sanguin et au recrutement de cellules murales, est contrôlé par des facteurs de croissances, PDGF et bFGF (*basic fibroblast growth factor*) qui sont produits par l'endothélium, en l'absence de pression. Cette maturation fœtale représente ainsi, potentiellement, une anticipation du rôle que les CML et la MEC auront dans la genèse des forces de friction, et de l'apparition après la naissance d'une importante Ep dans le système artériel (Figure 4). Cette apparition de la pression à la naissance va en effet induire une nouvelle dynamique épigénétique. Celle-ci, résultant de la

mécanotransduction, contrôlera les phénotypes des CML pendant la croissance, un processus qui continuera toute la vie, en particulier dans les artères de conductance. Ces mécanismes épigénétiques restent néanmoins à explorer.

De l'évolution de la circulation aux pathologies cardiovasculaires

Les nécessités physiologiques de la phylogenèse circulatoire, incluant l'acquisition d'un secteur à haute pression, sont des dénominateurs communs de la pathologie artérielle.

L'athérome en est un exemple. Il débute par la convection transpariétale des lipoprotéines chargées de cholestérol et de phospholipides qui sont présentes dans le plasma [12] (→).

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) et la lipoprotéine(a) (Lp(a)), se lient, *via* leur composantes protéiques, ou apolipoprotéines (apo B, apo(a)), aux glycosaminoglycanes, sécrétés par les CML intimaux des artères de conductance présents dans la MEC. Cette interaction provoque la rétention de leur contenu lipidique (cholestérol et phospholipides, stries lipidiques). Les veines et l'artère pulmonaire, à basse pression, ne présentent pas de telles stries lipidiques. En dehors de l'homme, la majorité des mammifères ne présentent pas spontanément ces stries lipidiques. Cette exception résulte de la biochimie propre des apolipoprotéines de l'homme qui est différente chez les autres animaux. En laboratoire, un régime très enrichi en lipides peut induire chez certains animaux (souris, lapins) des stries lipidiques, mais en règle générale ces régimes induisent, chez ces animaux, préférentiellement des stéatoses hépatiques (foie gras). Chez l'homme, les ostiums des collatérales artérielles, sont des sites privilégiés pour le développement des stries lipidiques (Figure 2), en rapport avec la dissipation des énergies mécaniques dans

(→) Voir la Nouvelle de A. Tedgui, m/s n° 8-9, août-septembre 2019, page 632



la paroi de l'artère. Les apolipoprotéines et leur chargements lipidiques peuvent, à ce niveau, être endocytés par les CML présentes dans la paroi. Il en résulte une transformation de ces CML en cellules spumeuses, caractérisées par des inclusions lipidiques dans leur cytosol pouvant former des cristaux liquides de cholestérol, évoluant potentiellement vers des cristaux solides [13]. En réponse à cette agression lipidique, les CML migrent et encapsulent la lésion initiale, formant une chape luminale, fibromusculaire, endo-cicatrice de la lésion (fibro-athérome, plaque initiale). En raison de l'inaccessibilité relative de la paroi aux monocytes circulants, le core lipidique ne peut être éliminé (par phagocytose). Les CML devenues alors spumeuses meurent, à cause de leur surcharge lipidique et oxydative, ce qui provoque la libération de leur contenu lipidique dans l'espace extracellulaire et la formation de cristaux solides de cholestérol. La collision des plaquettes et des hématies circulantes avec ces plaques lipidiques accélère l'insertion dans la paroi artérielle du cholestérol et des phospholipides membranaires, exposant des phosphates sur lesquels les ions calcium précipitent, formant alors des cristaux d'hydroxyapatite, du Fe^{2+} héminique, catalyseur des oxidations, etc. Des caillots et leur intégration pariétale forment aussi des lésions de fibro-athérome que l'on observe dans les pathologies post-emboliques de l'artère pulmonaire [14]. La néo-angiogenèse, qui accompagne ces dépôts lipidiques, est une des étapes de l'expression clinique de la maladie. Elle est induite par une cascade de signaux, produits de l'intérieur vers l'extérieur de la paroi, qui ont pour origine des métabolites de l'acide arachidonique générés par les lipides, avec en particulier, l'induction de l'expression et de la sécrétion du VEGF, par activation de PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) dans les CML sous-jacentes, un signal alertant les cellules endothéliales adventicielles, et la croissance de néo-vaisseaux de l'adventice vers la lésion intimale, à travers la media [8]. Cette néo-angiogenèse est à l'origine d'hémorragies dans la plaque d'athérome. Elles seront la source de l'instabilité et de la rupture la plaque. Son érosion est également une cause d'infarctus du myocarde, exposant le sous endothélium pro-aggrégant plaquettaire, conséquence de l'importance du cisaillement endothélial s'exerçant sur des plaques coronaires stables, en protodiastole. Comme pour l'athérome, les pathologies valvulaires dégénératives se développent en rapport direct avec la convection transvalvulaire des lipoprotéines plasmatiques pathogènes (LDL et Lp(a)). Leur convection est en effet induite par le gradient de pression de part et d'autre des valves fermées : gradient diastolique entre l'aorte et le ventricule gauche pour les cuspidés aortiques ; gradient systoliques entre le ventricule gauche et l'oreillette gauche pour la valve mitrale. Les lésions dégénératives se développent donc toujours sur la fibrosa, la face aortique des valves, en respectant la face ventriculaire (le ventricularis). Inversement, les lésions mitrales s'initient sur la ventricularis et respectent la face atriale (auricularis). Cette anatomo-pathologie ne s'explique que par les transports unidirectionnels transvalvulaires (lipoprotéines, phosphates et calcium plasmatiques), générés par des gradients de

pression dépendant des phases hémodynamiques du cycle cardiaque.

Comme nous l'avons vu, l'adventice est un tissu conjonctif lâche, riche d'une microcirculation complète de petits vaisseaux, incluant des capillaires. Une réaction immuno-inflammatoire aux agressions subies par les parois des vaisseaux peut se développer dans l'adventice, résultant de la convection de différents médiateurs de l'oxydation (Fe^{2+} provenant de l'hémolyse) et de la protéolyse de zymogènes (plasminogène activé en plasmine dans la paroi). Cette réponse peut, en particulier, se traduire par la production de néo-antigènes, dont des lipides oxydés.

Les vénules post-capillaires sont, par ailleurs, le lieu privilégié de la diapédèse des lymphocytes. À ce niveau, ces leukocytes vont ainsi former *de novo* des organes lymphoïdes tertiaires (ou TLS, pour *tertiary lymphoid structures*) constitués d'un centre germinatif de lymphocytes B qui se différencieront en plasmocytes producteur d'anticorps plus ou moins spécifiques d'un ou de plusieurs néo-antigènes. Ce processus s'observe dans le rejet chronique vasculaire, les anévrismes de l'aorte abdominale, l'athérome évolué, et les aortopathies auto-immunes [15].

L'insuffisance cardiaque (IC) est un exemple pathologique de transfert d'énergie cinétique (E_k) en énergie potentielle (E_p), et de dissipation de l' E_k dans le cœur. L'augmentation de pression télédiastolique du ventricule gauche⁹ traduit ce phénomène, quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance, et quelque soit la fraction d'éjection¹⁰, qu'elle soit conservée ou non. Ce transfert est directement en rapport avec la géométrie fonctionnelle du ventricule gauche. Physiologiquement, sa cavité s'aligne sur l'orifice aortique en début de systole (protosystole), augmentant l'efficacité éjectionnelle. Inversement, sa relaxation diastolique promeut un remplissage diastolique plus efficace. Ces deux phénomènes favorisent la conservation de l'énergie cinétique cardiaque, et limite sa dissipation. Cette efficacité est perturbée lors de processus pathologiques du fait de zones dyskinésiques (ou akinésie)¹¹, de la dilatation ventriculaire, de la désynchronisation possible, et de la diminution de compliance diastolique du ventricule gauche hypertrophique ou fibreux. Ces changements définissent l'augmentation d'impédance propre du ventricule gauche en systole et en diastole, créant un transfert et une dissipation de l' E_k , ce qui déséquilibre la balance entre E_k et E_p . Pour paraphraser Albert Einstein, la pompe cardiaque est comme

⁹ Volume de sang dans le ventricule gauche en fin de diastole, c'est-à-dire juste avant éjection.

¹⁰ Force de contraction du ventricule gauche.

¹¹ Douées de mouvements anormaux ou sans mouvement.

une bicyclette, où, pour conserver son équilibre, il faut d'abord conserver l'énergie cinétique [16].

L'expression des peptides natriurétiques cardiaques, peptide atrial natriurétique (ANP) et cérébral (BNP), sont des exemples de mécano-transduction et de mémoire épigénétiques dans les myocytes cardiaques. Les deux gènes codant ces peptides sont paralogues, dérivés d'un ancêtre commun chez le poisson. Ils sont fortement exprimés dans le myocarde fœtal, et réprimés à la naissance dans le ventricule gauche. Dans l'insuffisance cardiaque, ils y sont réexprimés en réponse à la modification de la mécano-transduction diastolique. Leur régulation conjointe et leur réexpression sont la conséquence de leur rapprochement spatial dans un même domaine d'association topologique formant une boucle chromatinienne, qui permet un rapprochement suffisant de leurs promoteurs les rendant sensibles aux mêmes amplificateurs et facteurs de transcription [17]. Le dosage sanguin du précurseur de synthèse du BNP (le *NTerminal-Pro BNP*) témoigne directement des mécanismes épigénétiques dont il est l'objet et reste le meilleur biomarqueur de l'insuffisance cardiaque.

L'hypertension et le vieillissement ont fait l'objet de revues récentes très documentées portant sur la rigidité artérielle [18]. La progéria est un modèle de maladie impliquant directement la perte des interactions entre le cytosquelette cytosolique et l'enveloppe nucléaire (mécano-transduction) dans les CML artérielles, en raison de l'accumulation autour du noyau de prélamine mutée (ou progérine) dans cette maladie. L'enfant naît sans sémiologie particulière. Celle-ci apparaît quelques mois après la naissance (au moment de l'acquisition de la pression artérielle), s'aggrave progressivement durant toute la croissance, et continue à évoluer jusqu'au décès. L'espérance de vie associée à cette maladie génétique est de 20 ans. Le stade terminal est caractérisé par la perte des CML de la media artérielle, associée à des calcifications vasculaires extensives, à des dépôts de lipofuscine, à la fibrose de la media et de l'adventice, et au développement de plaques. Les adolescents ou jeunes adultes meurent d'accidents cardio- ou neuro-vasculaires. Cette maladie rare souligne l'adaptation permanente de la CML artérielle à la mécano-transduction, indispensable à la survie [19] (Figure 4).

Conclusion et futures directions

Beaucoup de choses restent à découvrir dans l'histoire de la circulation, de sa physiologie et ses pathologies. Par exemple, comment la phylogénèse impacte-t-elle la vie fœtale et comment la vie fœtale anticipe-t-elle la circulation post-natale ? Pour répondre à ces questions, il nous faut développer tout un champ d'analyses afin d'identifier les conformations chromatiniennes qui modulent l'expression différentielle des gènes participant aux fonctions de la paroi des vaisseaux. Dans cette perspective, il sera nécessaire de s'intéresser aux cellules et tissus humains, physiologiques et pathologiques, jeunes et vieux, qu'ils soient soumis ou non à la mécano-transduction, à la convection des composants plasmatiques, ou à la collision des cellules circulantes. ♦

SUMMARY

William Harvey reinterpreted in the light of species evolution (II) – Physiological and pathological consequences of the evolution of circulation

In the first part of this review [22], "How and why circulatory phylogenesis fits into the evolution of species", we explained that the acquisition of a high-pressure arterial sector, as originally described by William Harvey in 1619, was the consequence, during evolution, of the appearance of vasomotor tone, inducing systemic friction forces (peripheral resistances), which, regulated locally (by vasodilatation), allows to adapt metabolic needs to the demand of functionally active territories. In this second part, we will try to understand how this phylogenesis directly influences the physiology, then the pathologies of the circulatory system in humans which are largely predominant, but not exclusively. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Caro CG, Lever MJ. Factors influencing arterial wall mass transport. *Biorheology* 1984 ; 21 : 197-205.
2. Anitschkow N, Chalataw S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. *Zentralbl Allg Pathol* 1913 ; 24 : 1-9.
3. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974 ; 71 : 1207-10.
4. Arnal JF, Hofmann F, Michel JB. Discrepancy between plasma and aortic wall cyclic guanosine monophosphate in an experimental model of congestive heart failure. *Cardiovascular research* 1993 ; 27 : 1094-100.
5. Meilhac O, Ho-Tin-Noé B, Houard X, et al. Pericellular plasmin induces smooth muscle cell anoiikis. *Faseb J* 2003 ; 17 : 1301-3.
6. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res* 2012 ; 95 : 194-204.
7. Boukais K, Borges LF, Venisse L, et al. Clearance of plasmin-PN-1 complexes by vascular smooth muscle cells in human aneurysm of the ascending aorta. *Cardiovasc Pathol* 2018 ; 32 : 15-25.
8. Ho-Tin-Noe B, Michel JB. Initiation of angiogenesis in atherosclerosis: smooth muscle cells as mediators of the angiogenic response to atheroma formation. *Trends Cardiovasc Med* 2011 ; 21 : 183-7.
9. Delbosc S, Graham Bayles R, Laschet J, et al., Erythrocyte efferocytosis by the arterial wall promotes oxidation in early-stage atheroma in humans. *Front Cardiovasc Med* 2017 ; 4 : 43.
10. Michel JB, Martin-Ventura JL. Red blood cell and hemoglobin in human atherosclerosis and related arterial diseases. *Intern J Mol Sci* 2020 (sous presse).
11. Gomez D, Shankman LS, Nguyen AT, Owens GK. Detection of histone modifications at specific gene loci in single cells in histological sections. *Nat Methods* 2013 ; 10 : 171-7.
12. Tedgui A. Un transporteur actif des LDL à travers l'endothélium. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 632-4.
13. Ho-Tin-Noé B, Vo S, Bayles R, et al. Cholesterol crystallization in human atherosclerosis is triggered in smooth muscle cells during the transition from fatty streak to fibroatheroma. *J Pathol* 2017 ; 241 : 671-82.
14. Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, et al. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation. *Heart* 2002 ; 88 : 177-82.

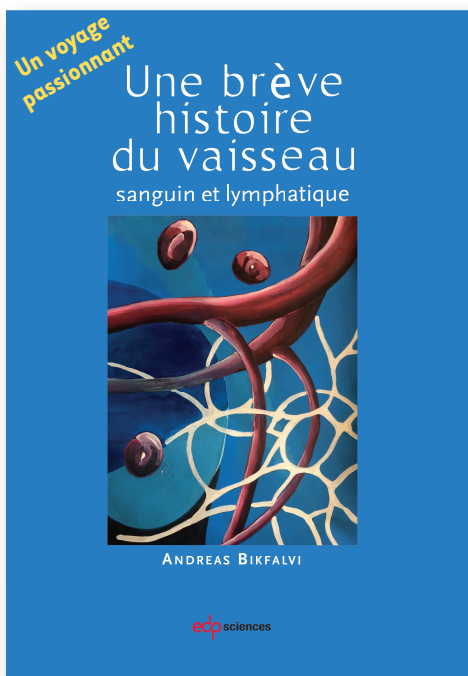
RÉFÉRENCES

15. Michel JB, Thanaot O, Houard X, et al. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 ; 27 : 1259-68.
16. Michel JB, Nicolletti A, Arnal JF. Left ventricular remodelling following experimental myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995 ; 16 (suppl 1) : 49-57.
17. Hohl M, Wagner M, Reil, JC, et al. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 1359-70.
18. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: from mechanotransduction to epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020 ; 40 : 1055-62.

19. Olive M, Harten I, Mitchell R, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ; 30 : 2301-9.
20. Michel JM. William Harvey réinterprété à la lumière de l'évolution des espèces : comment et pourquoi la phylogénèse circulatoire s'intègre dans l'évolution des espèces. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : ???.

TIRÉS À PART

J.B. Michel



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences. Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :

