

## **L'étirement des myocytes cardiaques : un facteur adaptatif de la fonction myocardique**

**Bertrand Crozatier  
Claude Delcayre**

La loi de Starling, énoncée il y a plus d'un siècle, établit l'augmentation de la performance cardiaque lors de l'étirement de ses fibres. Elle a trois composantes: (1) une immédiate, liée aux ponts établis entre l'actine et la myosine dont le recouvrement dépend de la longueur initiale du sarcomère; (2) une progressive en quelques minutes, qui repose sur l'activation du muscle. Le mécanisme suggéré serait l'augmentation de l'affinité de la troponine C pour le calcium lors de l'allongement des fibres; (3) une, enfin, dont la constante de temps se compte en heures et jours: la modification de l'expression des gènes cellulaires et de la synthèse protéique sous l'effet du signal déclenché par l'étirement. La transmission de ce signal impliquerait l'activation de la protéine-kinase C, de la voie de Ras et des MAP-kinases. L'induction génique permet l'adaptation du cœur à la surcharge par l'hypertrophie ventriculaire, mais conduit aussi à la diminution de la contractilité et à l'induction de fibrose.

*The mechanical energy set free on passage from the resting to contractile state depends on the area of chemically active surfaces, i.e. on the length of muscle fibres\*.*  
Starling 1914

**L**'étirement des fibres myocardiques induit de nombreuses modifications au niveau cardiaque. La plus anciennement connue est la loi de Starling qui est la loi fondamentale d'adaptation intrinsèque du cœur.

*\* L'énergie mécanique libérée lors du passage de l'état de repos à l'état contractile dépend de la superficie des zones chimiquement actives, c'est-à-dire de la longueur des fibres musculaires.*

C'est une augmentation de la performance cardiaque qui apparaît lorsque le cœur est dilaté. Elle a été décrite pour la première fois il y a plus d'un siècle. L'étirement entraîne d'autres modifications dont nous ne parlerons pas ici, principalement une stimulation de la sécrétion du peptide auriculaire natriurétique et des arythmies. Nous nous limiterons à l'étude des effets de l'étirement sur la performance myocardique et la stimulation de l'expression des gènes et aux mécanismes cellulaires et moléculaires qui y conduisent.

Il est remarquable de constater que son étude a traversé le siècle en utilisant les méthodes nouvelles au fur et

### ADRESSES

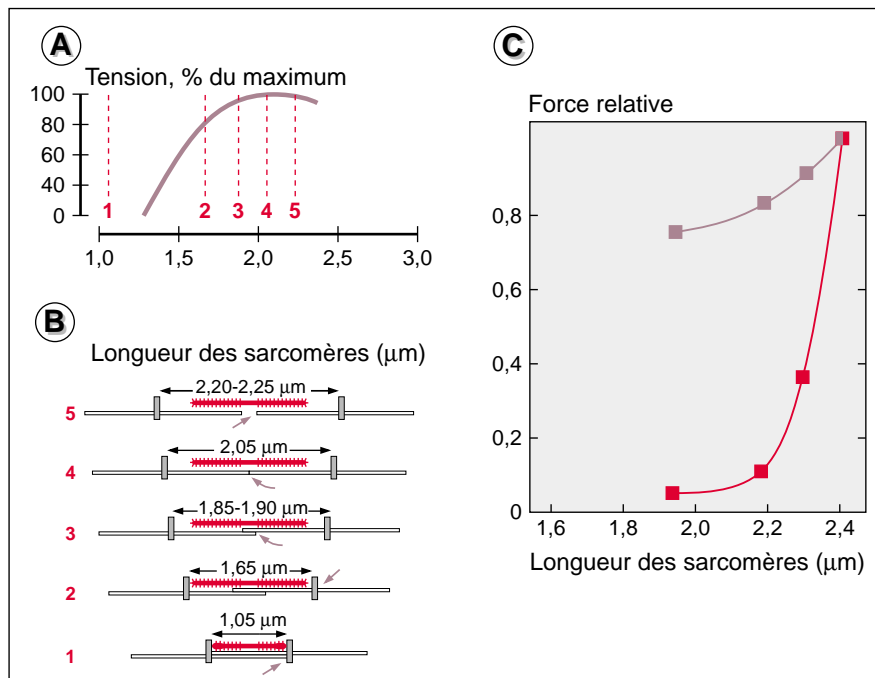
B. Crozatier: *directeur de recherches au Cnrs. Inserm U. 400, Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France.* C. Delcayre: *directeur de recherches au Cnrs. Inserm U. 127, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.*

à mesure qu'elles devenaient disponibles. Jusqu'aux années 1950, les recherches sur les mécanismes de la loi de Starling étaient pratiquées sur des cœurs isolés. L'apparition des études ultrastructurales a fait considérer que la théorie des filaments glissants développée par le laboratoire d'Huxley [1] sur le muscle squelettique était applicable au cœur (figure 1). Le développement des techniques électrophysiologiques et de biologie cellulaire a remis en cause cette interprétation du rôle unique du glissement des filaments dans l'augmentation de la fonction myocardique induite par l'étirement

en montrant que l'allongement des myocytes provoque aussi, et de façon importante, un changement de l'activation du muscle cardiaque (déterminée par la quantité de calcium qui atteint les protéines contractiles et se fixe sur elles lors de la contraction). L'application des techniques de biologie moléculaire a permis de comprendre les mécanismes d'un autre effet de l'étirement myocardique: la stimulation de l'hypertrophie ventriculaire.

Les trois mécanismes (allongement des sarcomères, changements d'activation, modification de l'expression des gènes) co-existent avec des

constantes de temps différentes. L'allongement des sarcomères induit une augmentation immédiate de la force de contraction. Les changements d'activation surviennent dans les minutes qui suivent l'allongement. Ces deux mécanismes permettent l'adaptation de la fonction myocardique immédiate ou quasi-immédiate aux changements brutaux de ses conditions de travail comme l'exercice par exemple (indépendamment des stimulations hormonales). Quant à la modification de l'expression des gènes, elle apparaît dans les heures et jours suivant l'installation d'une surcharge chronique. Elle conduit à l'hypertrophie cardiaque.



### Réponse immédiate : modifications de la performance myocardique

La contraction du muscle cardiaque isolé est classiquement analysée à l'aide de trois paramètres: la charge initiale (précharge) du muscle (avant la contraction) qui détermine sa longueur initiale, la charge contre laquelle le muscle doit se raccourcir (postcharge) et la contractilité, c'est-à-dire la capacité du muscle de se contracter pour une charge totale donnée. La contractilité dépend du degré d'activation du muscle. Selon l'analyse classique, pour une postcharge et une contractilité données, la contraction du muscle cardiaque se termine à la même longueur finale pour des longueurs initiales diastoliques différentes [2], augmentant donc l'étendue de la contraction. La même caractéristique de raccourcissement jusqu'à une même longueur finale, indépendamment de la longueur initiale, a été retrouvée sur cœur entier. C'est la base de la relation pression-volume télé-systolique [3] dans laquelle le point final de la contraction dans un diagramme liant la pression intraventriculaire au volume ventriculaire (point pression-volume télé-systolique) est indépendant de la précharge. Cette relation a été très utilisée en explorations fonctionnelles cardiaques.

L'augmentation de l'étendue du raccourcissement induite par l'étirement a d'abord été expliquée par la

théorie de filaments glissants (*figure 1*). Selon cette théorie [1], la relation tension-longueur des fibres isolées est engendrée par des ponts qui se forment dans la région de superposition des filaments fins (actine) et épais (myosine), le degré de superposition déterminant le nombre de sites potentiels d'interaction entre ces filaments qui produisent la force. Il est apparu au milieu des années 1970 que cette interprétation classique de la loi de Starling devait être reconsidérée (pour revue voir [4]). Parmley et Chuck [5] ont été les premiers à montrer sur muscles papillaires que le degré d'activation dépend de sa longueur initiale. En effet, l'augmentation brutale de la longueur de repos induit bien une augmentation immédiate de la force de la contraction mais celle-ci est suivie d'une augmentation secondaire progressive qui n'atteint son plateau que quelques minutes plus tard.

Les groupes de Pollack et de Julian sur muscles papillaires et Fabiato [6] sur fibres pelées (*figure 1*) ont montré que ce sont les variations d'activation plus que les changements d'affrontement des ponts actine-myosine (qui jouent néanmoins un rôle) qui sont les déterminants majeurs des variations de la force après une augmentation de la longueur télédiastolique. La dépendance de l'activation vis-à-vis de la longueur a aussi été retrouvée sur cœur entier [7]. Ainsi, la relation pression-volume télésystolique n'est pas indépendante de la précharge comme on le pensait initialement puisqu'une précharge plus élevée augmente l'activation. En outre, il est apparu qu'au moins deux facteurs peuvent limiter au contraire la contraction lorsque le cœur est dilaté : des phénomènes visco-élastiques [8] et la vitesse de la contraction qui provoque une désactivation [9].

### **Réponse retardée : modifications de la structure myocardique**

Quand une surcharge ventriculaire est maintenue, la synthèse protéique est stimulée et l'expression de nombreux gènes cardiaques est modifiée, ce qui entraîne un changement progressif de la fonction et de la

structure myocardique et l'apparition d'un phénotype hypertrophié (pour revue voir [10]). La première observation de stimulation de synthèse protéique par étirement d'un muscle papillaire quiescent a été faite par Peterson et Lesch [11]. Les expériences sur cœur isolé perfusé à haute pression ont confirmé le caractère immédiat (dès la première heure) de cette stimulation de la synthèse protéique et de l'augmentation de synthèse de l'isoforme b de myosine cardiaque qui s'accumule dans le cœur hypertrophié [12, 13]. Ces expériences démontraient donc que la compression ou l'étirement du tissu cardiaque étaient suffisants pour déclencher un processus d'hypertrophie. Il restait à en identifier les mécanismes précoces, ce qui nécessitait des préparations de cœur ou de cellules isolées pour mieux contrôler la surcharge imposée et définir les populations cellulaires concernées. L'activation de la transcription des ARNm cellulaires et de la synthèse protéique provoque l'augmentation du nombre d'unités contractiles du myocarde qui préserve la fonction d'éjection. Elle induit également l'épaississement de la paroi ventriculaire qui normalise la contrainte pariétale selon la loi de Laplace : la contrainte qui s'applique sur la paroi du ventricule est égale au produit de la pression par le rayon ventriculaire, divisé par le double de l'épaisseur de la paroi ventriculaire. Ces conséquences sont donc bénéfiques, de même que la redistribution des isoformes de la myosine vers celles qui diminuent la contractilité et donc la consommation d'oxygène du myocarde. Les modifications d'expression génique déclenchées par le stimulus mécanique ont aussi des composantes défavorables (diminution de contractilité, fibrose...) qui, si la surcharge persiste, prennent le pas sur la part bénéfique de l'hypertrophie. Enfin, il est important de souligner que, si les cardiomyocytes sont les principaux responsables des changements de contractilité cardiaque détaillés dans cette revue, ils ne sont pas les seuls types cellulaires du myocarde sensibles aux stimulus mécaniques. En effet, l'étirement induit une augmentation de synthèse protéique dans les fibroblastes,

les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales, par des mécanismes qui présentent de grandes similitudes avec ceux qui sont décrits ci-dessous (pour revue voir [14]).

### **Mécanismes cellulaires de l'activation dépendante de la longueur**

Les mécanismes de l'activation dépendante de la longueur sont schématisés dans la *figure 2*. Le premier mécanisme mis en évidence a été une augmentation d'affinité de la troponine C pour le calcium lors de l'allongement des fibres myocardiques qui avait été suggéré par l'augmentation transitoire du signal aequorine (indicateur de la concentration de calcium libre intracellulaire) lors d'une variation de longueur du muscle [15]. Cependant, l'existence de membranes intactes sur ces préparations musculaires compliquait l'interprétation des résultats. La réalité de ce phénomène a été confirmée ultérieurement [16], en utilisant en particulier des préparations traitées par la ryanodine, qui bloque la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, et par le 2,3-butanedione monoxime (BDM) qui bloque le cyclage des ponts actine-myosine. La base moléculaire des changements d'affinité des protéines contractiles pour le calcium est discutée. Babu *et al.* [17] ont montré que l'augmentation de performance cardiaque à l'allongement était presque complètement supprimée en remplaçant dans des cardiomyocytes l'isoforme cardiaque de troponine C par la protéine squelettique. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs. Un autre mécanisme suggéré est un mécanisme de coopérativité lié à la distance interfilamentaire.

Dans le cardiomyocyte, le calcium cytosolique augmente lors de la contraction par l'entrée d'ions calcium par les canaux transmembranaires, ce qui déclenche le *calcium induced calcium release* (CICR) qui est une libération de calcium par les récepteurs canaux de la ryanodine (*figure 2*) [18]. Dans sa description de l'activation dépendante de la longueur, Fabiato [6] avait suggéré que

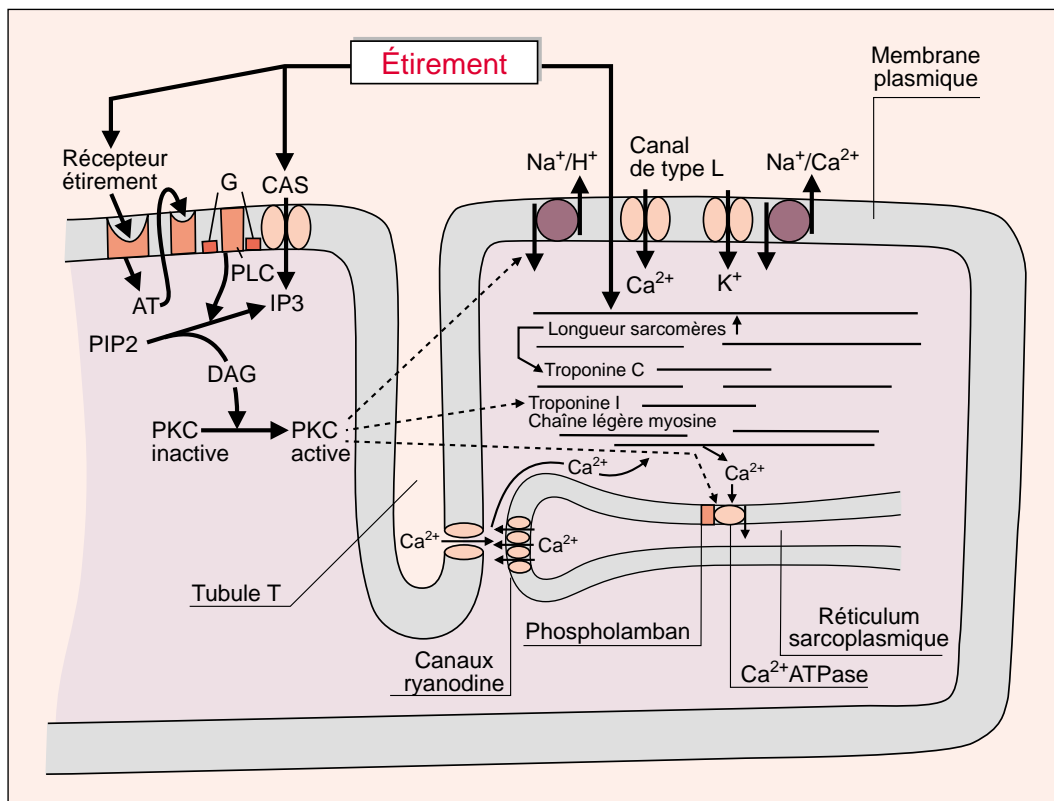


Figure 2. **Représentation schématique des effets de l'étirement myocardique au niveau cellulaire.** La partie basse du schéma montre les mouvements du calcium lors d'un cycle cardiaque avec une entrée de calcium par les canaux calciques de type L du tubule transverse (invagination de la membrane plasmique) en face des canaux récepteurs de la ryanodine des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. L'entrée de calcium provoque la libération de calcium par les canaux récepteurs de la ryanodine. Le calcium libéré se fixe sur les protéines contractiles provoquant leur contraction. La relaxation se

traduit par un recaptage du calcium par la  $Ca^{2+}$ -ATPase qui est contrôlée par le phospholamban. L'étirement myocardique induit un allongement des sarcomères qui s'associe à une augmentation de l'affinité de la troponine C pour le calcium. L'étirement entraîne probablement aussi une augmentation de l'entrée de calcium par les canaux de type L et une entrée de potassium. Il provoque aussi une entrée de cations par les canaux activés par l'étirement (CAS) qui sont couplés à la phospholipase C (PLC) qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol 4,5 bisphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). La PLC est aussi activée par l'angiotensine II sécrétée par la cellule et qui se fixe sur ses récepteurs (AT). Le DAG active la protéine-kinase C (PKC) qui peut phosphoryler un certain nombre de protéines (flèches discontinues) comme l'échangeur  $Na^+/H^+$ , la troponine I, le phospholamban.

la charge calcique du réticulum sarcoplasmique (source du calcium disponible pour la contraction) n'était pas affectée par l'étirement mais qu'en revanche le CICR l'était. Des résultats contradictoires sont parus ultérieurement, dont certains de Fabiato lui-même. Bien que la structure moléculaire et la fonction des constituants du réticulum sarcoplasmique (calcium ATPase contrôlée par le phospholamban qui recapte le calcium et récepteurs de la ryanodine) soient actuellement bien connues, on ne peut dire de façon définitive si l'étirement modifie ou non la fonction du réticulum sarcoplasmique. Il en est de même des modifications des potentiels d'action induites par l'étirement car les résultats de la littérature sont variables, probablement liés à des artefacts provoqués par des lésions de la mem-

brane dues à des facteurs mécaniques. Il est possible que le courant calcique entrant, le courant potassique rectificateur entrant et l'échange sodium/calcium soient directement modifiés par l'étirement mais aucun argument direct n'est actuellement disponible pour le prouver. En revanche, le rôle des canaux ioniques activés par l'étirement est beaucoup mieux connu. L'existence de canaux ioniques activés par l'étirement a été initialement décrite dans des muscles squelettiques d'embryons de poulets [19] et, plus tard, dans de nombreux autres tissus. Il s'agit de canaux cationiques non sélectifs mais qui peuvent avoir une certaine sélectivité, variable selon les tissus. Ils sont bloqués par le gadolinium et les ions calciques mais, contrairement à ce que l'on croyait initialement, le gadolinium n'est pas

complètement spécifique. En particulier, il bloque aussi le courant calcique dépendant du potentiel des cellules pituitaires. L'existence réelle de canaux ioniques activés par l'étirement a été niée par certains qui ont considéré qu'il s'agissait d'artefacts dus au *patch-clamp*. Cependant, un certain nombre d'arguments confirment l'existence de tels canaux, particulièrement les études qui montrent que l'étirement produit une entrée de calcium qui est bloquée par le gadolinium [20]. L'entrée de calcium par ces canaux est considérée comme trop faible pour entraîner un CICR et provoquer l'activation dépendante de la longueur. D'autres mécanismes ont été proposés. Le principal est un couplage de ces canaux avec la phospholipase C qui hydrolyse le phosphoinositide 4-5 diphosphate en



inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycérol.

Une augmentation de production d'IP3 a été trouvée en réponse à un étirement sur cœur entier de rats [21] et sur cultures de cellules de rats nouveau-nés [22]. Il est possible que les récepteurs d'étirement soient couplés à la phospholipase C par l'intermédiaire d'une protéine G sensible à la toxine pertussique car nous avons montré que cette toxine inhibe l'augmentation de production d'IP3 par l'étirement [22]. La stimulation de production d'IP3 est cependant de courte durée (moins de 2 minutes). En outre, et contrairement au vaisseau, il n'est pas certain que l'IP3 ait un rôle dans la contractilité du myocarde. Cependant, il existe une autre voie possible de médiation de l'augmentation de contractilité induite par l'étirement cellulaire: l'augmentation de l'activité de la protéine-kinase C (PKC).

L'activation de cette sérine-thréonine kinase, caractérisée par sa translocation du cytoplasme vers la membrane, est déclenchée par nombre de stimulus incluant, outre l'étirement, l'angiotensine II, l'endothéline-1, les agonistes  $\alpha$ -adrénergiques... L'activation de la PKC par le diacylglycérol produit par l'activation de la phospholipase C est de courte durée mais il existe d'autres voies d'activation de la PKC, par l'intermédiaire des phospholipases D et A<sub>2</sub>. Son activation prolongée a d'abord été suggérée indirectement par des inhibiteurs [23] puis elle a été montrée directement avec, en particulier, une activation des phospholipases D et A<sub>2</sub> [24]. Le rôle de la PKC dans les modifications de contractilité induites par l'étirement est encore discuté mais il est probable car elle peut phosphoryler un certain nombre de protéines cardiaques dont les protéines contractiles, le phospholamban, l'échangeur sodium/proton et elle augmente l'activité ATPasique de la myosine des cellules cardiaques pelées [25].

### Mécanismes de la stimulation de l'expression des gènes

L'étirement de cardiomyocytes sur une membrane de silicone déformable induit une augmentation de la

synthèse protéique [26]. Il entraîne aussi l'augmentation en 15 à 60 minutes de la synthèse des ARNm de gènes très précoces comme les proto-oncogènes *c-Fos*, *c-Myc*, *c-Jun*, et *Egr-1* (pour revue voir [27]) qui ont été associés dans d'autres types cellulaires avec l'induction de la prolifération et la régulation du cycle cellulaire. Des expériences de transfection utilisant un gène rapporteur couplé à des parties du promoteur de *c-Fos* indiquent qu'un élément de réponse au sérum (SRE) est impliqué dans la réponse. L'accumulation de l'ARNm de *c-Fos* induite par l'étirement étant supprimée par inhibition de la PKC, et l'étirement des myocytes stimulant le cycle des phosphoinositols, Komuro *et al.* ont suggéré que la

contrainte mécanique imposée aux myocytes induisait l'activation de *c-Fos* par l'intermédiaire d'une stimulation des activités phospholipase C et PKC. Un grand nombre d'observations concordantes indiquent que l'activation de la PKC qui, nous l'avons vu, joue un rôle important dans les changements de fonction contractile du myocarde à l'étirement, est aussi un maillon déterminant des voies de transduction menant à l'augmentation de la transcription (figure 3), notamment le fait que les inhibiteurs de la PKC préviennent l'induction du proto-oncogène *c-Fos* [27]. L'activation transitoire de la PKC puis des éléments des deux chaînes de *mitogen-activated protein kinases* (MAP-K) est observée en quelques minutes

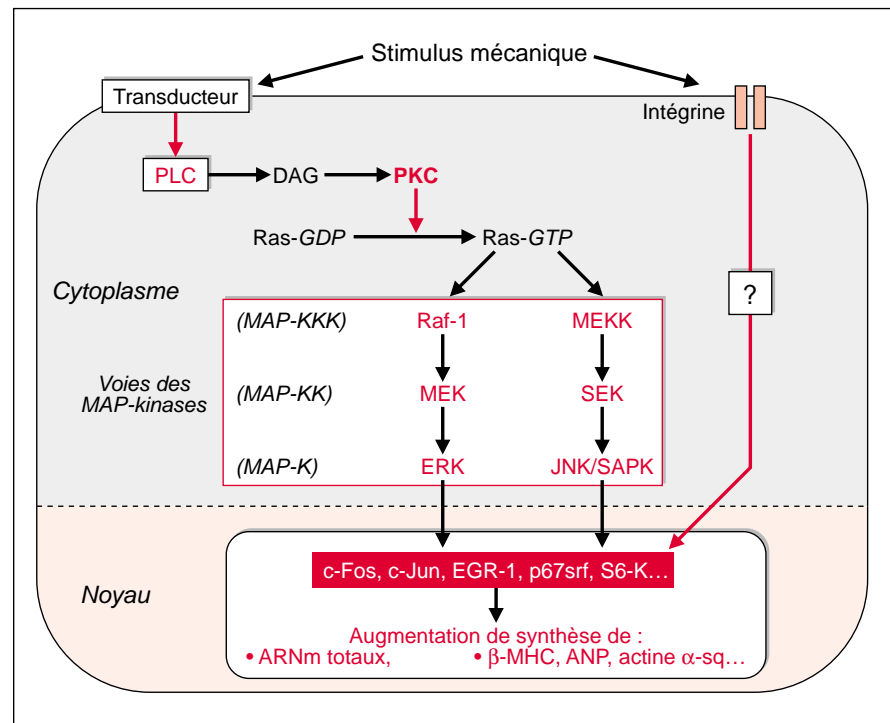


Figure 3. **Voies de transmission intracellulaire du signal déclenché par l'étirement mécanique dans le myocyte cardiaque.** Par rapport à la figure 2, ce schéma est une vue agrandie des étapes faisant suite à l'activation de la protéine-kinase C et aboutissant à l'augmentation de synthèse des ARNm totaux et, comme indiqué sur la figure, des ARNm considérés comme des marqueurs de l'hypertrophie cardiaque. PLC: phospholipase C; DAG: diacylglycérol; PKC: protéine-kinase C; MAP-K: mitogen-activated protein kinase; Raf-1: une MAP-KKK; MEK: mitogen-activated ERK activating kinase; ERK: extracellular signal regulated kinase; MEKK: MEK-kinase; SEK: SAPK kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; SAPK: stress activated protein kinase;  $\beta$ -MHC: chaîne lourde de la myosine  $\beta$ ; ANP: peptide auriculaire natriurétique; actine  $\alpha$ -sq: actine  $\alpha$ -squelettique. Les flèches noires indiquent une activation, les flèches rouges une voie incomplètement caractérisée. Le point d'interrogation indique une voie de transduction existant dans d'autres types cellulaires, mais non démontrée dans le myocyte.

dans des cardiomyocytes de rat nouveau-né mécaniquement stimulés [28]. Le rôle des différentes isoformes de PKC dans la transduction du signal mécanique n'est pas clairement élucidé mais on a montré récemment que la dilatation par un ballon intraventriculaire d'un cœur de cobaye perfusé en isovolumie, qui induit l'hydrolyse du phosphatidylinositol-diphosphate, provoque la translocation de PKC $\epsilon$ , l'isoforme cardiaque majoritaire indépendante du calcium, vers la fraction membranaire [29]. L'activation de la PKC active l'oncogène *Ras* par des mécanismes qui restent à définir. *Ras* est activé, par échange d'un GDP contre un GTP, dans le cardiomyocyte de rat nouveau-né étiré [24], et la micro-injection d'une forme activée de *Ras* dans le même type de cellules est suffisante pour déclencher l'expression des gènes de *c-Fos* et du peptide auriculaire natriurétique (ANP) et les premières étapes de l'hypertrophie [27]. Il a d'ailleurs été suggéré que *Ras* contrôle l'activité basale de transcription dans le muscle ventriculaire. Plusieurs voies partant de *Ras* pour aboutir au noyau sont décrites dans différents types cellulaires, et il n'est pas certain qu'elles soient toutes activées dans le cœur sous l'influence d'un étirement mécanique. Deux voies de MAP-K sont certainement impliquées, celles de JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) et ERK (*extracellular signal regulated kinase*). Les MAP-kinases sont un groupe d'enzymes cytoplasmiques comprenant plusieurs familles, dont le schéma général est une cascade de trois étapes de phosphorylation à partir de *Ras* (figure 3). Les MAP-K, après passage de la membrane nucléaire, phosphorylent de nombreux substrats encore imparfaitement définis. Parmi les cibles de ERK, on trouve des facteurs de transcription comme p62<sup>TCF</sup> qui permet la formation d'un complexe ternaire augmentant la transcription de *c-Fos* par action sur le site SRE, la kinase ribosomique S6 et la RNA polymérase II. La cible de JNK est le domaine amino-terminal de *c-Jun* dont la phosphorylation augmente l'activité trans-activatrice de ce facteur de transcription. L'étape suivante est l'augmentation générale de synthèse des ARNm cellulaires ainsi

que celle de la famille d'ARN considérés comme des marqueurs de l'hypertrophie (chaîne lourde de la myosine b, peptide auriculaire natriurétique, actine  $\alpha$ -squelettique...). Ce schéma de transduction est certainement incomplet puisque la staurosporine inhibe seulement 70 % de la phosphorylation des MAP-K, suggérant que l'activation de cette voie des MAP-K par l'étirement passe par deux voies, l'une dépendante et l'autre indépendante de la PKC. Par ailleurs, l'activation des MAP-K ne rend compte que d'une partie des modifications observées dans le cœur hypertrophié [30], et on pense actuellement qu'une voie directe d'activation nucléaire est induite par le stimulus mécanique, impliquant peut-être certaines intégrines et les éléments du cytosquelette intracellulaire (en rouge sur la figure 3). Les myocytes sont au contact des protéines de la matrice extracellulaire via leurs récepteurs membranaires de la famille des intégrines. Ces intégrines, couplées à l'intérieur de la cellule aux protéines du cytosquelette, jouent dans plusieurs types cellulaires un rôle essentiel dans la transmission intracellulaire des signaux mécaniques. Si ce rôle est relativement bien compris dans les cellules musculaires lisses vasculaires ou les cellules endothéliales [14], il n'y a pas actuellement de données concernant les voies de transfert du stimulus mécanique par les intégrines dans le myocyte [31].

## Perspectives

Parmi les questions non résolues, se pose celle du rôle de l'angiotensine II et de l'endothéline-1 dans la transduction du signal mécanique et l'activation de la PKC et des MAP-K [32]. Une action autocrine ou paracrine de ces deux peptides en réponse à l'étirement a été proposée [33], puisqu'ils sont sécrétés par les cardiomyocytes isolés étirés [27, 33] et que leurs récepteurs sont présents dans la membrane myocytaire. En effet, l'angiotensine II et l'endothéline-1 reproduisent dans plusieurs types cellulaires, dont le cardiomyocyte, les effets décrits ci-dessus (activation de la PKC et des MAP kinases et augmentation d'expression des gènes de la chaîne lourde de myosine b et de

l'ANP). Sans éliminer totalement leur participation dans la réponse au stimulus mécanique, plusieurs observations montrent que cette synthèse doit être modulée. Par exemple, alors qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur du récepteur AT-1 de l'angiotensine bloquent l'hydrolyse du phosphatidylinositol dans le cœur de cobaye soumis à une surcharge de pression, l'inhibiteur du récepteur AT-1 ne bloque que partiellement la translocation de la PKC [29]. Un autre facteur de confusion est l'âge et le stade de développement. En effet, la plupart des études précitées ont été réalisées sur des cardiomyocytes d'animal nouveau-né. Or, les réponses diffèrent chez l'adulte. Au contraire de ce qui est observé dans le myocyte néonatal, un inhibiteur du récepteur AT-1 de l'angiotensine ne prévient ni l'induction de *c-Fos* et de *c-Myc* ni l'augmentation de synthèse protéique dans le cœur adulte isolé perfusé sous haute pression [34]. On sait que le *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), le *basic-fibroblast growth factor* (b-FGF) et peut-être d'autres peptides ayant une action stimulatrice de la croissance sont également produits dans les mêmes conditions [33]. Toutes ces hormones pourraient alors jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de l'hypertrophie. En conclusion, l'étirement du myocarde induit de nombreuses modifications qui lui permettent d'adapter sa fonction à des changements de ses conditions de travail. Ces dix dernières années ont permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui y conduisent mais beaucoup de questions restent posées. Il est probable que l'utilisation des animaux transgéniques (comme les souris surexprimant la PKC- $\epsilon$  en cours de développement dans deux laboratoires) permettront en partie d'y répondre ■

## RÉFÉRENCES

1. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Chem* 1957; 7: 255-318.
2. Brutsaert DL, Claes VA, Sonnenblick EH. Effects of abrupt load alterations on force-velocity-length and time relations during isotonic contractions of heart muscle: load clamping. *J Physiol* 1971; 216: 319-30.

## RÉFÉRENCES

3. Sagawa K. The end systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* 1981; 63: 1223-7.
4. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 25-37.
5. Parmley W, Chuck L. Length-dependent changes in myocardial contractile state. *Am J Physiol* 1973; 224: 1195-9.
6. Fabiato A, Fabiato F. Dependence of the contractile activation of skinned cardiac muscle cells on the sarcomere length. *Nature* 1975; 256: 54-6.
7. Hunter WC. End-systolic pressure as a balance between opposing effects of ejection. *Circ Res* 1989; 64: 265-75.
8. Su JB, Crozatier B. Preload-induced curvilinearity of left ventricular end-systolic pressure-volume relations. Effects on derived indexes in closed-chest dogs. *Circulation* 1989; 79: 431-40.
9. Ezzaher A, El Ouazzani T, Crozatier B. Timing and velocity of ejection as major determinants of end-systolic pressure in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1994; 90: 3055-62.
10. Swynghedauw B, Delcayre C, Moalic JM, Mansier P, Chevalier B. L'insuffisance cardiaque, maladie de l'adaptation. In: Swynghedauw B, Bounhoure JP, eds. *Approche biologique de l'insuffisance cardiaque*. Paris: Editions Pradel, 1994: 1-14.
11. Peterson MB, Lesch M. Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit right ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development. *Circ Res* 1972; 31: 317-27.
12. Kira, Kochel PJ, Gordon EE, Morgan HE. Aortic pressure as a determinant of cardiac protein synthesis. *Am J Physiol* 1984; 246: C247-58.
13. Delcayre C, Klug D, Van Thiem N, Mouas C, Swynghedauw B. Aortic perfusion pressure as early determinant of  $\beta$ -isomyosin expression in perfused hearts. *Am J Physiol* 1992; 263: H1537-45.
14. Tedgui A, Bardy N, Levy BI. Transmission des signaux mécaniques dans les cellules vasculaires. *Med Sci* 1997; 13: 790-8.
15. Allen DG, Kurihara S. The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1982; 327: 79-94.
16. Saeki Y, Kurihara S, Hongo K, Tanaka E. Alterations in intracellular calcium and tension of activated ferret papillary muscle in response to step length changes. *J Physiol* 1993; 463: 291-306.
17. Babu A, Sonnenblick E, Gulati J. Molecular basis for the influence of muscle length on myocardial performance. *Science* 1988; 240: 74-6.
18. Mercadier J, Hatem S. Recaptage ou relargage ? ou les caprices de la signalisation calcique du myocyte dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaques. *Med Sci* 1997; 13: 1454-8.
19. Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol* 1984; 352: 685-701.
20. Sigurdson W, Ruknudin A, Sachs F. Calcium imaging of mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart: role of stretch-activated ion channels. *Am J Physiol* 1992; 262: H1110-5.
21. Von Harsdorf R, Lang RE, Fullerton M, Woodcock EA. Myocardial stretch stimulates phosphatidylinositol turnover. *Circ Res* 1989; 65: 494-501.
22. Dassouli A, Sulpice JC, Roux S, Crozatier B. Stretch-induced inositol trisphosphate and tetrakisphosphate production in rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 973-82.
23. Komuro I, Katoh Y, Kaida T, et al. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 1265-8.
24. Sadoshima J, Izumo S. Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement of an autocrine-paracrine mechanism. *EMBO J* 1993; 12: 1681-92.
25. Clément O, Pucéat M, Walsh MP, Vassort G. Protein kinase C enhances myosin light chain kinase effects on force development and ATPase activity in rat single skinned cardiac cells. *J Biochem* 1992; 285: 311-7.
26. Mann DL, Kent RM, Gooper G. Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1989; 64: 1079-90.
27. Komuro I, Yazaki Y. Intracellular signaling pathways in cardiac myocytes induced by mechanical stress. *Trends Cardiovasc Med* 1994; 4: 117-21.
28. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, Takano H, Hiroi Y, Ueki K, Tobe K, Yazaki Y. Mechanical stress activates protein kinase cascade of phosphorylation in neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 438-46.
29. Paul K, Ball NA, Dorn, GW, Walsh RA. Left ventricular stretch stimulates angiotensin II-mediated phosphoinositol hydrolysis and protein kinase C  $\epsilon$  isoform translocation in adult guinea pig hearts. *Circ Res* 1997; 81: 643-50.
30. Thorburn J, Frost JA, Thorburn A. Mitogen-activated protein kinases mediate changes in gene expression, but not cytoskeletal reorganization associated with cardiac muscle cell hypertrophy. *J Cell Biol* 1994; 126: 1565-72.
31. Shyy JYJ, Chien S. Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 707-13.
32. Yamazaki T, Yazaki Y. Is there major involvement of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy? *Circ Res* 1997; 81: 639-42.
33. Sadoshima JI, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes *in vitro*. *Cell* 1993; 75: 977-84.
34. Thienelt CD, Weinberg EO, Bartunek J, Lorell BH. Load-induced growth responses in isolated adult rat hearts. Role of the ATI receptor. *Circulation* 1997; 95: 2677-83.

## Summary

### Cardiac myocyte stretch: an adaptative factor of myocardial function

The Starling law of the heart which was described more than a century ago is still the subject of intense investigations. It consists of the increase in myocardial function induced by stretching myocardial fibers. Fiber shortening is increased by increased sarcomere length which improves actin-myosin cross bridge interaction and by an increased fiber activation («length-dependent activation»). Cellular mechanisms leading to length-dependent activation are mainly an increase in troponin C affinity for calcium and an activation of phospholipase C producing inositol triphosphate and diacylglycerol which activates protein kinase C (PKC). PKC phosphorylates a number of substrates which increase contractility. Phospholipase C activation is produced by the activation of stretch activated ion channels and by an autocrine-paracrine release of angiotensin II by stretched cardiomyocytes. Stretch also modulates myocardial function by inducing and modifying cardiac gene expression. The first genes to be induced are «early» genes such as *c-Fos* and *c-Myc*. Later, genes of the fetal phenotype are induced. In the whole heart, stretch is associated with other mechanical stimuli (mainly cyclic increase in pressure). PKC plays a key role in gene induction with a cascade of enzyme activation starting with Ras activation followed by the mitogen activated protein kinase cascade. The induction of genes leads to an adaptation of the heart to a sustained overload with a ventricular hypertrophy. Most aspects of the hypertrophy are beneficial but they are associated with detrimental effects such as decreased contractility and induction of fibrosis.

## TIRÉS À PART

B. Crozatier.