

► Au commencement est la pompe cardiaque qui produit un flux sanguin cyclique (énergie cinétique, E_k). En 1619, William Harvey (1578-1657) décrit expérimentalement, en utilisant des garrots veineux ou artériels, l'anatomie fonctionnelle de la circulation sanguine chez l'homme, à l'exception de la circulation capillaire. Pour la première fois est décrite la circulation sanguine en deux circuits fermés parallèles, l'un à haute pression, l'autre à basse pression. Marcello Malpighi (1628-1694) la complète par l'observation en microscopie du réseau capillaire. Un siècle plus tard, apparaissent les premières hypothèses sur l'évolution des espèces. Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) propose en 1809 une théorie de transmission évolutive des caractères phénotypiques par adaptation aux contraintes environnementales. En 1859, Charles Darwin (1809-1882) élabore une théorie de la sélection naturelle. L'interprétation qui prévaut actuellement intègre à la fois la génétique et l'épigénétique dans la transmission intergénérationnelle, et dans la dynamique de développement des caractères phénotypiques individuels, en particulier chez l'homme. ◀

Notre propos est d'élaborer une synthèse holistique de l'appareil circulatoire comme principal déterminant des fonctions et des structures du cœur et des artères [1]. Comment ces fonctions et structures ont progressé, à travers des dynamiques d'interactions entre le contenu (le sang) et le contenant (la paroi des vaisseaux), au cours de l'évolution et du développement pour aboutir à l'homme mature ?

Phylogénèse de la circulation

Des invertébrés aux vertébrés : de l'agitation du milieu intérieur à une circulation en série

Le cœur archaïque des invertébrés est un myotube capable de mouvements entretenus par des

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

Comment et pourquoi la phylogénèse circulatoire s'intègre dans l'évolution des espèces

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

motoneurones ganglionnaires. Chez les crustacés, la circulation de l'hémolymphe est assurée par une seule chambre contractile éjectant dans les branchies, sous le contrôle de motoneurones. Le volume est expulsé en systole¹ de façon cyclique à partir du remplissage du ventricule pendant la diastole². Cette capacité de produire un mouvement dans une circulation ouverte, à travers l'énergie cinétique, augmente la probabilité d'interactions entre les substrats biochimiques et les tissus, favorisant la diversification de leurs fonctions. Les vaisseaux des crustacés sont des structures sans endothélium. L'hémolymphe et les hémocytes³ nucléés assurent les fonctions d'hémostase, d'immunité innée bactéricide, et de transport de l'oxygène par des hémoprotéines présentes dans la lymphe (extracellulaires) et dans les hémocytes (intracellulaires). Le test *Limulus*, utilisé pour la détection des endotoxines bactériennes dans les produits biologiques, repose sur ces caractéristiques d'immunité innée et de coagulation des hémocytes [2]. Il utilise un lysat d'hémocytes de limules (améboocytes) qui a la propriété de coaguler en présence de quantités infimes d'endotoxines bactériennes.

Vignette (William Harvey [Daniel Mytens l'Ancien, vers 1627], National Portrait Gallery, Londres, Royaume-Uni).
Voir la Partie II page 1004 de ce numéro [12].

¹ Contraction.

² Dilatation.

³ Équivalents des cellules sanguines chez les invertébrés.



Figure 1. L'adaptation à la vie terrestre.

Chez les poissons, la circulation sanguine évolue sous la forme d'un circuit fermé en série. Chez les téléostéens⁴, animaux à sang froid (ou poïkilothermes), le cœur ventral est branché sur la circulation veineuse désoxygénée. Il se compose d'une chambre de remplissage (l'atrium), une chambre d'éjection (le ventricule), un bulbe artériel et un cône artériel (le tractus de sortie) qui précède la circulation capillaire branchiale. La circulation oxygénée au niveau des capillaires branchiaux rejoint l'aorte dorsale et les tissus métaboliquement actifs. Le cône artériel possède quelques fibres élastiques et un cytosquelette capable d'amortir l'énergie cinétique produite lors de l'éjection ventriculaire et de protéger ainsi les capillaires branchiaux du stress mécanique. L'aorte dorsale ne contient pas d'élastine. Les vaisseaux sont bordés d'une monocouche de cellules endothéliales. Chez la majorité des espèces de poissons, l'oxygénation du muscle cardiaque se fait à partir du sang intra-cavitaire (pression veineuse en oxygène [PvO₂] : 30-40 mmHg) à travers le myocarde spongieux. Une circulation coronaire apparaît chez les poissons grands voyageurs, dont le saumon en est le meilleur exemple [3]. Le cœur de ces poissons se muscle pour s'adapter aux efforts soutenus, et des artères, naissant de l'aorte dorsale post-branchiale contenant du sang oxygéné, se développent vers le myocarde. Ceci est un exemple parfait de la capacité d'adaptation de la circulation aux besoins métaboliques des tissus. Dans ce contexte de l'évolution, le modèle expérimental du poisson zèbre offre des opportunités pour l'analyse cellulaire et moléculaire de l'appareil circulatoire. Il a permis en effet de mettre en évidence le rôle du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et d'autres molécules dans la formation des vaisseaux et dans le bourgeonnement des cellules endothéliales. On a pu ainsi constater la présence de quelques cellules murales (ancêtres des cellules musculaires lisses [CML] et des péricytes) éparpillées dans l'espace sous-endothélial. La délétion

spécifique de ces cellules perturbe la structuration normale de la matrice extracellulaire et favorise la dilatation de l'aorte [4]. Les cellules endothéliales secrètent principalement des protéases, alors que les cellules murales synthétisent des antiprotéases et favorisent le développement externe de l'innervation sympathique.

Adaptation à la vie terrestre

Le passage de la vie aquatique à la vie terrestre a nécessité une différenciation extensive des fonctions des différents organes, le développement de l'endosquelette, des poumons, la transition de l'ectothermie froide à l'homéothermie chaude, et le passage de l'oviparité à la viviparité, entre autres. Chez le mammifère, l'appareil circulatoire a évolué d'un système en série à un système en parallèle. Cette transition s'est accompagnée de deux principales transformations : la septation cardiaque (formation des cavités cardiaques) [5] et le développement d'un secteur artériel à haute pression. La septation des oreillettes puis des ventricules chez les batraciens, les sauriens et les reptiles, a évolué par des étapes successives au cours desquelles du sang désoxygéné s'est mélangé à du sang oxygéné (Figure 1). La circulation en parallèle s'est accompagnée d'une sectorisation complète entre un compartiment pulmonaire et un compartiment périphérique. La circulation pulmonaire restait à basse pression alors que la pression artérielle systolo-diastolique croissait progressivement (120-80 mmHg chez les mammifères), en rapport avec l'augmentation des résistances périphériques à l'écoulement. De même, la PaO₂ (pression partielle de l'O₂ dans le sang artériel) atteignait 100 mmHg dans le

⁴ Poisson osseux, à squelette ossifié de la classe des actinoptérygiens.

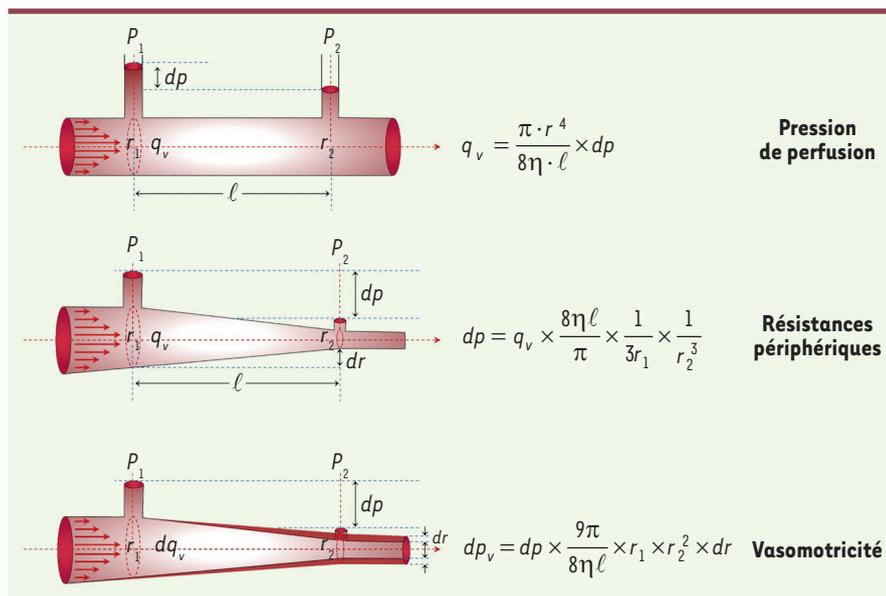


Figure 2. La loi de Poiseuille : les formules régissant le flux.

sang artériel, alors que la PvO_2 demeurait à 30 mmHg. La gravité a joué un rôle déterminant dans cette adaptation. Ces modifications se sont accompagnées d'un remodelage important de la paroi des artères, avec l'organisation en 3 couches (intima, media et adventice), la musculation de la media (par l'accumulation de CML), et l'absence de capillaires (*vasa vasorum*)⁵ dans la media (sauf chez l'homme dans le tiers externe de l'aorte thoracique). La couche externe, l'adventice, s'est organisée en un tissu conjonctif lâche parcouru par un réseau capillaire, site privilégié de la diapédèse des leucocytes [6]. Le support métabolique (oxygène et glucose) nécessaire aux activités des CML de la media se fait par convection/diffusion directe des métabolites à partir du sang dans le secteur à haute pression.

Ontogenèse évolutive

Dans l'œuf, la vasculogenèse s'initie à la surface du sac vitellin, sous forme d'un plexus capillaire primitif qui régresse partiellement en rapport avec l'apparition du flux engendré par les battements cardiaques. Les cellules périendothéliales (péricytes et CML vasculaires) s'apposent au niveau du tube endothélial pour former le vaisseau définitif (constitué des capillaires et des artéioles). L'évolution de cette sélection repose sur la plasticité endothéliale en réponse aux forces de friction provoquées par le flux sanguin. La viviparité se caractérise par la rétention du fœtus dans l'utérus et du placenta d'interface avec l'endomètre maternel. La placentotrophie, c'est-à-dire l'apport complet des nutriments par la mère, permet une adaptation continue de l'apport métabolique aux besoins du fœtus jusqu'à la naissance. L'angiogenèse, la résorption du sac vitellin et la formation de l'amnios jouent un rôle important dans le développement du cordon ombilical et du placenta. Chez les mammifères, le déve-

loppement fœtal se fait grâce au transport des métabolites à partir du placenta *via* la veine ombilicale. Le sang provenant des artères iliaques fœtales est ramené au placenta par les deux artères ombilicales. La pression partielle en oxygène est d'environ 30 mmHg. La circulation fœtale est sensible aux variations des contraintes mécaniques (forces de cisaillement liées au flux) perçues au niveau des cellules endothéliales. Les CML apparaissent dans la media de la paroi artérielle à partir de pré-curseurs mésenchymo-angioblastiques capables d'adhérer, de proliférer et de se différencier sous l'effet du FGF (*fibroblast growth factor*), du PDGF (*platelet-derived growth factor*), du VEGFR2, le récepteur du VEGF, des contraintes mécaniques et

de la nature des molécules d'adhérence cellulaire qui contrôlent leur remodelage chromatinien. La veine ombilicale distribue le sang à la veine cave et au foie par la veine porte. Dû à l'absence de circulation pulmonaire chez le fœtus, le flux droit passe de droite à gauche par le foramen oval interatrial⁶, et du tronc de l'artère pulmonaire à la crosse aortique par un vaisseau appelé *ductus arteriosus* (Figure 3). Compte-tenu de la petite taille des circuits fœtaux, un faible gradient de pression positive droite-gauche est en fait suffisant pour que la circulation se réalise. La circulation artérielle fœtale n'est pas une circulation résistive. Elle peut être considérée comme une trace de circulation en série, réminiscence des circulations chez les sauriens et les reptiles, témoignant d'une « exaptation » (ou évolution sélective) de la maturation post-natale de la circulation artérielle.

Relation structure/fonction de la circulation artérielle chez les mammifères

La caractéristique principale de la circulation chez les mammifères est le développement en parallèle d'un secteur capacitif à basse pression, regroupant la circulation capillaire, le retour veineux, la circulation pulmonaire, la pompe cardiaque droite complètement sectorisée (septation), et d'un secteur résistif à haute pression (ventricule gauche, artères et artéioles).

⁵ Petits vaisseaux des artères et des veines.

⁶ Communication physiologique présente entre les deux atriums (ou oreillettes) durant la vie fœtale

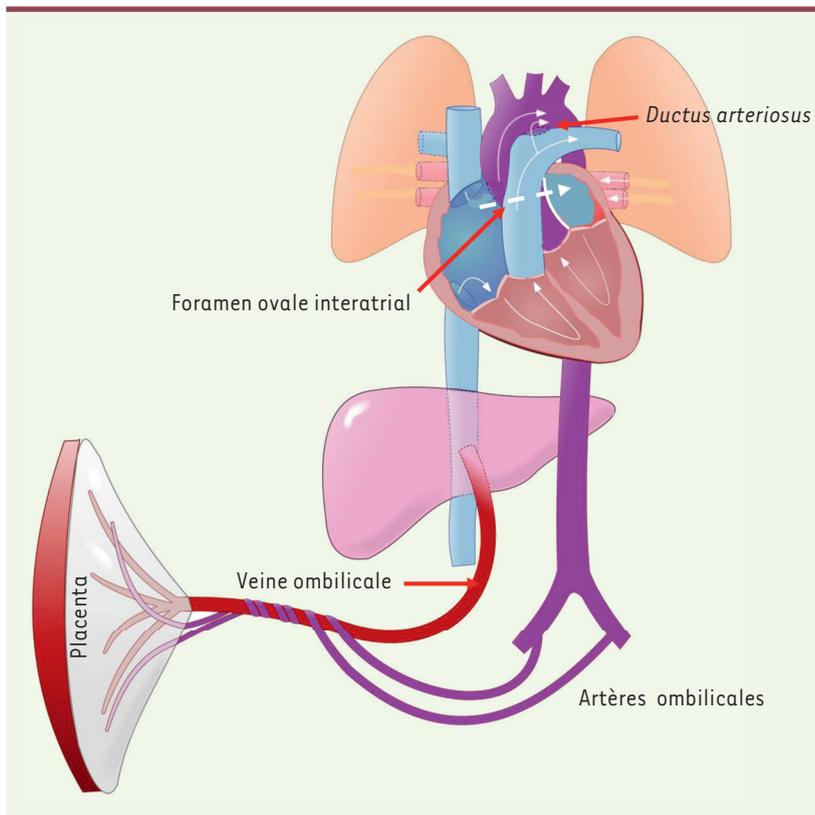


Figure 3. La circulation fœtale.

Comme chez le poisson, l'énergie cinétique prédomine dans la circulation pulmonaire chez le mammifère et le faible gradient de pression dépend directement des variations de vitesse du sang. À l'effort, ce gradient de pression s'accroît de 15 à 30 mmHg, voire plus.

L'architecture fonctionnelle du ventricule gauche a été décryptée par le cardiologue espagnol Francisco Torrent-Guasp en 1972⁷. Une bande musculaire unique relie la valve aortique à la valve pulmonaire, bouclant sur elle-même deux fois, ce qui explique la dynamique topologique des cavités. Elle est responsable des équilibres hémodynamiques en systole et en diastole, à droite comme à gauche [7].

À la différence du secteur capacitif, le secteur résistif à haute pression des artères de conductance (aorte, artères carotides, artères iliaques), riches en matrice extracellulaire (MEC), est exposé à des forces tensionnelles élevées, qui sont proportionnelles à la pression et au rayon du vaisseau (selon la loi de Laplace⁸), et à des forces de cisaillement faibles. Dans le secteur résistif distal, constitué de petites artères et d'artérioles riches en CML, les forces de friction transfèrent l'énergie cinétique du flux en énergie potentielle. Elles dissipent les deux énergies mécaniques protégeant ainsi des grandes vitesses et des pressions, le réseau capillaire dans lequel s'effectuent les échanges par diffusion entre sang et organes. La mise en place « en

parallèle » d'un système artériel génère de nombreuses bifurcations qui sont nécessaires aux apports métaboliques spécifiques des territoires irrigués.

La vasomotricité détermine la pression artérielle à travers les forces de friction

La circulation est un système mécaniquement clos et homéotherme⁹. La loi de conservation de l'énergie est donc approximativement applicable ($E_k + E_p = \text{constante}$). Les résistances périphériques à l'écoulement, acquises progressivement au cours de la phylogénèse, déterminent le transfert de l'énergie cinétique (E_k) en énergie potentielle (E_p) chez les mammifères. Elles sont générées par les forces de friction exercées par le sang visqueux sur les parois artérielles. Selon la loi de Poiseuille¹⁰ (Figure 2), elles sont proportionnelles à la viscosité sanguine (qui est constante), à la vitesse d'écoulement et inversement proportionnelles au rayon du vaisseau à la puissance 4. La diminution progressive du rayon des artères régule donc la pression artérielle systémique par transfert d'énergie. Ce transfert prédomine dans les artères distales, dites artères de résistance.

Cette diminution du rayon du vaisseau est due à une contraction partielle des CML, par glissement des fibres de myosine sur l'actine. Le maintien de ce tonus contractile, contrôlé par des kinases spécifiques et consommateur d'énergie, repose principalement sur le système nerveux sympathique adventiciel, formé de synapses neuromusculaires qui cheminent tout au long des artères. La pression artérielle d'amont et la réduction des vitesses et de la pression en aval, résultent du rétrécissement actif des artères de résistance. Pour maintenir un haut niveau de pression dans les artères de conductance (de gros calibre), la structure de la paroi de celles-ci sont très particulières. Elle est organisée en lames élastiques associant CML et protéines de la MEC, afin de lui apporter la solidité nécessaire pour résister à la tension et lui donner l'élasticité suffisante pour emmagasiner l'énergie potentielle (E_p), transmise sous forme de l'onde de pouls en systole, avec restitution (transfert) sous forme d'énergie cinétique (E_k) au cours de la diastole. Plus on s'éloigne du cœur, plus la paroi artérielle s'appauvrit en MEC élastique, et plus elle se densifie en CML qui

⁷ Francisco Torrent-Guasp a décrit l'architecture fonctionnelle du ventricule gauche. Les quatre cavités cardiaques des mammifères ont été décrites bien avant. Cette découverte est récente et pleine d'intérêts épistémologiques !

⁸ Relation reliant la pression et le volume d'un gaz parfait.

⁹ À température constante.

¹⁰ Relation entre le débit d'un écoulement et la viscosité du fluide, la différence de pression aux extrémités de la canalisation, la longueur et le rayon de cette canalisation.

s'interconnectent, favorisant la diffusion dans ces cellules de signaux biochimiques de contraction et de relaxation. Cette interconnectivité est assurée par des connexines, des protéines transmembranaires formant les jonctions communicantes entre cellules. Les ondes de dépolarisation diffusent également d'une CML à l'autre *via* des jonctions serrées. Ce fonctionnement intercellulaire est sensible aux contraintes mécaniques pariétales. En effet, les forces frictionnelles de cisaillement sont essentielles pour, en particulier, l'artériogénèse, durant la vie fœtale, la vasodilatation active, le transfert entre les énergies mécaniques et leur dissipation, protégeant ainsi la structure et les fonctions des capillaires

L'influx sympathique détermine le tonus vasomoteur

L'innervation des artères est réalisée par des fibres sympathiques post-ganglionnaires qui projettent dans l'adventice. La densité d'innervation (synapses neuromusculaires lisses) augmente proportionnellement à la diminution du calibre de l'artère. C'est ce qui génère le tonus contractile. Celui-ci repose sur la sécrétion par les synapses de catécholamines qui agissent sur le récepteur α -1 adrénergique exprimé par les CML. Ce récepteur initie une signalisation impliquant la mobilisation de calcium, l'activation de la phospholipase C et l'inactivation des phosphatases. Tout repose sur le transfert de groupes phosphorylés, fournis par l'ATP ou le GTP produits par la respiration mitochondriale, aux protéines contractiles. L'activation du système nerveux sympathique lié au baroréflexe (un réflexe d'adaptation à la gravité développé chez *Homo erectus*) participe au maintien relativement constant de la pression et de la circulation du sang dans le cerveau (comme pour la girafe [8]). Les petits vaisseaux résistent ainsi à l'augmentation de pression par une réponse contractile (tonus myogénique) afin de protéger le réseau capillaire.

Couplage entre activités tissulaires et vasodilatation active

Les couplages entre activités fonctionnelles spécifiques à chaque organe, tissu, territoire, cellule, et apport métabolique, modulable et adapté, sont une nécessité qui s'est maintenue au cours de l'évolution, jusqu'à l'homme. Elle définit la finalité de la phylogénèse et de l'ontogénèse de la circulation, à savoir la régulation locale du tonus vasomoteur. Les médiateurs qui y participent sont divers, dépendant essentiellement du type d'activité directement reliée (contraction musculaire), ou non (activité cérébrale), à la consommation d'énergie au niveau des tissus. Le couplage neuro-vasculaire (entre l'activité neuronale et l'augmentation du flux sanguin dans le cerveau) est, par exemple, à l'origine des signaux détectés en IRM (imagerie par résonance magnétique) fonctionnelle et reposant sur l'effet BOLD (*blood oxygen level dependent*)¹¹ [9]. La dépolarisation de la membrane neuronale s'étend aux cellules endothéliales qui rétro-conduisent ensuite, de l'aval vers l'amont, la dépolarisation, *via* les jonctions serrées, et les seconds messagers, *via* les connexines. Cette conductance endothéliale rétrograde active la NO (monoxyde d'azote) synthase et provoque une vasodilatation active (induite par le NO ainsi produit), par inhibition locale du tonus musculaire lisse.

Rôle vasodilatateur du flux dans les artères de conductance

Le flux phasique dans les artères de conductance entretient en permanence un cisaillement endothélial¹² et, de ce fait, une production basale de NO, qui inhibe le tonus musculaire lisse sous-jacent maintenu au niveau adventiciel par l'activité sympathique. La vasodilatation distale augmente la vitesse du sang proximal. L'intensité de la relaxation des CML qui est proportionnelle à l'intensité des forces de cisaillement qui s'exercent sur les cellules endothéliales, implique, dans la cellule endothéliale, l'activation du complexe calcium-calmoduline, et dans la CML, la production de GMP cyclique et l'activation de la G-kinase-1.

Stress pariétal tensionnel et mécanotransduction dans la cellule musculaire lisse

La contrainte tensionnelle pariétale est proportionnelle à la pression exercée dans le vaisseau et à son rayon. Elle se répartit sur l'épaisseur de sa paroi, particulièrement sur la MEC qui est synthétisée par les CML. Cette tension pariétale apparaît dès la naissance. Elle s'exerce de façon pulsatile. La fatigue biomécanique ainsi générée, est proportionnelle au produit du pic d'intensité de la contrainte par la fréquence des pulsations. Elle est répartie dans le temps et correspond à 3×10^9 étirements pariétaux, pour une durée de vie de 80 ans chez l'homme. Cette fatigue est essentiellement supportée par les protéines insolubles de la MEC dont la maturation se réalise dans le milieu extracellulaire. Les fibres élastiques contribuent à la résistance de la paroi à la dilatation. Les différents types de collagène permettent, eux, de résister à la rupture. Certaines séquences peptidiques, communes aux composants de la MEC, permettent l'ancrage des CML, par l'intermédiaire d'intégrines, et la transmission des signaux mécaniques (mécanotransduction) [10] (→) de la MEC aux CML. Ces points relais sont également les points d'activation de kinases qui phosphorylent les tyrosines de nombreuses cibles protéiques intracellulaires engagées dans l'adhérence, la survie, la migration, la prolifération, la différenciation, et la plasticité des CML. RhoA, une petite protéine G associée aux points focaux d'adhérence, est impliquée dans la régulation de la structure du cytosquelette et dans la formation du complexe d'actomyosine. Le temps de réponse de la CML à un signal mécanique est particulièrement réduit : il est cent fois plus court que celui que prend

(→) Voir la Synthèse de R.M. Mège et B. Ladoux, *m/s* n° 11, novembre 2018, page 963

¹¹ Variation du taux de désoxyhémoglobine par rapport à l'oxyhémoglobine.

¹² $\tau = \eta \cdot V/r$, où η est la viscosité, V la vitesse et r le rayon.

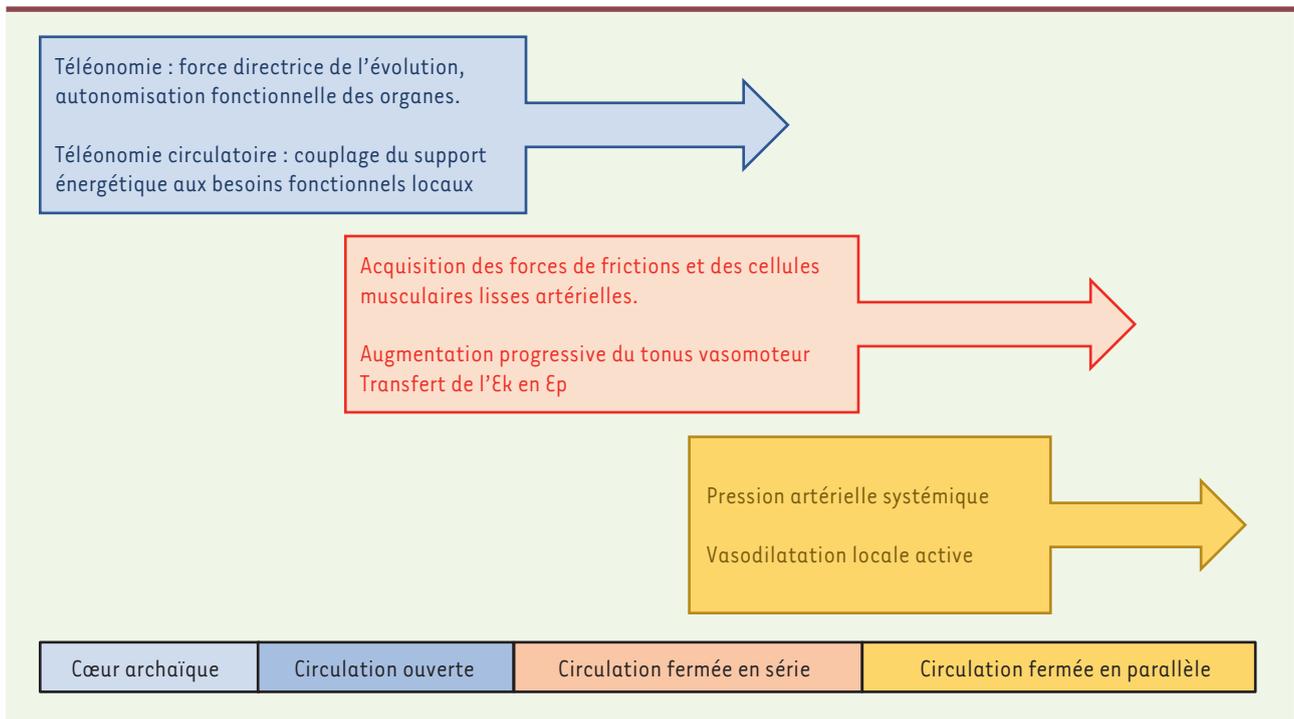


Figure 4. L'évolution du système circulatoire.

une réponse de type ligand/récepteur. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) sont également mécano-sensibles et l'extension de la membrane que subit la cellule facilite leur activation ; sa compaction l'inhibe.

Deux principaux modèles d'intégration de la mécanotransduction dans la biologie cellulaire ont été proposés : le modèle de tenségrité, qui intègre des éléments de tension et de compression, et un modèle dynamique fluctuant (métastable) entre un cytosquelette rigide et un comportement plus fluide selon l'énergie disponible. Le maintien et les variations de la mécanotransduction sont très consommatrices d'énergie. Ils reposent sur la bioénergétique mitochondriale (mitofusion et mitofission) et sur la NADPH oxydase cytosolique, qui module l'état d'oxydo-réduction de la cellule, dont la dynamique de l'actine.

Mécanotransduction nucléaire

Les forces mécaniques ressenties par la cellule ont des effets sur la structure et le fonctionnement de son noyau. L'enveloppe nucléaire est fenêtrée et encapsule des lamines¹³, dont la lamine A. La chromatine peut être sous forme d'hétérochromatine, peu active, localisée sous l'enveloppe nucléaire, ou d'euchromatine située dans le nucléole. Cette dernière est moins compactée et est plus active transcriptionnellement. Les échanges bidirectionnels entre hétéro-(F-actine) et euchromatine (G-actine) sont mécanosensibles (sensibles à la compaction et à l'élongation). Ils contrôlent les processus d'épigénétique (par méthylation ou acétylation de l'ADN et des

histones) régulant ainsi l'expression génique de la cellule. La lamine est reliée au cytosquelette par un complexe de molécules de liaison. La F-actine s'organise en un anneau périnucléaire et/ou en un câble apical (actomyosine, contrainte extensive) relié aux points focaux d'adhérence. Elle protège ainsi le noyau de la cellule contre des déformations trop importantes de sa membrane. Le système YAP/TAZ qui forme dans le noyau des cofacteurs de transcription, fonctionne comme une navette universelle entre cytosol (peu de contrainte) et noyau (forte contrainte) [11].

Conclusion

L'observation, telle que pratiquée par Lamarck ou Darwin, définit une finalité de l'évolution des espèces comme un développement de fonctions de plus en plus spécifiques et diversifiées, interconnectées par une rationalisation additive pour l'organisme. L'évolution biologique apparaît ainsi comme un fantastique effort pour échapper partiellement aux lois universelles de la matière, par un asservissement des supports métaboliques aux fonctions d'activation et de maintenance.

La finalité de l'évolution du système circulatoire, qui transfère une énergie cinétique en une énergie potentielle dans le secteur artériel, consiste à optimiser un support métabolique, spécifique de chaque territoire, aux fonctions qui lui sont rattachées, au travers d'une réponse

¹³ Les lamines sont les principaux constituants d'un réseau filamenteux situé sous la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire.

