

# Eléments de Physiologie cardiovasculaire à l'usage du clinicien

Dr Philippe ABASSADE  
Service de Cardiologie



Groupe hospitalier  
Paris Saint-Joseph

**185 RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS**

[pabassade@hpsj.fr](mailto:pabassade@hpsj.fr)



<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>CHAPITRE I : LA FIBRE MYOCARDIQUE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. GENERALITES, ELEMENTS DE MECANIQUE CARDIAQUE.....</b>	<b>6</b>
A. Les deux types de contraction .....	6
B. Définitions .....	7
C. Dispositifs expérimentaux .....	7
D. Les trois grandeurs : force, vitesse, longueur .....	8
<b>2. LA POST CHARGE .....</b>	<b>10</b>
<b>3. LA PRE CHARGE.....</b>	<b>12</b>
A. La loi de la pré charge, la loi de Frank-Starling .....	12
B. Bases ultrastructurales de la relation de Starling .....	13
C. Mécanismes en jeu dans la loi de Starling .....	13
<b>4. INTER RELATION PRE CHARGE POST CHARGE.....</b>	<b>15</b>
A. Influence de la pré charge sur la relation force vitesse .....	15
B. Au niveau du cœur entier.....	15
<b>5. L'INOTROPIE .....</b>	<b>16</b>
<b>6. LA RELATION TRIDIMENSIONNELLE .....</b>	<b>17</b>
A. Description .....	17
B. Effet d'une augmentation de la pré charge .....	18
C. Effet d'une augmentation de l'inotropie .....	19
<b>7. LIMITES DE LA REPRESENTATION.....</b>	<b>19</b>
<b>CHAPITRE II : LA REVOLUTION CARDIAQUE.....</b>	<b>21</b>
<b>1. LES COURBES DE PRESSION .....</b>	<b>21</b>
A. La systole ventriculaire .....	22
B. La diastole .....	24
C. La courbe de pression auriculaire et veineuse pulmonaire .....	27
<b>2. LES BRUITS DU COEUR .....</b>	<b>29</b>
<b>3. LES INTERVALLES DE TEMPS .....</b>	<b>30</b>
A. Les intervalles de temps systoliques.....	30
B. La diastole .....	33
<b>CHAPITRE III : LA CHAMBRE VENTRICULAIRE .....</b>	<b>36</b>
<b>1. LA RELATION PRESSION VOLUME EN SYSTOLE .....</b>	<b>37</b>
A. Description .....	37
B. La relation Pression télésystolique, Volume télésystolique .....	38
C. Effet de l'inotropie sur la relation PTS/VTS .....	39
<b>2. LA RELATION PRESSION VOLUME EN DIASTOLE .....</b>	<b>40</b>
A. La rigidité de la chambre .....	40
B. La rigidité myocardique .....	42
C. Intérêts et limites .....	43
<b>3. IMPLICATIONS CLINIQUES .....</b>	<b>44</b>
A. Modification de la courbe en cas d'insuffisance cardiaque congestive .....	44
B. Effet d'un vasodilatateur sur la courbe pression volume d'une insuffisance cardiaque à FE basse .....	45

<b>CHAPITRE IV : LE COUPLAGE VENTRICULO ARTERIEL.....</b>	<b>46</b>
1. L'IMPEDANCE D'ENTREE AORTIQUE .....	46
2. LE MODELE DE WINDKESSEL .....	49
3. L'ELASTANCE ARTERIELLE .....	50
A. Description .....	50
B. En terme énergétique .....	52
C. Implications cliniques, l'insuffisance cardiaque à FE préservée .....	53
D. Intérêts et limites de Ea .....	53
<b>CHAPITRE V : L'ARTERE ELASTIQUE.....</b>	<b>55</b>
1. LES PROPRIETES PHYSIQUES DE L'ARBRE ARTERIEL .....	55
2. LES LIMITES DU MODELE DE WINDKESSEL .....	57
3. LE MODELE DE PROPAGATION DE L'ONDE PULSATILE .....	58
A. Description .....	58
B. Forme de l'onde de pouls centrale .....	59
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>61</b>
<b>INDEX .....</b>	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>63</b>

*Mille mercis à Sabrina M'TOUMO, Marion ROVANI, Philippe GARCON, Romain CADOR, et à toute l'équipe du service de Cardiologie.*

# INTRODUCTION

La Physiologie est la clé à la fois pour comprendre les situations complexes, et aborder les hypothèses nouvelles. Les notions de base de la physiologie cardiaque permettent de mieux connaître les grands cadres pathologiques, les techniques d'explorations et le principe des traitements.

L'appareil cardiovasculaire est un appareil régulé à l'échelle de l'organisme. Par ailleurs chaque unité fonctionnelle de cet appareil a des règles de fonctionnement propres et interagit avec les autres unités. Sa description est donc complexe.

Dans ce fascicule, nous partirons du plus simple, la fibre myocardique, et étudierons la contraction comme phénomène mécanique (chapitre I). Le cycle cardiaque sera décrit sous forme de modification de pression, et d'événements temporels (chapitre II). Le ventricule sera ensuite assimilé à une chambre élastique dont nous étudierons l'équilibre dynamique, en terme de pression et de volume (chapitre III). Dans le chapitre IV nous verrons que la chambre ventriculaire interagit avec la chambre artérielle. Enfin nous aborderons (chapitre V) la physiologie des artères élastiques.

Ce fascicule est fait par un clinicien pour des cliniciens, les principaux mécanismes sont présentés simplifiés, d'autres plus complexes, n'ont pas été abordés.

Notre souhait serait que ce document puisse vous servir de base si vous souhaitez approfondir vos connaissances.

Notre souhait serait aussi qu'il s'enrichisse de vos remarques, interrogations, contributions.

**Dr Philippe ABASSADE**

# CHAPITRE I : LA FIBRE MYOCARDIQUE

## LA RELATION FORCE/VITESSE/LONGUEUR

### 1. GENERALITES, ELEMENTS DE MECANIQUE CARDIAQUE

La fibre myocardique se contracte. Les caractéristiques de cette contraction sont adaptatives, et permettent l'adéquation du débit cardiaque aux besoins. Quatre facteurs vont réguler les changements du débit cardiaque : la fréquence cardiaque, la précharge qui est la charge initiale qui fixe la longueur de la fibre avant la contraction, la post charge qui est l'ensemble des forces qui résistent à l'éjection ventriculaire (impédance aortique, résistances périphériques, viscosité sanguine, forces de frottement etc...), enfin la contractilité ou inotropie dont témoigne la vitesse de raccourcissement des fibres.

L'étude de la contraction cardiaque a fait appel à deux types d'approche : l'étude du cœur entier sur des préparations animales (Otto Frank 1895, Starling 1914), l'étude de la fibre squelettique isolée, ces deux approches sont complémentaires.

L'étude de la fibre squelettique isolée de grenouille d'abord (Hill 1938) puis papillaire de mammifère (Abott 1959, Sonnenblick 1965) a permis de décrire les paramètres de base et leur variation.

#### A. Les deux types de contraction <sup>(1,2)</sup>

La contraction de la fibre squelettique se fait soit à longueur constante, sans raccourcissement de la fibre (contraction isométrique), soit avec une force constante (contraction isotonique). Lorsque la force varie la contraction est dite auxotonique. La contraction de la fibre myocardique est spécifique : elle se produit d'abord sans raccourcissement (isométrique), puis à post charge constante (isotonique). (Figure 1).

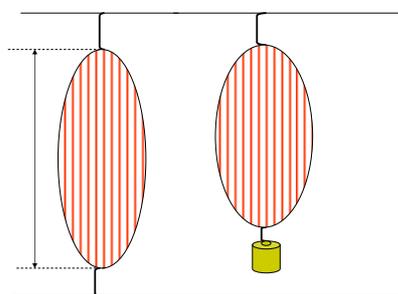


Figure 1

Contraction isométrique (à gauche), isotonique (à droite)

## B. Définitions <sup>(2,3,4)</sup>

**La force**, est la grandeur physique mesurée au niveau de la fibre elle est exprimée en Newton ( $1 \text{ N} = 1 \text{ kg.m.s}^{-2}$ ).

Au niveau de la chambre cardiaque la grandeur mesurée est la pression  $P$  (force / surface), elle est exprimée en Pascal ( $1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2$ ) ou en dynes/cm<sup>2</sup>, ou en mm de Hg ( $1 \text{ mm de Hg} = 1330 \text{ dynes/cm}^2$ ). Le gradient de pression est la différence de pression entre deux points divisée par la longueur entre ces deux points.

**La tension  $T$**  est la pression au niveau de la paroi, elle est égale à la pression multipliée par le rayon  $r$  ( $T = P \times r$ ). Sa grandeur est une force par unité de longueur (Loi de Laplace)

A proprement parler isotonique désigne une tension qui ne varie pas, plus qu'une force qui ne varie pas. Ce terme est en fait impropre pour le ventricule, car même si la force ne varie pas au cours de l'éjection, le volume diminue, donc le diamètre et donc la tension. Pour cette raison il est plus exact d'utiliser le terme d'isobarique pour définir une post charge constante.

**La contrainte ( $\sigma$ )** est la tension d'une paroi dont l'épaisseur n'est pas négligeable, ou la force par unité de surface de la paroi. La contrainte est une grandeur de pression, elle est exprimée en N/m<sup>2</sup> ou le dynes/cm<sup>2</sup>. Son expression algébrique dépend de la géométrie du solide étudié :

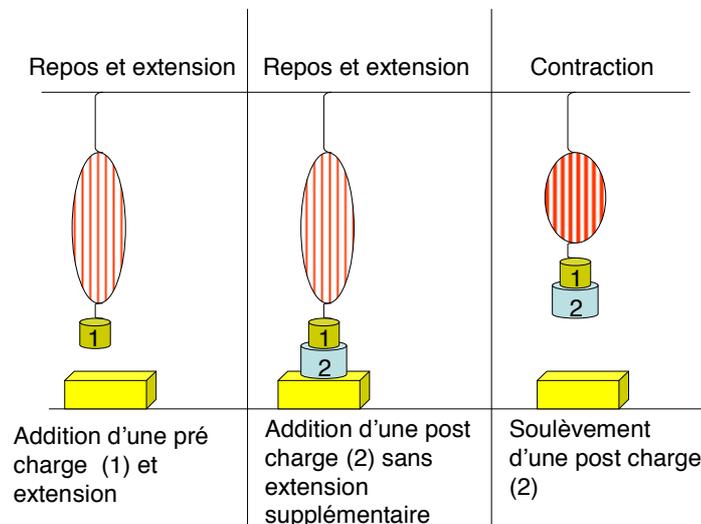
Pour une sphère <sup>(2)</sup> :  $\sigma = P \cdot r / 2 h$ . ( $h$  = épaisseur)

Pour un tube cylindrique <sup>(4)</sup> :  $\sigma = P \cdot r / h$

Pour un ellipsoïde de révolution <sup>(2)</sup> :  $\sigma = P \cdot b/h (1-b^2/2a^2)$  ( $a$  = demi grand axe,  $b$  = demi petit axe)

## C. Dispositifs expérimentaux <sup>(1)</sup>

L'étude des variations de la charge se fait à partir de dispositifs expérimentaux simples, qui consistent à suspendre des charges à la fibre avant la contraction (précharge), et à rajouter une charge qui sera initialement soutenue, mais que la fibre devra soulever lors de la contraction (post charge). (Figure 2)



Pour rendre compte des particularités de la fibre myocardique, divers modèles physiques furent proposés, plus ou moins simples, permettant des calculs et des prévisions.

Le modèle simple, celui de Hill comprend un élément contractile (CE) et un élément élastique (SE) disposés en série, et censés décrire la contraction isométrique puis isotonique de la fibre cardiaque.

Cependant la fibre myocardique présente une différence notable par rapport à la fibre squelettique : il existe une tension de repos, dite diastolique, à l'origine des forces de rappel. Car contrairement au muscle squelettique qui est assez rigide, le muscle cardiaque dispose d'un système élastique important.

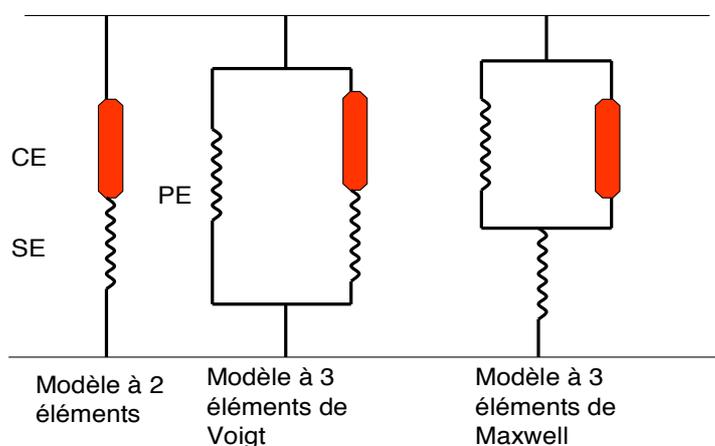


Figure 3

Il est apparu nécessaire de proposer des modèles plus complexes (figure 3), avec des éléments élastiques supplémentaires en série et / ou en parallèle (PE), modèle à 3 éléments voire plus complexes encore.

Chaque modèle propose des équations différentes pour le calcul des paramètres.

#### D. Les trois grandeurs : force, vitesse, longueur <sup>(5, 6, 7)</sup>

Lors de la contraction de la fibre, dans un modèle simple à deux éléments, l'élément contractile CE se raccourcit et transmet ce raccourcissement à l'élément élastique SE qui s'étend, sans que la charge P ne soit soulevée, c'est la phase isométrique (2). On estime à 10% de la longueur totale l'amplitude de ce raccourcissement « interne ».

Puis la force développée par le muscle devient supérieure à la charge, la longueur de l'élément élastique ne varie plus, alors que l'élément contractile continue son raccourcissement, la charge se soulève (3). La vitesse de raccourcissement initialement maximale ( $V_{max}$ ) décroît tout au long du cycle (droites pointillées rouges). Ces trois grandeurs force, vitesse, longueur sont en inter- relations. (Figure 4).

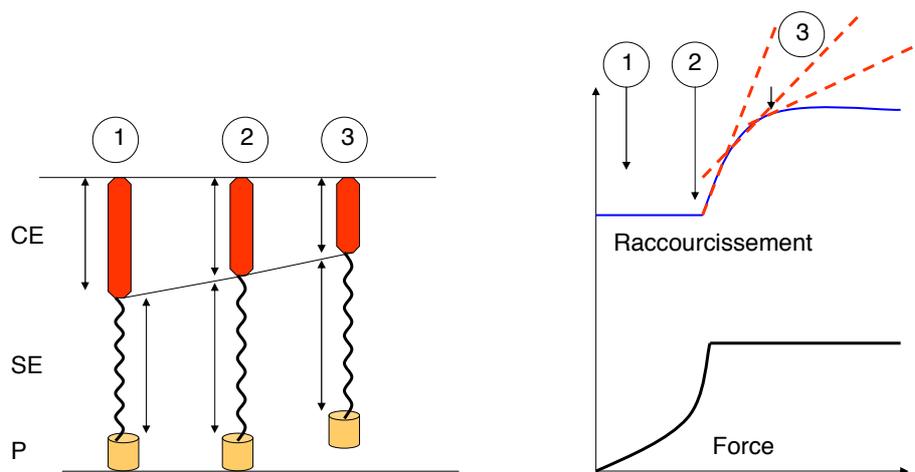


Figure 4  
 Contraction d'un modèle à deux éléments.

**Deux grandes lois sont décrites : la relation Force/Vitesse, ou loi de la post charge, la relation Force Longueur ou loi de la pré charge de Starling.**

## 2. LA POST CHARGE <sup>(5, 6, 8, 9)</sup>

**La relation force/vitesse** : lorsque l'on augmente progressivement la charge à soulever (1), on constate une augmentation du délai séparant le stimulus S et le début du raccourcissement R (2), une diminution de l'amplitude de raccourcissement (3), une diminution de la vitesse de raccourcissement (4), une augmentation du temps de la relaxation (5). (Figure 5).

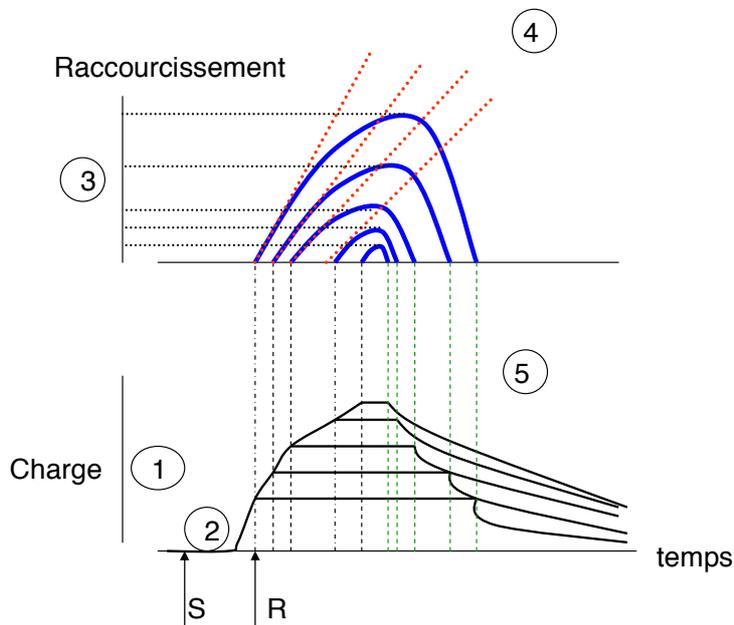


Figure 5

Effet de l'augmentation de la charge sur la fibre  
Augmentation de la charge (1), délai stimulation raccourcissement (2), amplitude du raccourcissement (3),  
vitesse de raccourcissement (4).

**Cette relation peut être énoncée comme la « loi de la post charge » : la vitesse et l'amplitude du raccourcissement de la fibre diminuent avec l'augmentation de la post charge (Figure 6).**

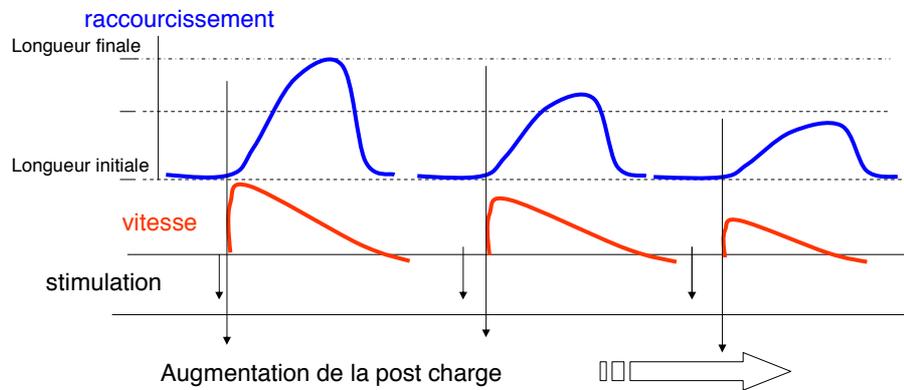


Figure 6

Amplitude du raccourcissement, vitesse de raccourcissement, délai stimulation contraction en fonction de la post charge

Il est possible de déterminer pour une fibre donnée pour chaque niveau de post charge la vitesse instantanée initiale, et de construire une courbe Force Vitesse : la vitesse diminue lorsque la charge augmente.

A partir de cette courbe on peut définir la  $V_{max}$ , vitesse à charge nulle, et  $P_0$  force intrinsèque, force maximum sans raccourcissement (Figure 7) <sup>(6, 8, 10)</sup>.

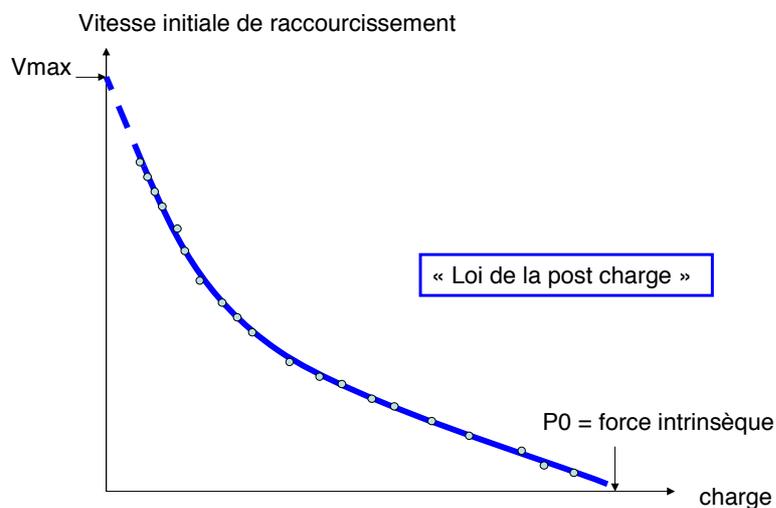


Figure 7 : Courbe force vitesse



Il est utile de regarder l'effort d'un haltérophile : plus la charge est élevée, plus le délai entre le début de la contraction et le début du soulèvement sera long, plus l'amplitude du raccourcissement sera faible, plus la vitesse de soulèvement sera faible. Plus qu'une métaphore, l'haltérophile nous offre une application visuelle de cette loi de la post charge.

### 3. LA PRE CHARGE

#### A. La loi de la pré charge, la loi de Frank-Starling <sup>(1, 2, 5, 8)</sup>

« L'énergie mécanique libérée lors du passage de l'état de repos à l'état contracté dépend de la surface chimiquement active, c'est à dire de la longueur de la fibre musculaire ». En d'autre terme le volume d'éjection systolique dépend de la longueur initiale de la fibre, ou du volume télé-diastolique (VTD) (Figure 8).

Cette loi est souvent représentée par des courbes dites de fonction ventriculaire où la pression télé-diastolique (PTD) remplace le VTD. Notons cependant que la relation PTD/VTD n'est pas linéaire, elle reflète la rigidité de la chambre ventriculaire en diastole, c'est à dire du rapport des variations de volume et des variations de pression ( $\Delta V/\Delta P$ ) (cf chapitre IV)

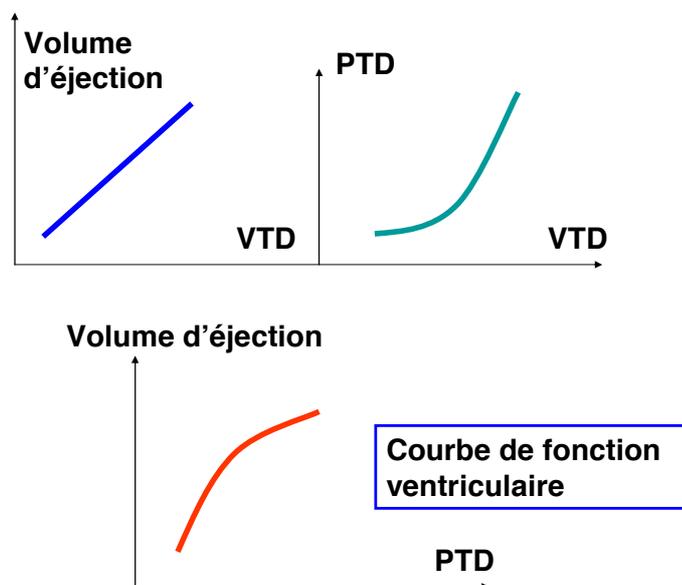


Figure 8 : Courbes de fonction ventriculaire

## B. Bases ultra structurales de la relation de Starling <sup>(1, 2)</sup>

La longueur du sarcomère pour laquelle la force développée est maximum est de  $2.2 \mu\text{m}$ , cette longueur correspond à une interaction optimale entre l'actine et la myosine. En deçà de  $2 \mu\text{m}$ , les filaments fins se chevauchent, au delà de  $3.75 \mu\text{m}$ , ils sont totalement disjoints du filament épais, dans les deux cas la force développée décroît voire s'annule. (Figure 9).

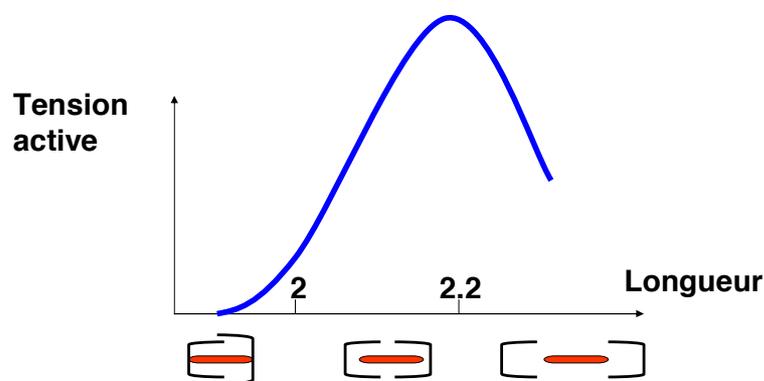


Figure 9 : Relation tension longueur et interaction actine myosine

## C. Mécanismes en jeu dans la loi de Starling <sup>(5)</sup>

L'augmentation du volume d'éjection avec la longueur initiale dépend de deux mécanismes : la force développée augmente et l'amplitude du raccourcissement augmente également, la longueur finale reste la même que sans étirement.

La force se développe donc plus tôt : il y a diminution du temps entre la stimulation et la contraction. De même la vitesse de raccourcissement initiale est plus élevée, mais la pente de décroissance de la vitesse est la même que sans étirement.

Le fait que des modifications de pré charge ne modifient pas la pente de décroissance de la vitesse a une conséquence importante : à tout instant la vitesse de raccourcissement ne dépend que de la longueur de la fibre à cet instant et *non de la longueur initiale* comme le montre la courbe Vitesse / Longueur (Figure 10).

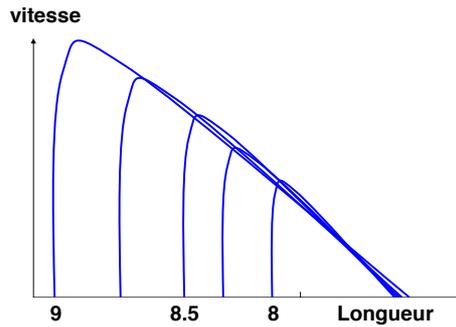


Figure10 : Relation vitesse / longueur selon la longueur initiale

Ainsi donc le muscle qui est étiré se contracte plus tôt que le muscle non étiré, sa vitesse initiale de raccourcissement est plus élevée, mais la décroissance de cette vitesse et la longueur finale est la même que le muscle non étiré.

**L'augmentation de la pré charge agit sur la fibre exactement à l'inverse de l'augmentation de la post charge. (figure 11).**

A ce titre il est intéressant de comparer les effets de la post charge sur le raccourcissement et la vitesse et les effets de la précharge sur ces mêmes grandeurs, c'est à dire de comparer la figure 6 et la figure 11

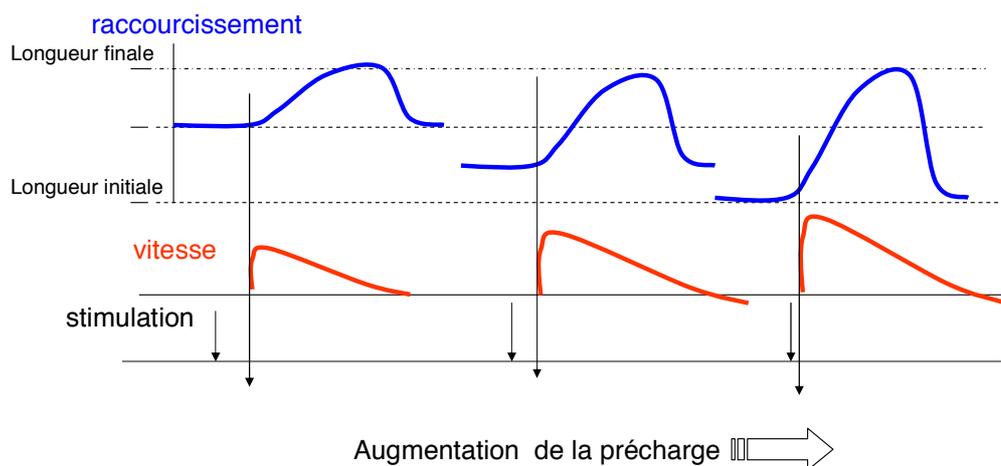


Figure 11 : Amplitude du raccourcissement, vitesse de raccourcissement, délai stimulation contraction en fonction de l'augmentation de la pré charge.

## 4. INTER RELATION PRE CHARGE / POST CHARGE

### A. Influence de la pré charge sur la relation force vitesse <sup>(5,10,11)</sup>

L'augmentation de la longueur initiale de la fibre va modifier la relation force / vitesse, loi que nous avons appelée « loi de la post charge ».

L'augmentation de la longueur initiale va déplacer la courbe force / vitesse vers la droite : La pente de cette relation va diminuer,  $P_0$  (force intrinsèque maximale à déplacement nul) va augmenter, mais sans changer  $V_{Max}$  qui reflète l'inotropie (Figure 12).

**En quelque sorte l'augmentation de la longueur initiale de la fibre va compenser l'augmentation de la post charge.**

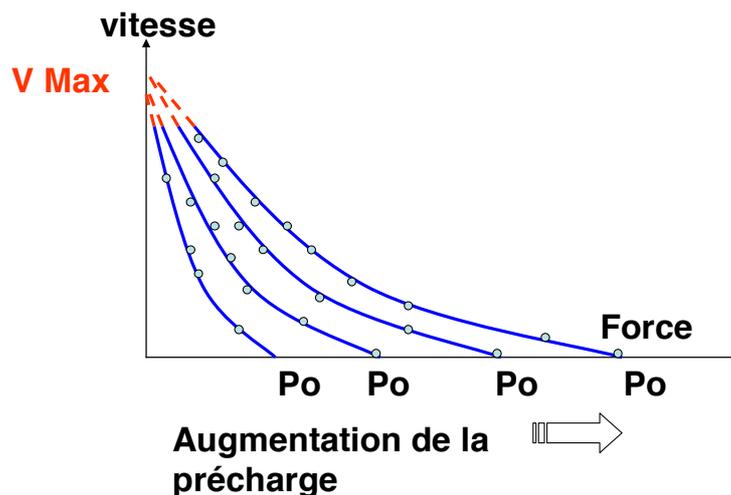


Figure 12 : Effet de l'augmentation de la pré charge sur la relation force vitesse

### B. Au niveau du cœur entier

On voit par là l'inter relation étroite de la pré charge et de la post charge et le caractère artificiel d'une séparation trop nette entre ces deux notions :

D'une part une augmentation de la post charge va induire une augmentation de la précharge un peu plus tard. En effet lorsque la post charge augmente, le raccourcissement diminue et le volume télé-systolique va augmenter, conduisant à la diastole suivante une augmentation de la précharge.

D'autre part la pré charge est une des composantes principales de la post charge : en effet le volume télé-diastolique (ou pré charge) détermine le rayon du ventricule au début de la

systole et donc la contrainte systolique (selon la loi de Laplace) qui est un autre mot pour dire post charge.

Ces mécanismes permettent l'adaptation rapide du volume d'éjection systolique à des modifications du remplissage et des résistances périphériques, comme dans les changements posturaux, à l'effort, etc...et permettant ainsi une adaptation constante du débit cardiaque.

## 5. L'INOTROPIE

L'autre grand mécanisme d'adaptation du volume d'éjection systolique est l'inotropie ou contractilité, concept un peu flou selon DL FRY <sup>(9)</sup>, puisqu'il n'est défini que par les modifications de la relation Force / vitesse.

Lors de la perfusion de noradrenaline, l'augmentation de la contractilité est caractérisée par l'augmentation de la V Max associée avec l'augmentation de P0 (Figure 13). Dès lors une augmentation de la contractilité est assimilée à une augmentation de la V Max.

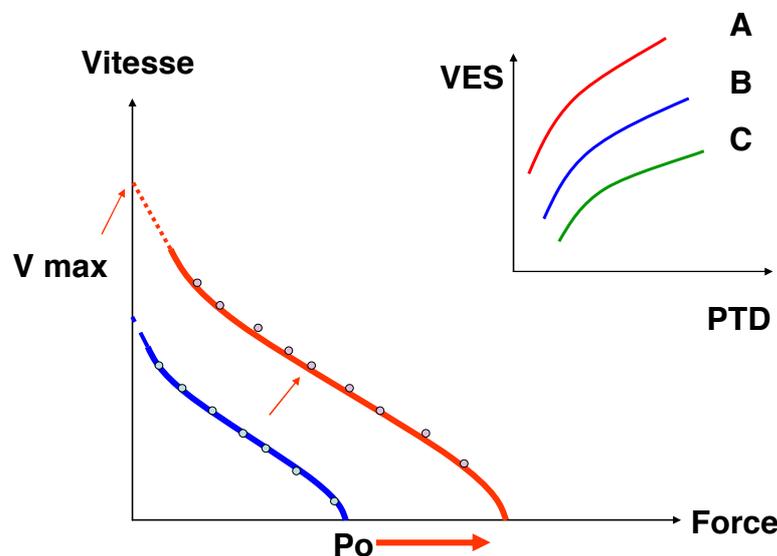


Figure 13 :

En bas : Effet d'une perfusion de nor adrenaline sur la relation force vitesse.

En haut à D : courbes de fonction ventriculaire. B : normal, A : augmentation de la contractilité, C : baisse de la contractilité

L'indépendance de la V Max à l'augmentation de la longueur initiale est cependant contestée par d'autres auteurs <sup>(6)</sup> ce qui remet en question sa valeur pour refléter l'inotropie.

La quête d'un paramètre reflétant l'inotropie indépendamment des conditions de charge n'est donc pas finie.

Une augmentation de la fréquence augmentera la V Max sans augmenter la Po (effet Bowditch).

## 6. LA RELATION TRIDIMENSIONNELLE <sup>(5)</sup>

### A. Description

La relation Force / Vitesse est donc la relation centrale, celle sur laquelle vont agir la longueur initiale et l'inotropie.

Fry et Sonnenblick ont proposé de représenter ces interactions sur un diagramme à trois axes : l'axe des longueurs sur lequel vont intervenir les variations de la précharge, l'axe des vitesses (l'axe de l'inotropie), l'axe des forces (l'axe de la post charge) (Figure 14).

La contraction cardiaque va pouvoir être décrite à *chaque instant* en fonction des interactions. La révolution cardiaque sera décrite comme une surface, on pourra calculer le travail cardiaque et visualiser les modifications des conditions de fonctionnement.

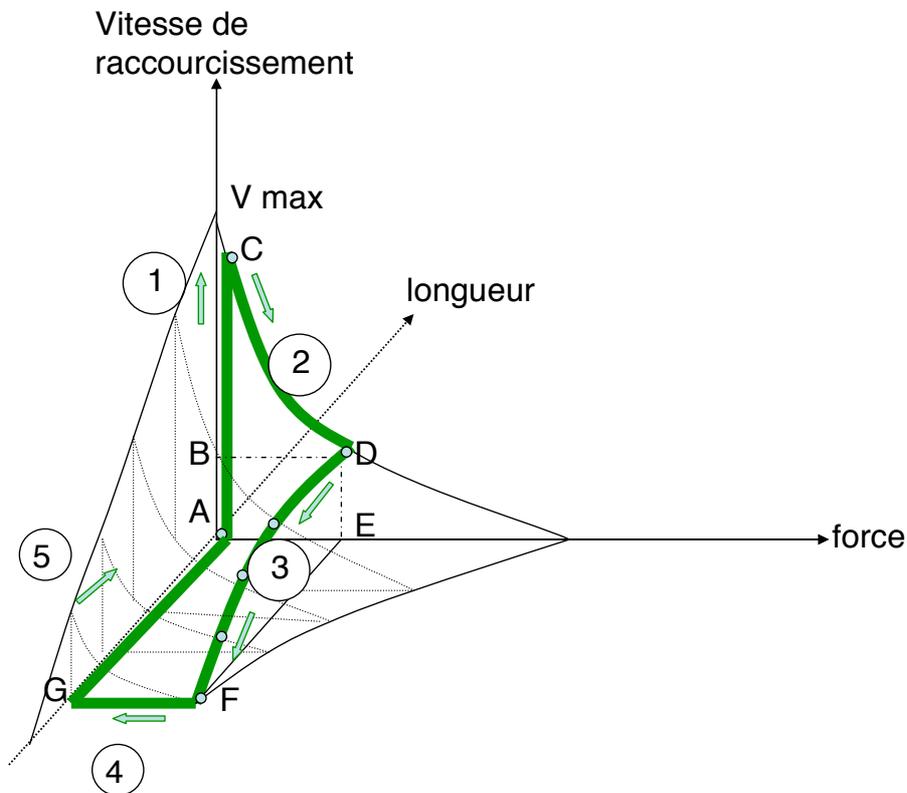


Figure14

Le muscle est activé au point A se contracte à sa vitesse initiale en C (phase 1), puis la vitesse diminue selon la relation force/vitesse (phase 2) pendant la phase isométrique.

En D la force devient égale à la post charge, et se produit l'éjection (phase 3), avec un raccourcissement de la fibre, la force restant constante. La vitesse continue de décroître (en passant par une succession de relations force / vitesse qui varient en fonction de la longueur) pour finir par devenir nulle en F, c'est la longueur (ou le volume) télésystolique.

De F à G se produit la relaxation isovolumétrique (phase 4), puis de G à A le remplissage diastolique (phase 5).

L'ensemble de la révolution cardiaque est décrite ainsi que les relations force / vitesse (sur le plan frontal), force / longueur (sur le plan horizontal) et vitesse / longueur (sur le plan sagittal). De même sont rapportées l'influence de la longueur sur la relation force / vitesse, ce que nous avons appelé les inter relations post charge / pré charge (succession de courbes en lignes pointillées).

Le rectangle ABDE est appelé la puissance calculée, le rectangle AEEG le travail cardiaque pour une charge donnée.

## B. Effet d'une augmentation de la pré charge

L'augmentation de la pré charge va modifier la courbe tri dimensionnelle :

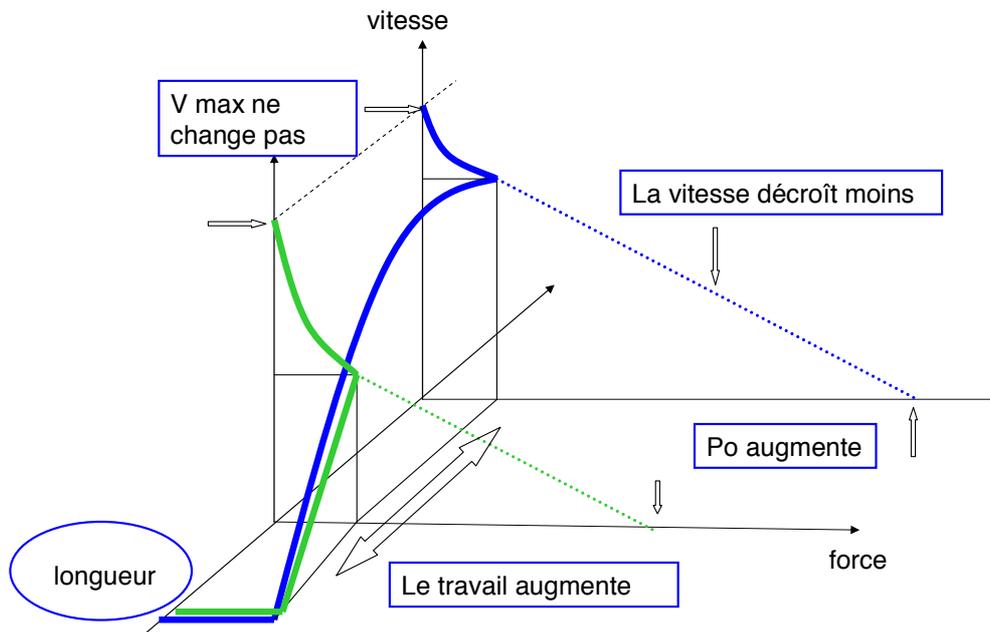


Figure 15

Effet d'une augmentation de la longueur initiale sur la courbe tri-dimensionnelle.

La Vmax n'est pas modifiée car il n'y a pas d'augmentation de l'inotropie, mais la vitesse décroît moins vite du fait de l'influence de la longueur initiale sur la relation force / vitesse, avec comme conséquence une augmentation de P0 (force intrinsèque à vitesse nulle). La longueur finale est la même que celle du muscle non étiré, et le travail cardiaque (Force x longueur) est bien sûr augmenté.

### C. Effet d'une augmentation de l'inotropie

La modification va cette fois ci se porter sur l'axe des vitesses, avec une augmentation de la  $V_{max}$ , une augmentation de la  $P_0$  et un vitesse qui décroît moins vite, une longueur finale plus courte que sans l'action inotrope, conduisant à une augmentation du travail cardiaque (double flèche dans le plan horizontal), et de la puissance calculée (double flèche dans le plan vertical) (Figure 16)

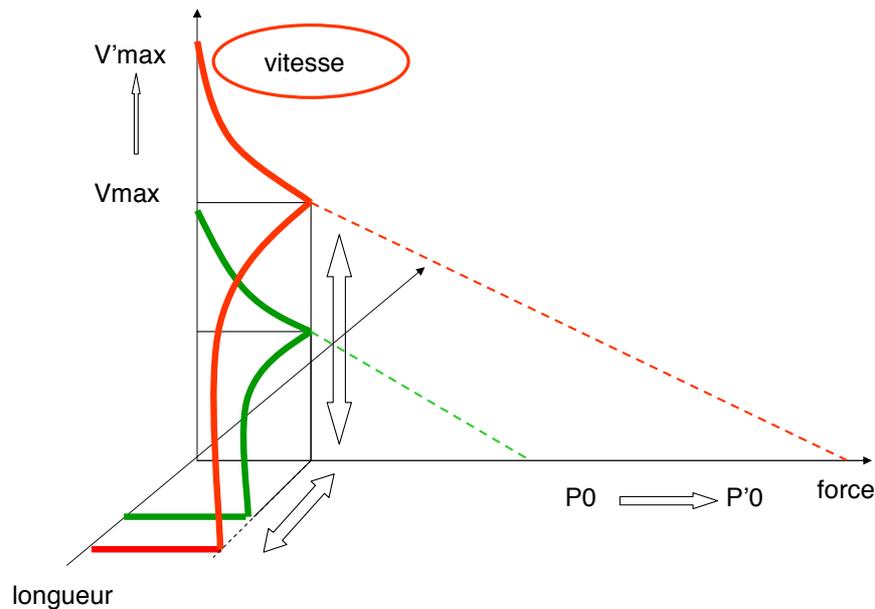


Figure 16

Effet d'une augmentation de l'inotropie.

De la même façon il sera possible de représenter une augmentation de la post charge en modifiant la position du point à partir duquel la force soulève la charge (point D de la figure 14).

La représentation tri dimensionnelle rend compte des interactions entre les différents paramètres et leur évolution lors des modifications des conditions de charge ou de contractilité.

## 7. LIMITES DE LA REPRESENTATION

Ce modèle a cependant d'importantes limites qui réduisent son utilisation dans la pratique clinique :

1) Ces relations ont été acquises à partir d'études sur des fibres isolées animales puis confirmées sur des cœurs entiers, mais dans des conditions expérimentales bien définies de température, de perfusion, de pH etc. On peut se demander d'ailleurs si les conditions d'observation et d'expérimentation n'ont pas modifié le comportement de la fibre <sup>(10)</sup>.

2) Les paramètres étudiés ne sont pas obtenus facilement en pratique clinique : la force ou la pression nécessite un recueil invasif, au mieux par des micro-manomètres. La longueur ou le volume demandait des mesures invasives, elle est maintenant mesurée par l'échographie de façon fiable.

C'est surtout la vitesse qui demande des calculs complexes, différents selon le modèle choisi, posant de nombreux préalables comme d'admettre que la constante de rigidité ne varie pas avec la pathologie, que la contraction est homogène, que les extrapolations des courbes sont linéaires ou exponentielles ou hyperboliques.

3) D'autre part elle ne prend pas en compte d'autres interactions comme la synchronisation : la contraction du cœur entier se fait de manière séquentielle, les fibres qui se contractent en dernier sont étirées par celles qui se sont contractées en premier, les conditions de la contraction sont donc variables selon le cycle de la systole. En outre la synergie de contraction des parois opposées va augmenter l'énergie potentielle de la colonne sanguine, cette synergie n'est pas non plus prise en compte.

4) La relation force / vitesse / longueur n'étudie que le raccourcissement, alors qu'il existe d'autres mouvements comme la torsion qui participent à la contraction et à l'éjection.

Il est donc apparu que, bien que complexe, cette relation ne décrivait pas l'ensemble des mécanismes en jeu dans la révolution cardiaque, que l'obtention des paramètres est difficile et que son application clinique restait limitée.

Cependant cette relation est historique. Elle a donné les bases de la physiologie cardiaque :

**La vitesse de contraction et le raccourcissement diminuent lorsque la charge augmente.**

**Lorsque la longueur initiale augmente, la force augmente.**

# CHAPITRE II : LA REVOLUTION CARDIAQUE

## 1. LES COURBES DE PRESSION <sup>(1,2,3)</sup>

Il existe 3 courbes de pression : auriculaire (o), ventriculaire (v), artérielle (a) (Figure 1). Les courbes de pressions droites et gauches ont les mêmes formes, seules diffèrent les amplitudes. L'oreillette est une cavité à basse pression, le système artériel est un système clos à haute pression. Le ventricule transporte un volume sanguin de la cavité à basse pression vers le système à haute pression, où il le délivre, puis le niveau de pression ventriculaire revient vers le niveau de la cavité à basse pression. A nouveau il se remplit d'un certain volume, puis à nouveau le porte à un niveau à haute pression, etc...

Ce cycle est appelé la révolution cardiaque, qui comprend deux parties, la systole et la diastole.

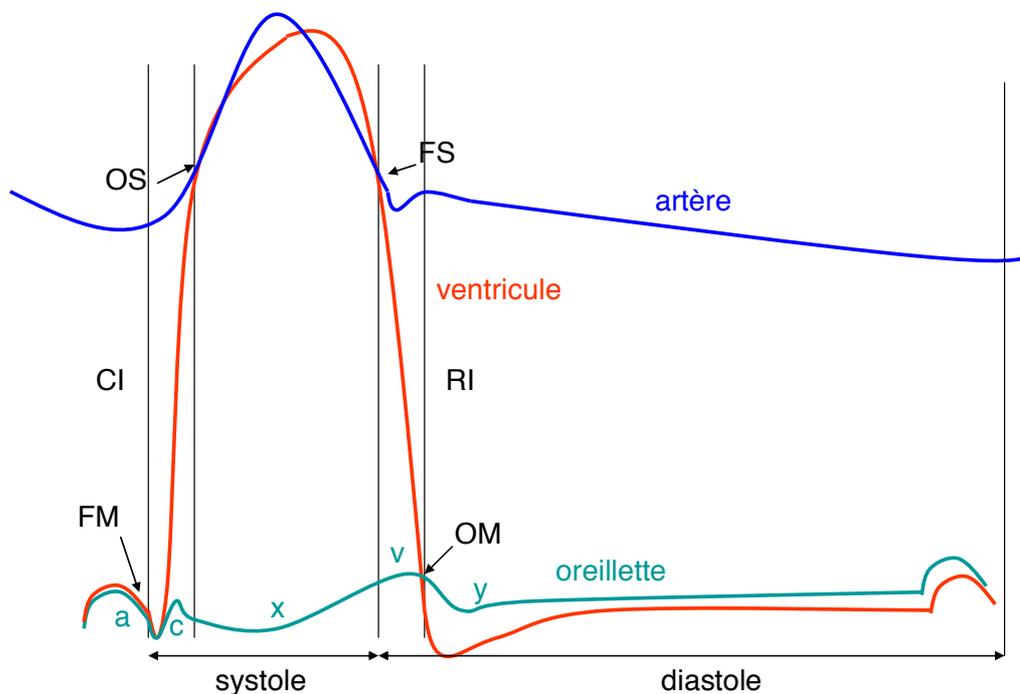


Figure 1 : les courbes de pression

## A. La Systole ventriculaire

La systole ventriculaire peut avoir plusieurs définitions : l'acceptation première et qui reste la plus communément admise, est clinique : c'est la phase de la révolution cardiaque qui débute au premier bruit, se finit au second bruit et qui comprend la contraction ventriculaire puis l'éjection.

**a) La contraction isovolumétrique :** elle commence avec la fermeture mitrale (FM). La fermeture mitrale est en grande partie un phénomène actif lié à la contraction des piliers musculaires.

Puis la contraction se poursuit à volume ventriculaire constant puisque la valve mitrale est fermée et la valve aortique n'est pas encore ouverte, c'est la contraction iso-volumétrique (CI), phase pendant laquelle la montée de pression est très rapide.

La vitesse d'augmentation de la pression par rapport au temps ou  $dP/dt$  peut être mesurée. Elle passe par un maximum ( $dP/dt \text{ max}$ ) et un minimum ( $dP/dt \text{ min}$  ou  $-dP/dt$ ) contemporains de la phase de contraction et de relaxation isovolumétrique. (Figure 2)

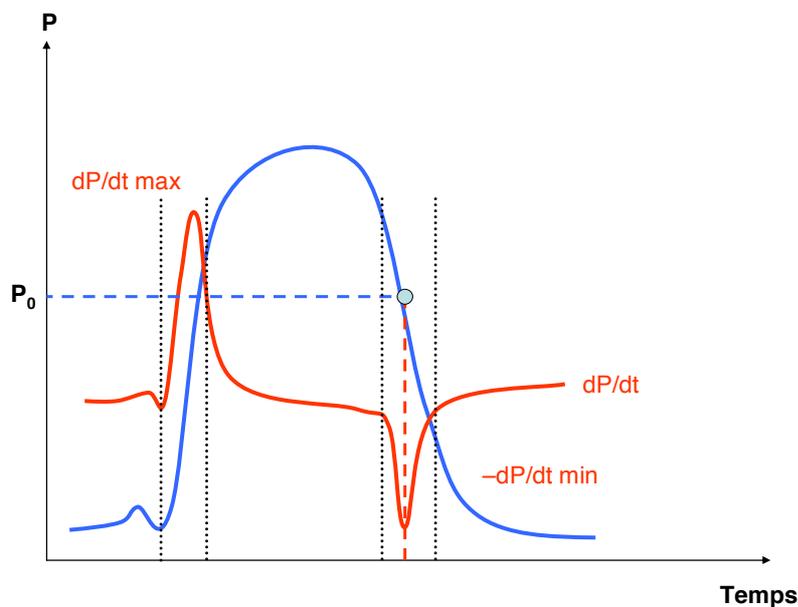


Figure 2

Courbe de pression en bleu, et  $dP/dt$  en rouge

**b) L'éjection :** Lorsque la pression ventriculaire arrive au niveau de la pression artérielle, l'ouverture des sigmoïdes se produit (OS), ce phénomène est passif, il ne dépend que de la différence des pressions. Avec l'ouverture de sigmoïdes débute l'éjection ventriculaire, d'abord rapide, jusqu'au pic de pression, puis lent. Au pic de pression la contraction musculaire s'arrête, commence la relaxation. La relaxation est un phénomène diastolique biochimique qui correspond à la rupture des liaisons actine /myosine. La relaxation survient alors que la systole mécanique n'est pas terminée. L'éjection cependant se poursuit pendant cette phase de relaxation du fait de l'inertie acquise par la colonne sanguine.

### c) La relaxation isovolumétrique <sup>(12, 13)</sup>

Puis la courbe de pression ventriculaire chute brutalement. Lorsqu'elle croise la courbe artérielle, se produit la fermeture des sigmoïdes (FS). A partir de ce point débute la phase de relaxation isovolumétrique (RI) qui va jusqu'à l'ouverture de la mitrale (OM), phase pendant laquelle la chute de la pression ventriculaire se fait à volume constant puisque les deux valves sont fermées.

La vitesse de la relaxation va dépendre en partie de la systole : plus le pic systolique est élevé et tardif, plus la relaxation est lente.

La relaxation va également dépendre de la masse myocardique c'est à dire du nombre de liaisons actine/myosine, et de la synchronisation de l'inactivation de ces liaisons.

Après la fermeture des sigmoïdes survient la  $dP/dt$  min, pour une valeur de pression appelée  $P_0$ . La  $dP/dt$  min est dépendante de la pression téléstolique, des conditions de charge. Elle n'est donc pas un indice spécifique de la relaxation.

Cependant, à partir de  $P_0$  la décroissance de la pression obéit à une fonction exponentielle de formule :  $P(t) = P_0 e^{-t/T}$

Où  $P$  est la pression,  $P_0$  la pression au temps où survient  $dP/dt$  min,  $t$  le temps, et  $T$  la **constante Tau (ou  $\tau$ )**. Cette constante est la pente de la relation  $P$  (en coordonnées logarithmiques) en fonction du temps (Figure 3) <sup>(16)</sup>

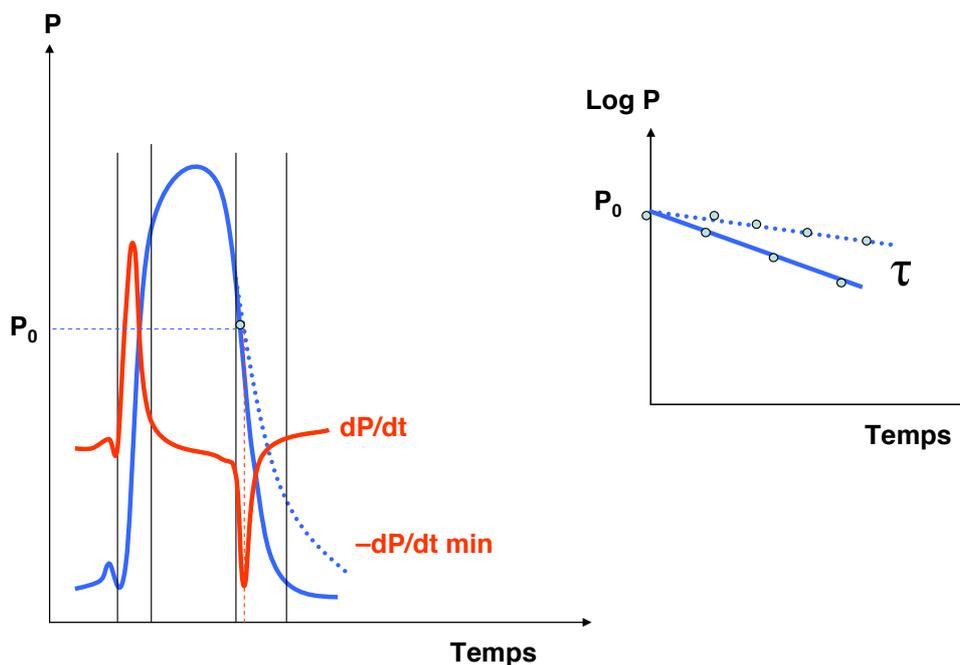


Figure 3

A droite : courbe de pression ventriculaire (en bleu) et dérivée  $dP/dt$  (en rouge). En pointillé bleu : courbe de pression en cas de relaxation retardée. A gauche : Log de  $P$  en fonction du temps : Constante  $\tau$ .  
En pointillé : constante  $\tau$  en cas de relaxation retardée.

Cette constante va être caractéristique de la vitesse de décroissance de la pression pendant la phase de relaxation, et donc caractéristique de cette relaxation.

Il existe des controverses sur la façon de calculer la constante  $\tau$  et sur sa dépendance des conditions de charge. Cette constante reste cependant utilisable en clinique et dans les études expérimentales pour décrire la relaxation.

## B. La diastole

La diastole est un phénomène complexe, succession et chevauchement de processus actifs et passifs, impliquant de nombreuses propriétés physiques cardiaques, mais aussi les conditions de charge et d'inotropie, et les facteurs extra cardiaques. Schématiquement on séparera le remplissage rapide, le remplissage passif, et la systole auriculaire.

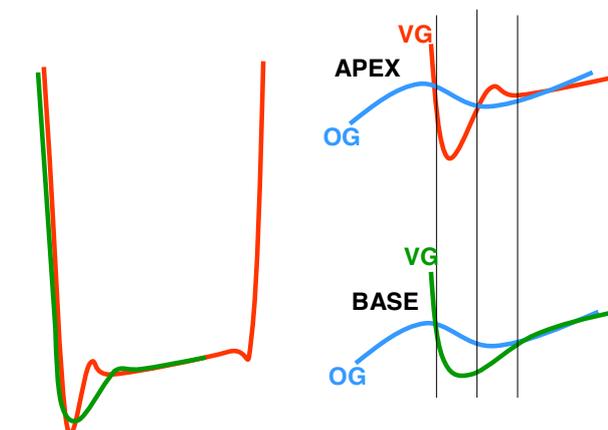
### a) Le remplissage rapide <sup>(12, 14, 15, 16, 17, 18)</sup>

Dès l'ouverture de la mitrale va se produire le remplissage rapide qui dépend directement de la différence de pression entre l'OG et le VG.

♦ **Le niveau de pression dans l'OG**, et/ou sa moindre baisse augmente le remplissage ventriculaire. Ainsi la **compliance** de l'OG ( $dV/dP$ ) qui permet d'amples variations de volume pour de faibles variations de pression, tend à maintenir le gradient de pression moteur (« driving pressure »).

♦ **Le niveau de pression dans le VG**, et son évolution est également un élément important.

**Il existe des forces qui favorisent le remplissage** : la pointe (courbe rouge) se remplit plus précocement que la base (courbe verte), son niveau de pression augmente plus rapidement, le diastasis est atteint plus vite. (Figure 4)



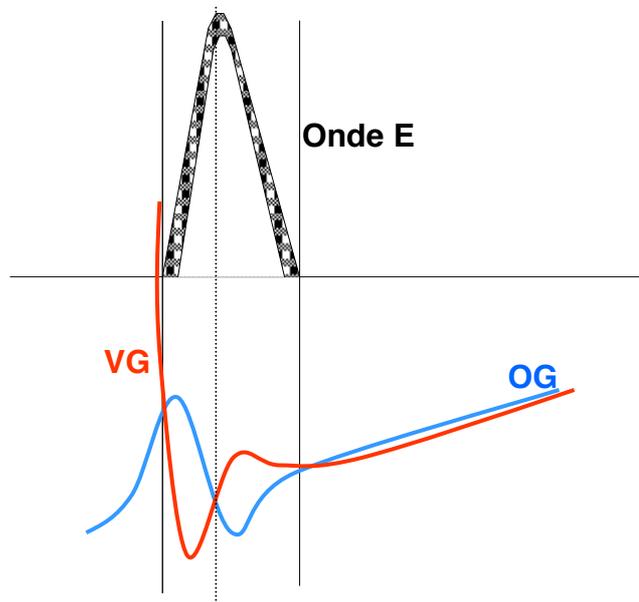
A l'origine de ce gradient de pression intra VG existe un **phénomène d'aspiration** (« suction ») dû à des forces de rappel (« elastic recoil »): lorsque le volume télésystolique est en dessous d'un certain niveau (le volume d'équilibre  $V_0$ ), ces forces de rappel favorisent la re expansion du volume protodiastolique, créant un mouvement d'aspiration.

Le volume d'équilibre  $V_0$  est défini comme le volume où la pression trans murale est nulle. En dessous de ce volume, la pression intra cavitaire sera négative créant ce phénomène d'aspiration. Pour certains le phénomène d'aspiration peut toutefois être mis en jeu sans que le  $V_0$  ne soit atteint.

**Il existe des forces qui s'opposent au remplissage** : C'est le cas des **forces viscoélastiques** <sup>(14,15)</sup>, forces de résistances dépendantes *de la vitesse d'augmentation du volume*, significatives pour des volumes importants.

C'est également le cas lors d'une **relaxation incomplète** qui favorise l'augmentation rapide de la pression VG et donc diminue le gradient moteur. L'influence de ce phénomène sur la courbe PV paraît peu importante car les effets d'une relaxation incomplète disparaissent en télédiastole même en cas d'ischémie <sup>(19)</sup>. Toutefois une anomalie de la relaxation retentit sur le volume OG.

L'onde E mitrale au doppler explore la différence de pression OG/VG instantanée. (Figure 5)



### b) Le diastasis et le remplissage passif

Ensuite la courbe de pression ventriculaire rejoint progressivement la courbe auriculaire, c'est le diastasis.

Toutes les liaisons actine myosine sont rompues, il reste à la fibre myocardique un potentiel d'élongation lié à ses propriétés élastiques, notamment dues à des protéines de structure comme la titin. C'est le remplissage passif.

L'augmentation de la pression pendant cette phase dépend de la rigidité de la chambre, elle-même dépendante de la géométrie du ventricule gauche, et des propriétés intrinsèques du myocarde appelées rigidité myocardique (cf chapitre III).

c) **La systole auriculaire** <sup>(16, 20, 21)</sup> : en fin de diastole survient la contraction auriculaire, précédée de l'onde P de l'ECG, qui élève la pression de l'oreillette et du ventricule et parachève le remplissage. La mitrale se ferme ensuite, du fait de la contraction ventriculaire,

elle même due au passage de l'influx auriculaire au ventricule, par le nœud auriculo-ventriculaire.

L'amplitude de la systole auriculaire dépend de la contractilité auriculaire, du volume auriculaire, témoin de la « pré charge auriculaire », et de la pression ventriculaire.

La durée de la systole auriculaire dépend de la pression télédiastolique du VG.

La systole auriculaire se traduit par l'onde A sur la courbe de pression. L'onde A doppler est le témoin de la différence de pression entre l'oreillette et le ventricule.

Au niveau ventriculaire, l'onde A apparaît d'abord à la base, puis à la pointe, progresse à une vitesse de l'ordre de 2 m/s.

Cette progression de la base vers la pointe est à l'opposé de la séquence du gradient de pression intra VG en début de diastole, où la pointe atteint son maximum de pression avant la base.

Cette séquence pendant la systole auriculaire est en faveur du caractère passif du remplissage ventriculaire en fin de diastole.

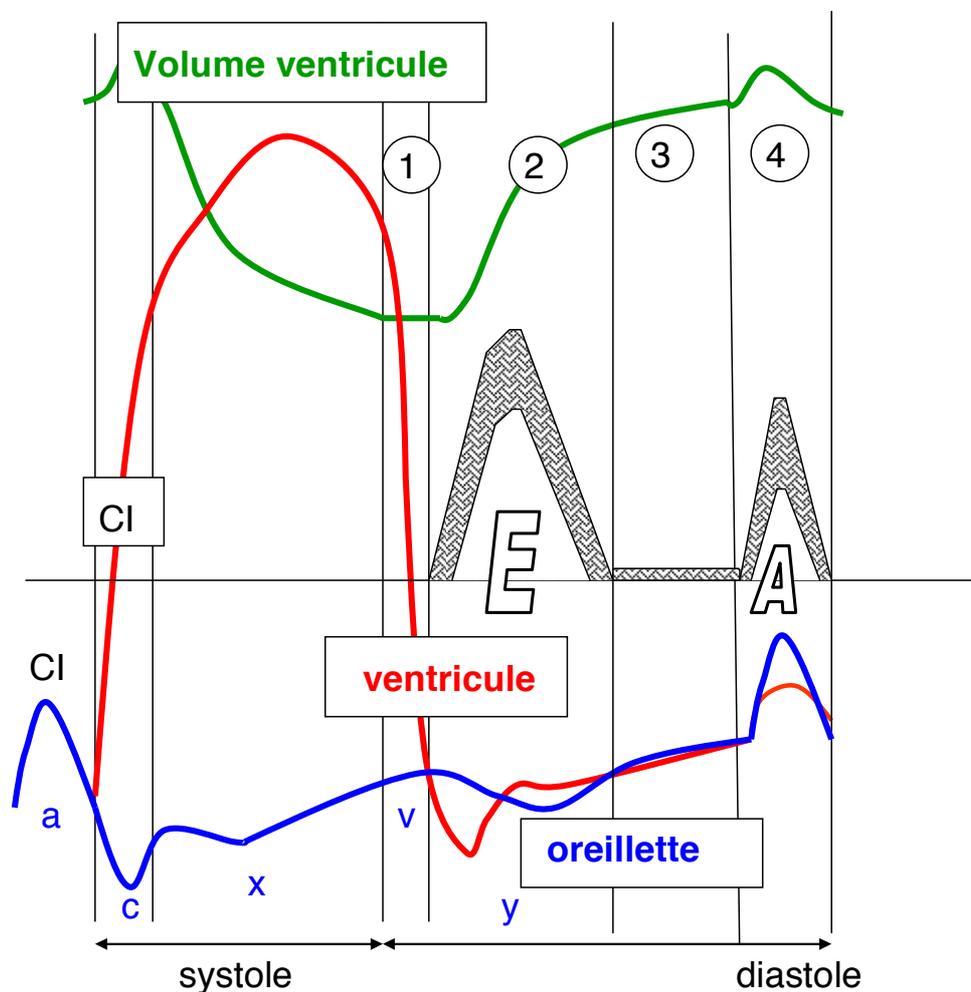


Figure 6

1 : relaxation isovolumétrique, 2 : remplissage rapide, 3 : diastasis et remplissage passif, 4 : systole auriculaire

## C. La courbe de pression auriculaire et veineuse pulmonaire <sup>(2, 3, 20)</sup>

La courbe de pression recueillie dans l'oreillette présente plusieurs accidents :

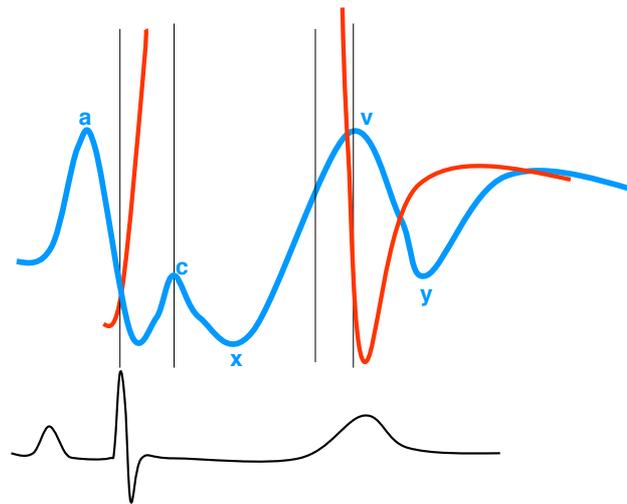
L'onde « a » correspond à la systole auriculaire.

L'onde « c » est de brève durée et de faible amplitude, elle est due à la contraction isovolumentrique qui fait bomber le plancher du ventricule dans l'oreillette.

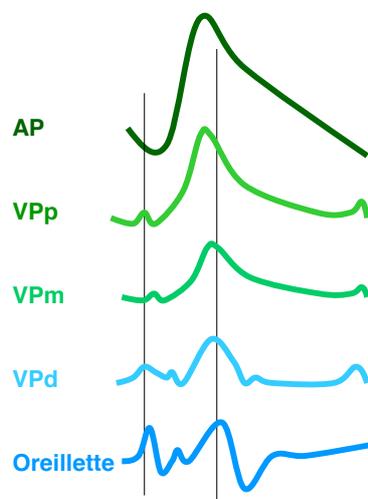
Le creux « x » est lié au raccourcissement longitudinal lors de la contraction qui abaisse le plancher ventriculaire.

L'onde « v » est en rapport avec le retour veineux qui atteint là son maximum, et s'accompagne d'une dilatation de l'oreillette.

Le creux « y » : la pression auriculaire après l'ouverture de la valve auriculo ventriculaire décroît, puis la courbe de pression suit l'évolution de la courbe de pression diastolique du ventricule, jusqu'à la nouvelle onde « a ». (Figure 7)



La pression veineuse pulmonaire est phasique, l'amplitude des accidents et la forme générale de la courbe dépend du lieu de recueil : lorsque le cathéter est proche du lit capillaire la courbe de pression est similaire à celle de l'AP avec un délai et un amortissement. Plus le cathéter se rapproche de l'oreillette et plus la courbe de pression ressemble à la courbe auriculaire. (Figure 8).



Le flux doppler des veines pulmonaires est l'expression de la différence de pression entre la veine pulmonaire distale et l'oreillette.

Il comprend une ou deux composantes systoliques positives S1 et S2, une composante diastolique positive D et une onde A « reverse », négative. (Figure 9)

Les composantes systoliques et diastoliques sont positives car la pression de la veine pulmonaire est supérieure à celle de l'oreillette. Toute augmentation de pression dans l'oreillette diminuera l'amplitude de l'onde S.

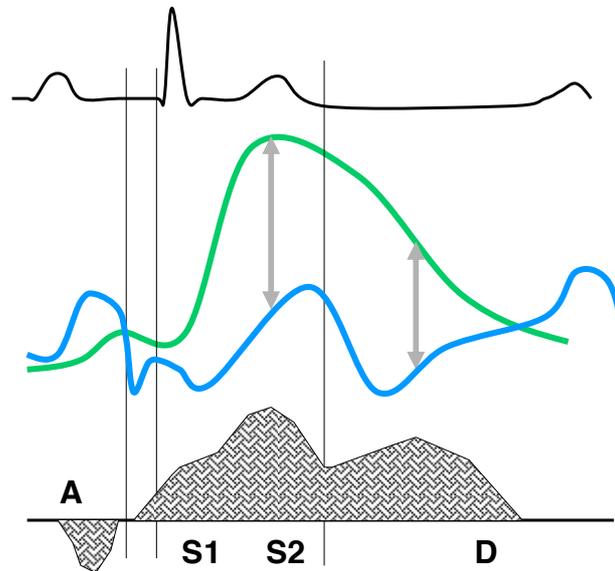


Figure 9

OD	a	6
	v	5
	moyenne	3
VD	pic	25
	télédiastole	4
AP	pic	25
	diastole	9
	moyenne	15
Capillaire moyen		8
OG	a	10
	v	12
	moyenne	8
VG	pic	130
	télédiastole	8
Ao	pic	130
	diastole	70
	moyenne	85

**Tableau 1**  
**Valeurs normales**  
**des pressions**  
**en mm de Hg**

## 2. LES BRUITS DU COEUR

Le premier bruit B1, est un bruit de basse fréquence, de durée 0.10 à 0.12 s, qui correspond à la fermeture des valves auriculo ventriculaires, et surtout à la contraction du ventricule.

Le second bruit B2, est un bruit bref (0.03s), de fréquence élevée, et qui correspond à la fermeture des sigmoïdes aortiques A2 puis pulmonaires P2. Les deux composantes du second bruit sont en règle proches et le B2 apparaît unique.

Dans certaines circonstances le second bruit est dédoublé : Lors de l'inspiration le retour veineux augmente ce qui prolonge le temps d'éjection ventriculaire droit, la composante P2 est nettement distincte de A2, le dédoublé du second bruit devient audible.

De même lors du bloc de branche droit, le retard d'activation du ventricule droit entraîne un retard de P2 (A2 puis P2).

En cas de bloc de branche gauche très large la composante A2 dépasse P2. Le dédoublé de B2 est alors dit paradoxal (P2 puis A2).

Le troisième bruit B3 est un bruit de basse fréquence, de faible intensité, entendu à la pointe en décubitus latéral gauche, il peut être physiologique chez l'enfant et l'adulte jeune. Chez l'adulte il est plus souvent en rapport avec de l'insuffisance cardiaque. Il correspond à la distension du ventricule lors du remplissage diastolique et traduit des pressions de remplissage élevées.

Le quatrième bruit B4 est de basse fréquence, parfois intense, entendu à la pointe, juste avant le B1. Il est en rapport avec la systole auriculaire, et traduit souvent une augmentation de la contribution auriculaire au remplissage diastolique du fait d'un trouble de la relaxation.

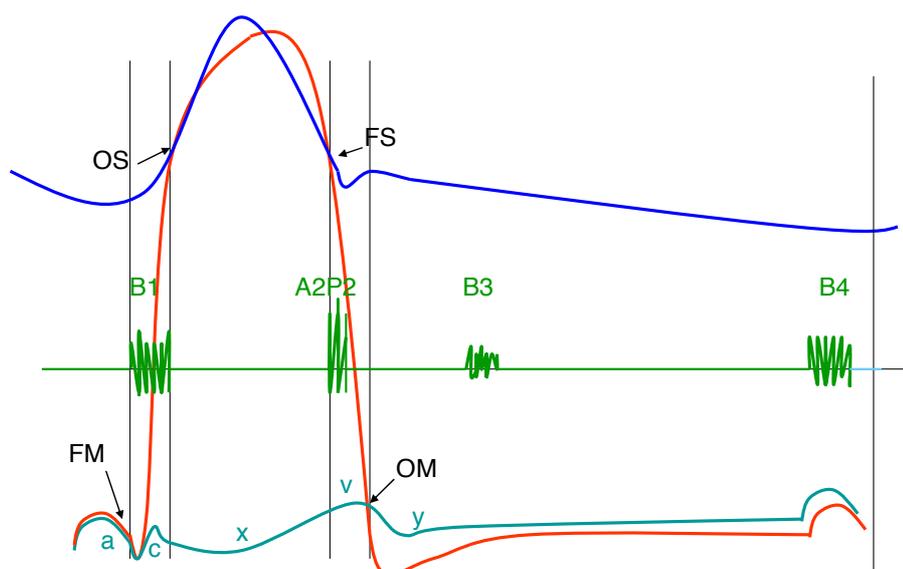


Figure 10

### 3. LES INTERVALLES DE TEMPS

La systole comme la diastole sont composées de phases différentes dont les durées sont variables en fonction de la fréquence cardiaque, des conditions de charge, de l'action de facteurs extrinsèques.

#### A. Les intervalles de temps systoliques.

##### a) Etude de la fibre myocardique isolée <sup>(22)</sup>

La contraction de la fibre myocardique isolée a une séquence temporelle : après le délai électro mécanique, temps entre le stimulus électrique et le début de la contraction (DEM), survient la contraction isométrique, la somme de ces deux intervalles est le temps de pré contraction (TPC). Puis survient la contraction isotonique, dont la durée est le temps de contraction isotonique (TCI).

La somme du temps de pré contraction et du temps de contraction isotonique est la durée de la systole électro mécanique (SEM) (figure 11).

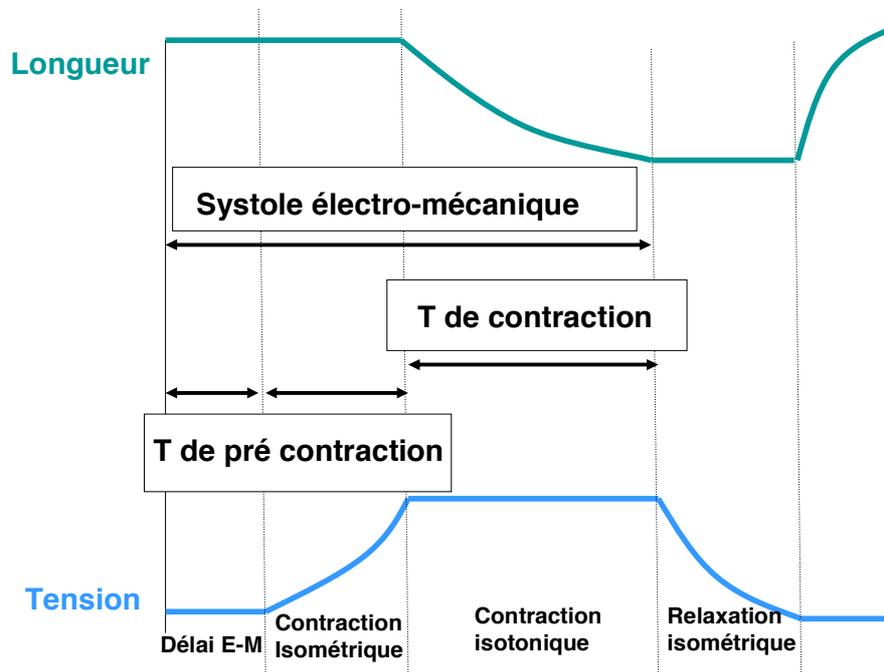


Figure 11

Lorsque la pré charge augmente, le temps de pré contraction diminue et le temps de contraction s'allonge. Le rapport TPC/TCI diminue

Notons que, puisque la vitesse initiale de contraction de la fibre est plus élevée lors de l'augmentation de la précharge (cf chapitre I) et que le temps de contraction est prolongé, le

résultat final est bien une diminution de la longueur finale et donc une augmentation de l'amplitude du raccourcissement, en accord avec la loi de Starling.

Lorsque la post charge augmente, le temps de pré contraction s'allonge, et le temps de contraction diminue, le rapport TPC/TCI augmente.

Ceci est aussi en accord avec la « loi de la post charge » : puisque le temps de contraction diminue, et que la vitesse initiale diminue lorsque la post charge augmente (du fait de la relation force vitesse cf chapitre D) la longueur finale de la fibre est plus grande, et donc l'amplitude du raccourcissement plus faible.

Enfin si l'on augmente l'inotropie par de l'isoproterenol, le temps de pré contraction diminue, et le temps de contraction diminue, ainsi que la durée de la systole électro mécanique.

### b) Applications cliniques <sup>(23, 24, 25)</sup>

Les intervalles de temps systoliques sont mesurés par phonocardiographie ou par échocardiographie.

On définit le temps de pré éjection (TPE) comme l'intervalle entre l'onde R de l'ECG et le click d'ouverture des sigmoïdes aortiques. Le TPE correspond à la somme du délai électro mécanique et de la contraction iso volumétrique. Sa valeur normale est de  $106 \pm 7$  mS, sa dépendance envers la fréquence cardiaque est débattue.

Le temps d'éjection est l'intervalle entre l'ouverture et la fermeture des sigmoïdes aortiques. Sa valeur est de  $292 \pm 18$  mS, elle est inversement corrélée à la fréquence cardiaque.

La somme du temps d'éjection et du temps de pré éjection est la systole électro mécanique. (Figure 12).

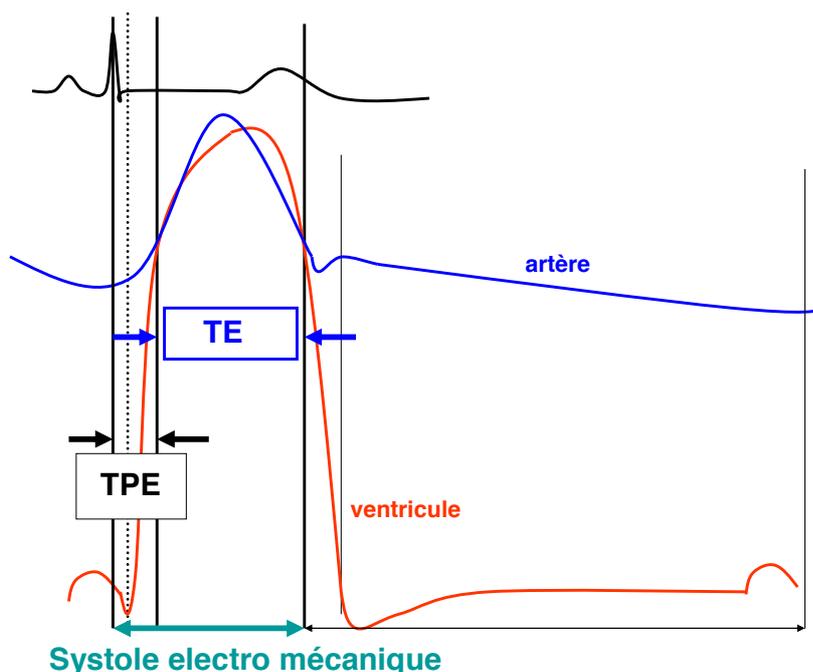


Figure 12

En cas de dysfonction ventriculaire gauche, le TPE augmente, le TE diminue, le rapport TPE/TE augmente, et la durée de la systole électro mécanique est peu modifiée (Figure 13). L'augmentation du TPE est attribuable, pour la plus grande part, à l'augmentation de la durée de la contraction iso volumétrique (mesurée par la  $dP/dt$ ). Un bloc de branche large peut, en plus, augmenter le délai électro mécanique.

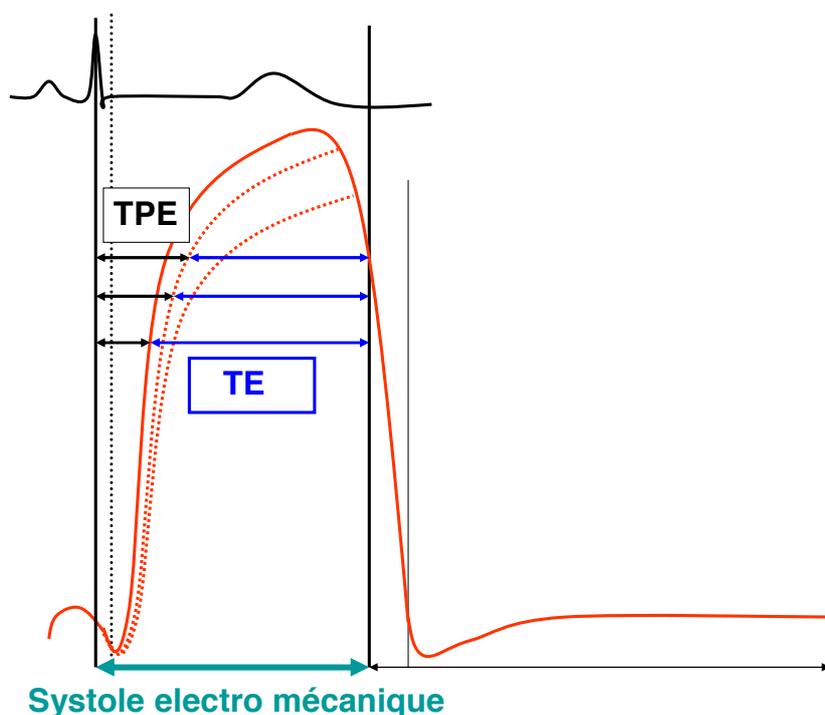


Figure 13

Le raccourcissement du temps d'éjection est plus difficile à expliquer : La diminution de l'inotropie diminue la vitesse de raccourcissement, ce qui devrait théoriquement augmenter le temps d'éjection. Cependant l'amplitude du raccourcissement est également diminuée. Comme ce phénomène est prédominant, le temps d'éjection devient plus court.

Le rapport  $TPE / TE$  est un indice fiable de la fonction VG. La valeur normale chez l'adulte est de  $0.37 \pm 0.03$

Les intervalles de temps systoliques ont une valeur pronostique démontrée dans les myocardopathies, la cardiopathie hypertensive, et la maladie coronaire.

Les intervalles de temps systoliques peuvent être utilisés dans les études d'agents pharmacologiques

Ils peuvent également être une aide pour l'optimisation de thérapeutiques de resynchronisation.

## B. En diastole

### a) Durée de la diastole <sup>(25,26)</sup>

Le temps diastolique est plus long que le temps systolique pour les fréquences basses. Si l'on applique les équations de régression publiées par Weissler, l'égalité du temps systolique et du temps diastoliques apparaît pour des fréquences de l'ordre de 80 bpm.

Lors de la tachycardie, la diminution du temps diastolique est plus importante que celle du temps systolique : ainsi pour une FC de 60 bpm, le temps diastolique représente 58% du cycle, pour une FC de 80 bpm 50% du cycle et pour une FC de 100 bpm 44% du cycle. A partir de 160 bpm, c'est la systole qui se raccourcit le plus (Figure 14).

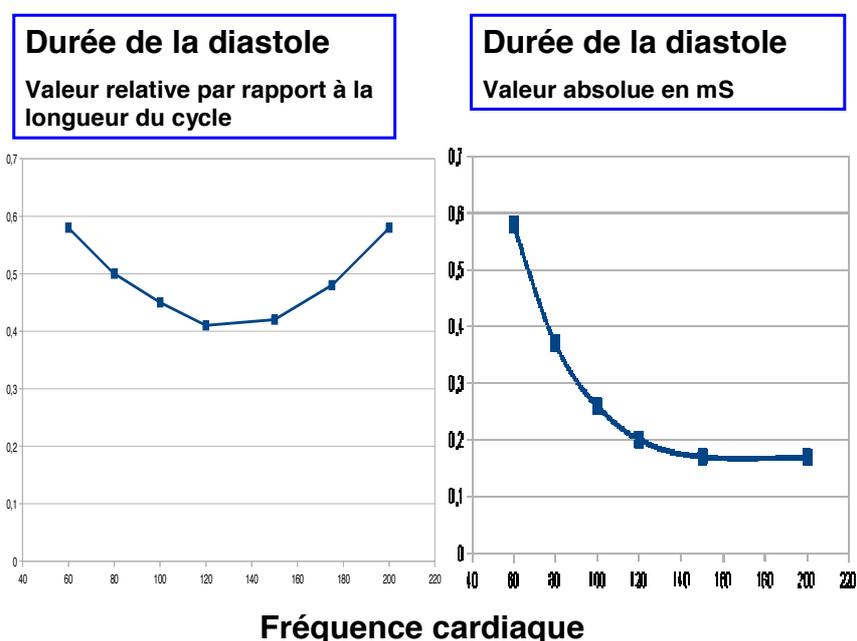


Figure 14

Cependant ce raccourcissement du temps diastolique ne compromet pas le remplissage ventriculaire : D'une part, pour des fréquences basses il existe un temps dans la diastole sans remplissage, *le diastasis*, identifiable en écho entre la fin de l'onde E et le début de l'onde A. Lors de l'accélération de la fréquence cardiaque, le diastasis peut être diminué puis annulé sans altération du remplissage.

D'autre part, le gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule est directement relié au temps de remplissage : plus le temps de remplissage est court, plus le gradient moteur entre l'oreillette et le ventricule est élevé, permettant une augmentation du flux diastolique. Cette relation est retrouvée dans toutes les espèces <sup>(26)</sup>.

## b) Place de la systole auriculaire <sup>(27)</sup>

La systole auriculaire apporte une contribution importante au remplissage. Elle est déclenchée par l'onde P après un délai électromécanique. La systole auriculaire se traduit par une onde A au doppler, le remplissage rapide ventriculaire par l'onde E.

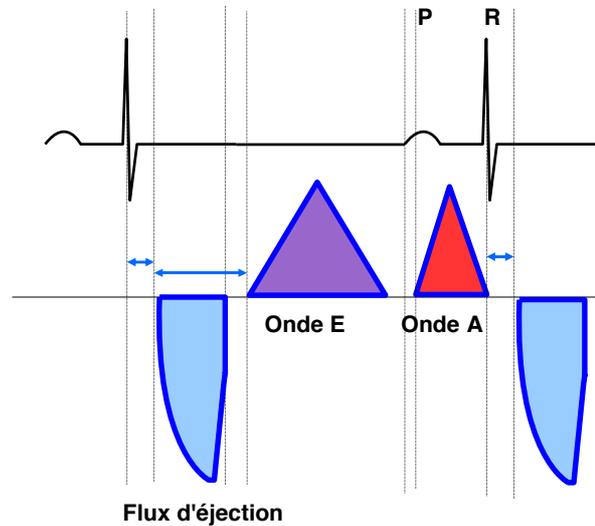


Figure 15

Par ailleurs, cette même onde P va être l'élément déclencheur de la contraction ventriculaire, après que le flux électrique ait traversé le nœud auriculo ventriculaire. (Figure 15)

La contraction ventriculaire va arrêter la diastole. L'espace PR et plus généralement le délai auriculo-ventriculaire est donc un élément régulateur de la durée de la diastole.

En cas de PR long, la systole ventriculaire survient plus tard dans le cycle : Dès lors l'ouverture de la mitrale (flèche verte) se rapproche du moment où survient l'onde P suivante, qui après le délai électromécanique atrial, déclenche l'onde A de la systole auriculaire. Celle-ci arrivant plus tôt interrompt le remplissage ventriculaire rapide. (Figure 16)

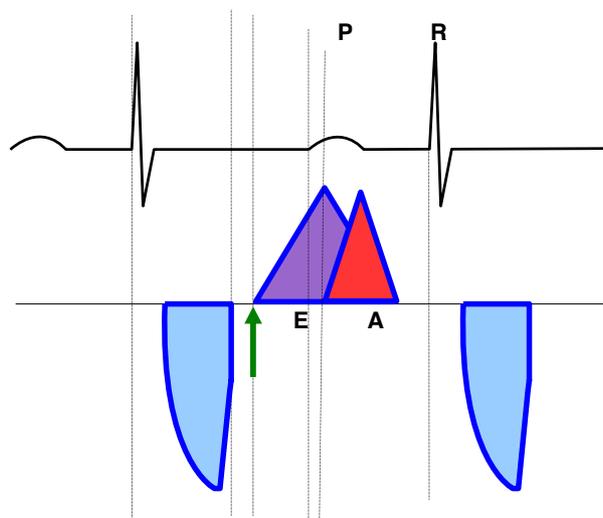


Figure 16

Si le PR est vraiment très long, la systole auriculaire peut venir avant que la valve mitrale s'ouvre (flèche verte), équivalent du syndrome dit du pace maker, lorsque les pace maker n'étaient pas synchronisés sur l'activité auriculaire spontanée (PM VVI). (Figure 17).

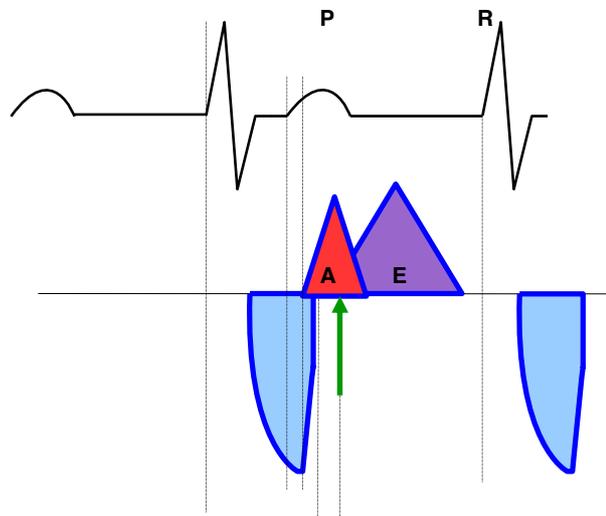


Figure 17

A l'opposé un PR trop court entraîne une systole auriculaire trop tardive dans le cycle : En effet la contraction du cycle précédent induit après le temps de la systole électromécanique, l'ouverture de la mitrale (flèche verte), puis le remplissage rapide. La systole auriculaire suivante survient trop tard dans le cycle, elle est interrompue par la contraction ventriculaire (flèche rouge) qui suit rapidement l'onde P puisque le PR est court (Figure 18).

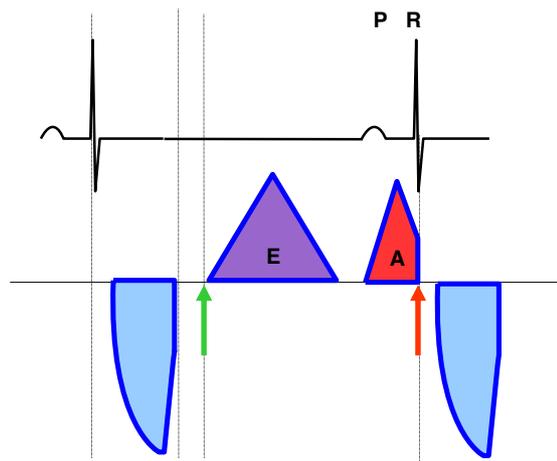


Figure 18

En définitive, la survenue de l'éjection ventriculaire dépend de l'espace PR, la survenue de l'ouverture mitrale dépend de la durée de la systole électromécanique, et la survenue de l'onde A dépend de l'espace PR.

# CHAPITRE III : LA CHAMBRE VENTRICULAIRE

## LA RELATION PRESSION VOLUME

C'est Otto FRANK le premier, en 1898, qui a présenté la contraction cardiaque sous la forme d'une boucle dans un plan défini par la pression en ordonnées, et le volume en abscisse.

Longtemps cette représentation fut oubliée. Dans les années 1960 Monroe, puis surtout à partir de 1974 avec les travaux de Suga et Sagawa, cette « nouvelle » façon de représenter le cycle cardiaque a bénéficié d'un important succès, pour plusieurs raisons :

- 1) La description du cycle cardiaque se fait à partir de la chambre ventriculaire et non plus à partir de la fibre isolée, elle devient plus accessible que la représentation tri dimensionnelle.
- 2) Ces boucles donnent une représentation graphique du volume d'éjection systolique et du travail cardiaque, paramètres dont l'importance clinique est grande.
- 3) Des points remarquables sont définis : le point de coordonnées (PTS ; VTS) point qui « résume » la systole, le point de coordonnées (PTD ; VTD), point qui « résume » la diastole.
- 4) Ces courbes permettent de redéfinir l'inotropie, grâce à la relation  $ETS = PTS/VTS$ , relation « phénoménologique » selon Sagawa.
- 5) La diastole est décrite. Par la mesure simultanée de la pression et du volume il va être possible d'étudier leur variation et des indices de la fonction muscle en diastole.
- 6) Il est possible en construisant des familles de courbes, de montrer les effets sur un même cœur des variations de la charge ou de la contractilité à la fois sur la systole et sur la diastole.
- 7) Il est également possible de visualiser les effets hémodynamiques d'une intervention pharmacologique.
- 8) enfin à partir de la relation Pression Volume de la chambre, sera définie une relation Pression artérielle / Volume d'éjection, l'Elastance artérielle, témoin des propriétés physiques de l'arbre artériel. La notion de post charge est élargie et un nouveau champ d'étude est ouvert: le couplage aorte VG.

# 1. LA RELATION PRESSION VOLUME EN SYSTOLE <sup>(28, 29, 30)</sup>

## A. Description

Pour obtenir cette boucle il est nécessaire de recueillir *en même temps* la pression par un micro manomètre mis en place dans le ventricule, et le volume par ciné angiocardiographie.

A partir du point A point de coordonnées (VTD ; PTD), débute la contraction. C'est la phase isovolumétrique qui amène la courbe jusqu'au point B, ouverture des sigmoïdes.

Débute alors l'éjection ventriculaire rapide alors que la pression continue d'augmenter, puis lorsque la contraction s'arrête commence à diminuer jusqu'au point C de coordonnées (VTS ; PTS).

La courbe ensuite voit la pression chuter rapidement pendant la phase de relaxation isovolumétrique, jusqu'au point D, où la valve auriculo ventriculaire s'ouvre.

De D à A se produit le remplissage diastolique, la pente de la partie DA traduit la rigidité générale de la chambre, résultante de la relaxation, phénomène actif qui a démarré dès le début de la chute de pression, et de la distensibilité passive du ventricule dans la seconde partie du remplissage diastolique.

Le volume d'éjection systolique (VES) est représenté par la distance séparant VTD de VTS.

La fraction d'éjection FE est le rapport entre le VES et le VTD :  $FE = VES/VTD = 0.6$

Le travail cardiaque est représenté par la surface délimitée par la courbe.

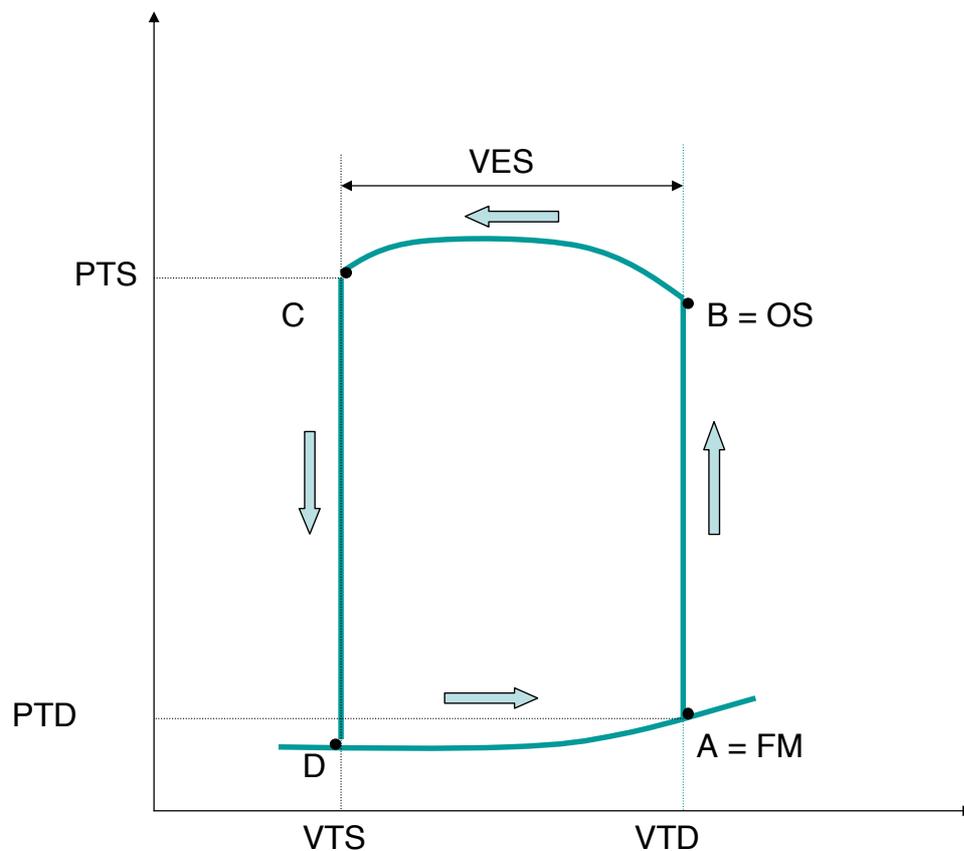


Figure 1 : Courbe Pression Volume

## B. La relation Pression télésystolique, Volume télésystolique

Lorsque on fait varier la post charge, on s'aperçoit qu'il existe une relation entre le VTS et la PTS : plus la PTS est élevée et plus le VTS est élevé.

Pour un état contractile donné, les VTS obtenus selon les différentes PTS, vont se répartir sur une droite ETS ou droite de l'élastance télésystolique ou élastance maximale représentative de cet état contractile. Cette droite va couper l'axe des volumes à distance de l'origine en un point appelé Vd.

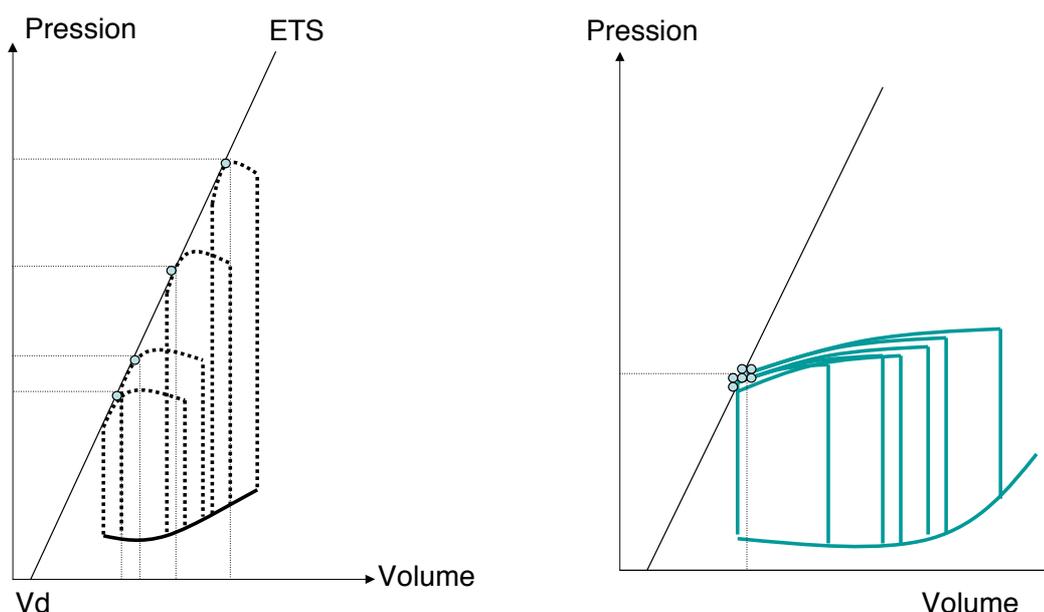


Figure 2 : Courbes PV en faisant varier la post charge (à gauche), la précharge (à droite)

Le volume télésystolique est donc une fonction linéaire croissante de la pression télésystolique : Le rapport entre la PTS et le VTS est constant.

Cette relation entre PTS et VTS peut s'écrire :  $PTS = ETS (VTS - Vd)$ , ou ETS est la pente de la droite unissant tous les points de coordonnées (PTS ; VTS), Vd l'interception de cette droite avec l'axe des volumes ou volume résiduel.

En re arrangeant cette équation il va être possible d'exprimer le volume d'éjection systolique (VES), en fonction de la PTS :

$$VES = VTD - (Vd + PTS/ETS).$$

**Cette équation prédit que pour un état contractile donné, et une précharge donnée (VTD) le volume d'éjection systolique et la fraction d'éjection (VES/VTD) seront d'autant plus réduits que la pression télésystolique est grande.**

**En d'autres termes c'est le niveau de la pression télésystolique qui détermine le volume d'éjection systolique (pour un état contractile et un volume initial donnés).**

### C. Effet de l'inotropie sur la relation PTS/VTS <sup>(28,29)</sup>

L'augmentation de la contractilité augmente la pente de la droite ETS de la relation PTS/VTS sans changer  $V_d$ .

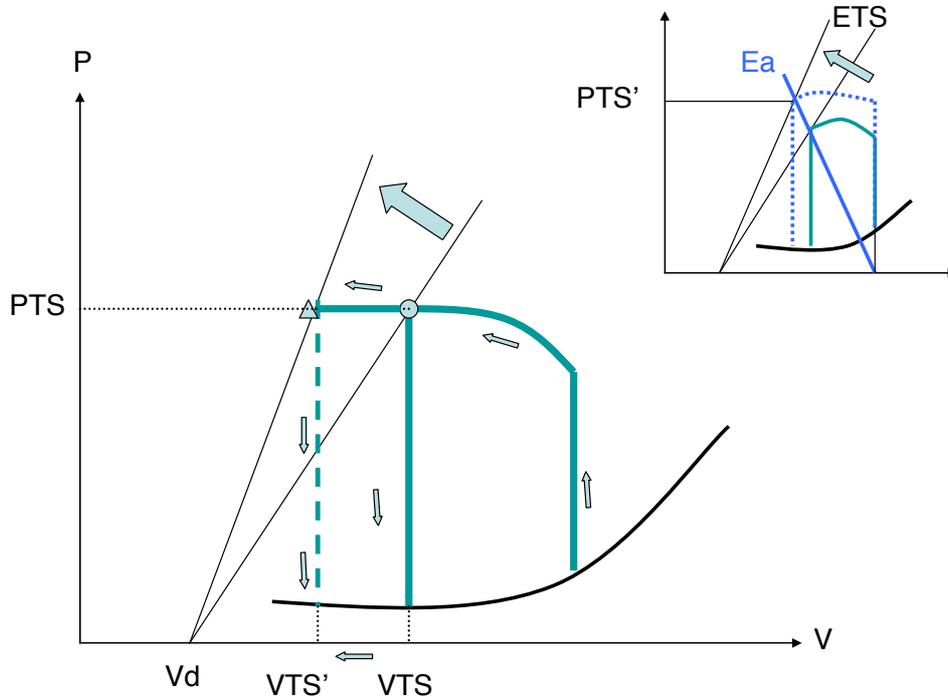


Figure 3 : Effet de l'inotropie sur la relation PTS/VTS : voir texte

On peut visualiser sur la courbe l'effet de l'augmentation de l'inotropie : le volume d'éjection et le travail cardiaque augmentent pour une même pression téléstolique développée.

Ceci est en accord avec l'effet de l'inotropie sur la relation force vitesse : la vitesse de raccourcissement est plus élevée à force égale (cf chapitre I). Cela implique, à condition que le temps d'éjection ne soit pas trop raccourci, que la longueur finale soit plus courte. Le VTS sera donc plus petit et le VES et la FE seront plus grands.

En fait, il y aura nécessairement une augmentation de la PTS, si le VES augmente, du fait de propriétés du système artériel. Nous le verrons au chapitre IV. (Figure 3 courbe du haut)

## 2. LA RELATION PRESSION VOLUME EN DIASTOLE <sup>(2, 3, 15, 19, 31)</sup>

La relation pression volume va décrire la diastole de manière globale alors qu'elle dépend de nombreux facteurs. La courbe pression volume est la somme de ces influences, le point (PTD ; VTD) un résumé de cette courbe.

### A. La rigidité de la chambre

Elle est définie comme la variation de pression par rapport à la variation de volume ( $dP/dV$ ). La courbe pression volume en diastole est de type *exponentiel*, ce qui implique que plus la pression et le volume sont élevés plus cette rigidité s'accroît (Figure 5). Toutefois pour de faibles niveaux de pression cette relation est linéaire, et pour de hauts niveaux elle est sigmoïde <sup>(2,3)</sup>

Cette loi *exponentielle* reflète les propriétés passives du myocarde qui se comporte, ainsi que la plupart des tissus biologiques, comme un matériau non hookien. Dans la loi de Hooke, la relation entre le volume et la pression de distension est linéaire et la rigidité (la dérivée) constante.

La relation pression volume du myocarde *exponentielle* a pour formule :

$P = A e^{Kc \cdot V}$  : P est la pression, V le volume, Kc la constante, A la pression au volume zéro.

De ce fait la rigidité (la dérivée) augmente au fur et à mesure de l'augmentation de la pression de distension.

En revanche la relation  $dP/dV$  en fonction de P est *linéaire* :  $dP/dV = Kc P$  (Figure 5).

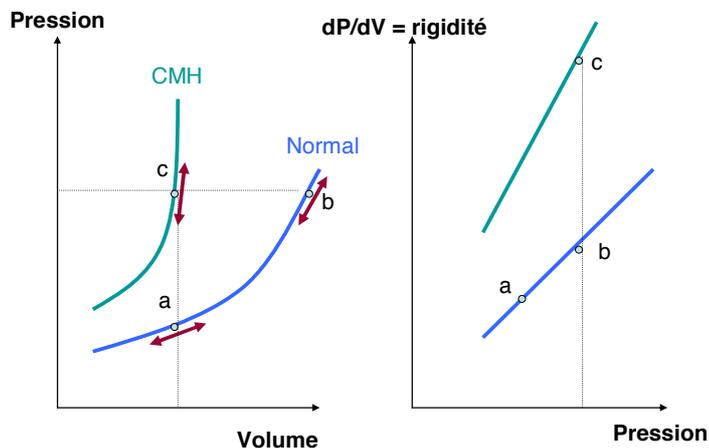


Figure 5 : A gauche : relation Pression Volume en diastole normale et dans une CMH.

A droite : rigidité en fonction de la pression, constante Kc. Voir texte.

La pente Kc de cette relation pourrait apparaître comme une constante simple de la rigidité de la chambre. Cependant pour différentes raisons (la relation PV est mieux décrite par une exponentielle à 3 constantes, le coefficient Kc a une dimension <sup>(31)</sup>, Kc ne semble pas être un indice fiable.

La relation  $dP/dV$  peut elle comparer la rigidité de chambre de deux ventricules différents ? (Figure 6)

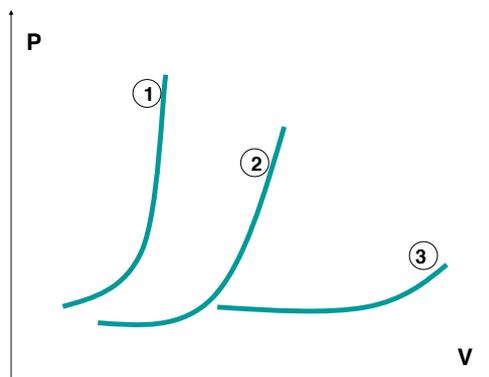


Figure 6 : courbe PV diastolique pour une CMH (1) un sujet normal (2), une cardiopathie dilatée (3).

Ainsi chez un sujet porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) par exemple, la relation pression volume est déviée vers la gauche : à chaque niveau de volume correspondra une pression de remplissage plus élevée que chez un sujet normal <sup>(32)</sup>.

En fait la relation  $dP/dV$  n'est pas suffisante pour séparer deux ventricules de comportement diastolique différent (Figure 7) :

En effet lors de la survenue brutale d'un épanchement péricardique par exemple, la courbe Pression Volume est déviée vers le haut. La pente est identique, suggérant une rigidité de la chambre identique, pourtant la pression de remplissage à volume égal est augmentée : Il est donc important de considérer  $dP/dV$  mais également la position de la courbe par rapport au zéro de référence. <sup>(15)</sup>

Il est également théoriquement possible que la courbe soit déviée à droite, sans que la rigidité ne change : à chaque niveau de pression correspondra la même pente  $dP/dV$ . Il apparaît préférable donc d'utiliser la rigidité volumique (« volume elasticity »), qui sera plus discriminante <sup>(31)</sup> : la figure 7 (à gauche) illustre la différence entre la rigidité volumique  $V1 dP/V$ , et la rigidité volumique  $V2 dP/dV$ .

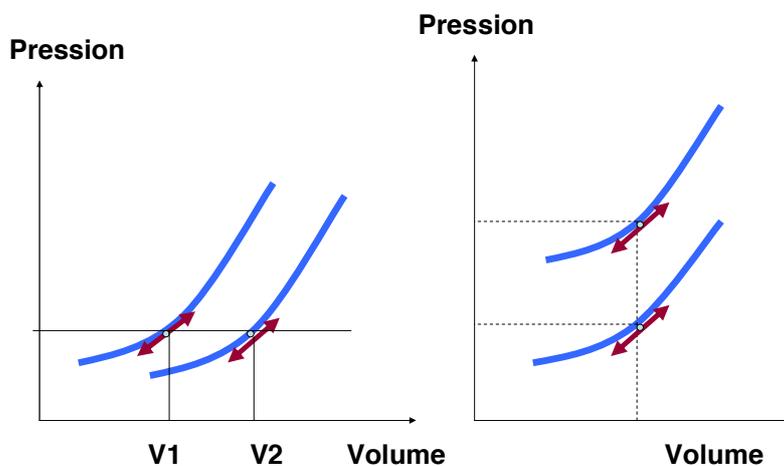


Figure 7

## B. La rigidité myocardique <sup>(2, 3, 15, 19)</sup>

L'augmentation de la pression au cours de la diastole sera dépendante aussi de caractéristique intrinsèque du myocarde appelée **rigidité élastique du myocarde**: Si la rigidité de la **chambre** explore la capacité du ventricule gauche à se laisser distendre passivement lors du remplissage, la rigidité **myocardique** explore le muscle lui-même, et sa capacité à résister à une force d'élongation.

Les grandeurs étudiées vont donc prendre en compte des propriétés propres du muscle comme la **contrainte pariétale** (« **stress** ») qui fait intervenir pression, diamètre et épaisseur (cf chapitre 2), et sa relation avec **l'élongation** (« **strain** »).

Les notions de Mécanique des milieux continus vont pouvoir s'appliquer :

L'élongation  $\varepsilon$  est définie comme :  $\varepsilon = (l - l_0) / l_0$

Où  $l_0$  est la longueur initiale du muscle à charge nulle,  $l$  la longueur finale. Cette élongation sera représentée dans un système dit « Lagrangien » car l'unité élémentaire qui est décrite (un segment de myocarde) est suivie dans son mouvement, en prenant pour référentiel sa position de départ ( $l_0$ ) et non un zéro de référence.

Comme nous l'avons vu pour la rigidité de la chambre où la relation Pression Volume est exponentielle, la relation entre la contrainte pariétale et l'élongation est également *exponentielle* et non linéaire contrairement à la loi de Hooke (rappelons que les matériaux biologiques sont « non hookiens ».)

Cette relation stress/strain s'écrit :  $\sigma = \alpha(e^{\beta\varepsilon} - 1)$ .

$\sigma$  est la contrainte pariétale,  $\alpha$  une constante,  $\beta$  la constante de rigidité (ou module d'élasticité) myocardique,  $\varepsilon$  est l'élongation.

Et de la même façon que la rigidité de la chambre était la dérivée  $dP/dV$ , la rigidité (ou élasticité) myocardique  $E_m$  est égale à la variation de la contrainte en fonction de la variation de l'élongation :  $E_m = d\sigma/d\varepsilon$ .

Là encore, la relation  $d\sigma/d\varepsilon$  en fonction de  $\sigma$  est linéaire.  $E_m = \beta \sigma$ ,  $\beta$  étant la constante de rigidité myocardique (que certains <sup>(2, 3)</sup>nitén appelle  $k$ , ce qui amène une confusion).

## C. Intérêts et limites

Ces calculs sont complexes et reposent sur les hypothèses suivantes <sup>(19)</sup>: le VG est une sphère d'épaisseur constante, toutes les fibres supportent la même contrainte que les fibres à mi-paroi, le système est en équilibre statique, la pression cavitaire est égale à la charge, le muscle a un comportement élastique.

Il existe cependant d'autres indices simplifiés dont l'utilisation est satisfaisante <sup>(2, 3, 15, 19)</sup>. Ces indices utilisent le rapport  $V/V_w$ ,  $V$  étant le volume, et  $V_w$  le volume de la paroi, ou le rapport  $e/h$ , épaisseur sur rayon.

En effet *le volume de la chambre, l'épaisseur de la paroi puis la constante de rigidité myocardique  $\beta$*  sont dans cet ordre, *les trois grandeurs principales* qui déterminent la courbe Pression / Volume en diastole selon des modèles théoriques <sup>(19)</sup>

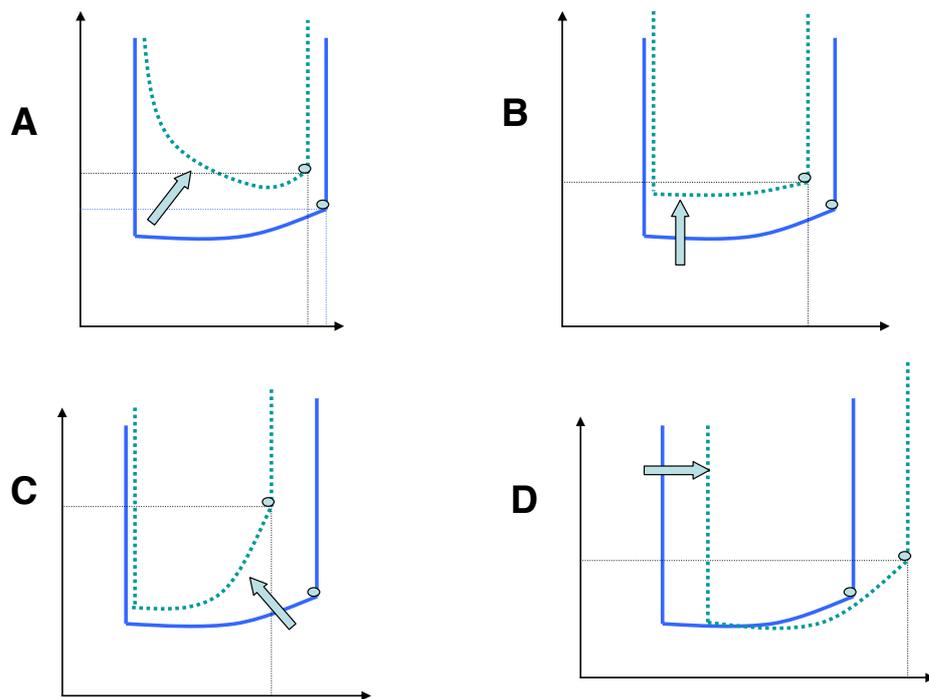


Figure 8

A : effet d'un trouble de la relaxation qui affecte la partie initiale de la diastole.

B : épanchement péricardique.

C : augmentation de la rigidité intrinsèque myocardique (hémochromatose par exemple).

D : effet d'une dilatation du VG.

La courbe pression volume permet de décrire le remplissage diastolique, le point VTD, PTD est le point résultant de tous ces mécanismes. L'ensemble des phénomènes pendant la diastole est cependant incomplètement décrit par cette seule relation.

La figure 8 offre des exemples de modifications *théoriques* de la courbe pression volume.

### 3. IMPLICATIONS CLINIQUES <sup>(15, 33)</sup>

#### A. Modification de la courbe en cas d'insuffisance cardiaque congestive

En cas d'insuffisance cardiaque, le premier événement est la baisse de la contractilité qui se traduit par une diminution de la pente de la droite d'élastance ETS (E1), sans changer d'origine, conduisant à une nouvelle droite E2, témoin d'une autre relation PTS / VTS. (1)

Si la PTS ne change pas, le volume télé-systolique ventriculaire G augmente (VTS 2 versus VTS 1) (2), ce qui implique que le remplissage se fait en empruntant la partie ascendante de la courbe pression / volume diastolique (ou élastance passive). La PTD VG va augmenter (PTD 1 versus PTD2), ainsi que le VTD (3).

Le volume d'éjection systolique va diminuer (VES 1 versus VES 2) (4).

Il apparaît sur la boucle pression / volume toutes les modifications de l'insuffisance cardiaque à FE basse : diminution de la contractilité (1), augmentation de la taille de la cavité (2), augmentation des pressions de remplissage (3), diminution du volume d'éjection systolique (4).

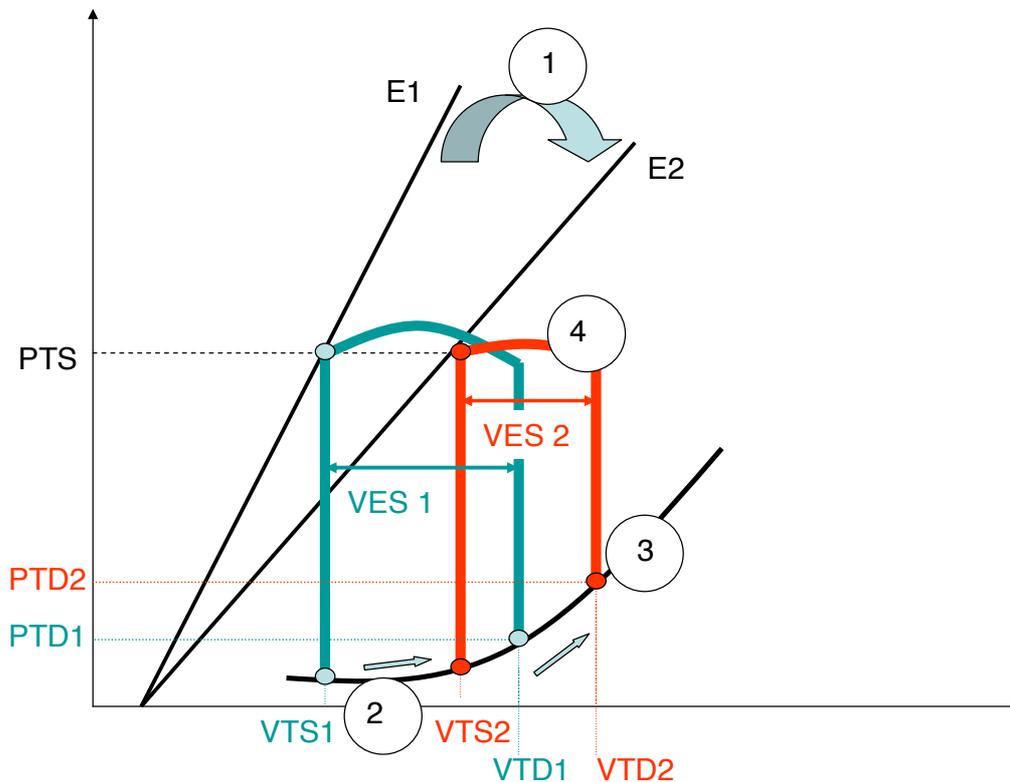


Figure 9  
Modifications liées à l'insuffisance cardiaque à FE basse

## B. Effet d'un vasodilatateur sur la courbe pression volume d'une insuffisance cardiaque à FE basse

L'intervention d'un vaso-dilatateur sur la courbe Pression volume telle qu'elle a été transformée lors d'une baisse de la contractilité (cf supra), va améliorer les conditions de fonctionnement de la pompe (Figure 10).

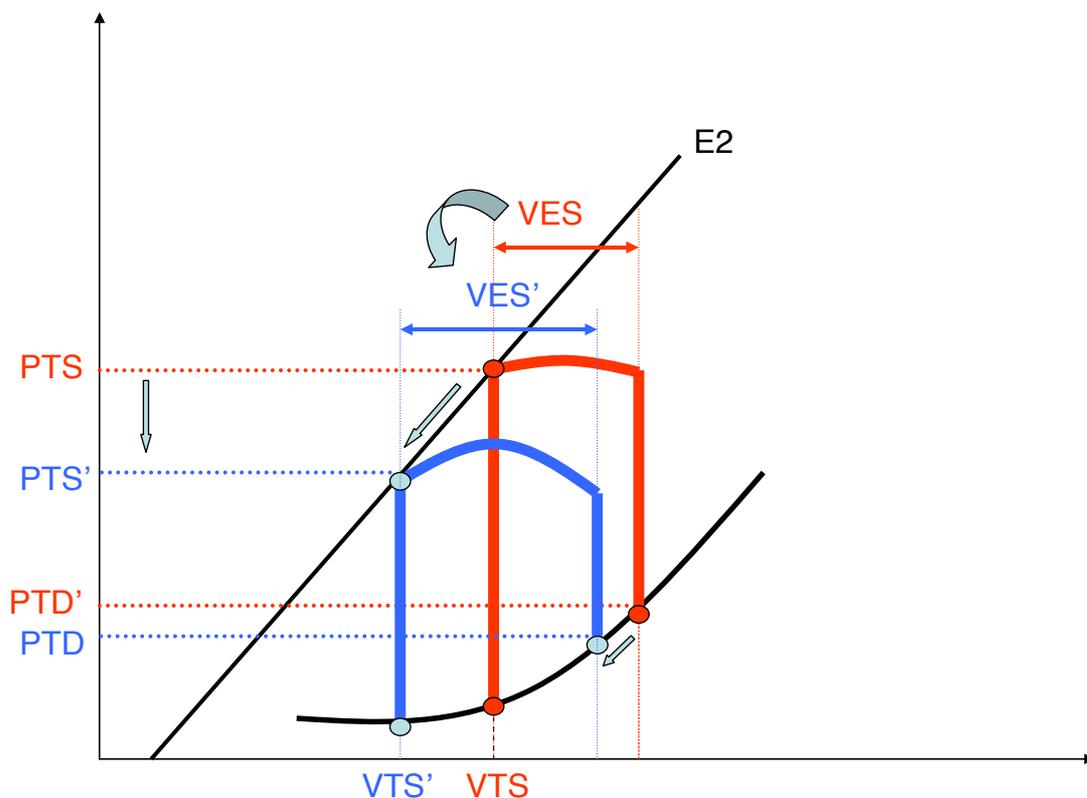


Figure 10

La prescription d'un vasodilatateur type IEC, va diminuer la PTS, et de ce fait diminuer le VTS (qui devient VTS'), du fait de la constance du rapport PTS /VTS.

Le remplissage se fera sur la portion horizontale de la courbe PV en diastole, ce qui diminuera les pressions de remplissage (PTD' versus PTD) et augmentera le volume d'éjection systolique (VES' versus VES).

# CHAPITRE IV : LE COUPLAGE VENTRICULO ARTERIEL

Nous avons vu que les performances du cœur au niveau de la fibre myocardique et de la chambre VG dépendent de l'interaction permanente avec la précharge et avec la post charge, pour un état contractile donné.

Cette post charge détermine la longueur finale (au niveau de la fibre) ou le niveau du volume télésystolique (au niveau de la chambre). C'est en fait une grandeur complexe, faite de multiples composantes : le niveau des résistances périphériques, la compliance des gros vaisseaux élastiques, l'inertie de la colonne sanguine, la viscosité sanguine, etc...

De plus ces composantes agissent dans un système périodique puisque pulsatile, cette périodicité et les bifurcations anatomiques et/ou fonctionnelles (entre les artères élastiques et les artères musculaires), vont créer un système d'ondes incidentes et d'ondes réfléchies.

Décomposer toutes les forces qui s'opposent à l'éjection, et prendre en compte leur caractère périodique c'est établir l'**impédance d'entrée aortique** qui sera décrite sur toute sa gamme de fréquence.

Une autre approche plus simple, consiste à considérer le système cardiovasculaire comme l'interaction de deux chambres élastiques, la chambre ventriculaire avec une élastance propre, (caractérisée par la pente  $ETS = PTS/VTS$ ), et la chambre artérielle avec une **élastance artérielle, Ea**.

Les rapports  $ETS/Ea$  et leur variation définiront le « **couplage** » **ventriculo-artériel**.

## 1. L'IMPEDANCE D'ENTREE AORTIQUE <sup>(34, 35, 36)</sup>

L'impédance d'entrée aortique est un nombre complexe, qui prend en compte l'ensemble des propriétés de l'arbre artériel et le caractère pulsatile du flux.

Pour la déterminer il est nécessaire de mesurer à la fois la pression aortique et le débit aortique par méthode invasive.

Le débit est calculé à partir de la vélocimétrie doppler intra artériel et de la section aortique par angiographie. Il faut postuler que le profil vélocimétrique est plat (c'est à dire que tous les filets sanguins ont la même vitesse), et que le diamètre aortique est constant (ce qui est critiquable).

La pression aortique est mesurée par un micro manomètre introduit par cathétérisme intra aortique.

Les deux signaux, débit et pression sont digitalisés, il est ensuite appliqué des transformés de Fourier, processus mathématique qui permet de décomposer une fonction périodique complexe, en une succession de fonctions simples à des fréquences croissantes (les harmoniques), la fréquence fondamentale est la fréquence cardiaque.

Le module d'impédance à 0 Herz est le niveau des **résistances périphériques** selon la formule.

$R = P/Q$  ou  $R =$  résistances périphériques,  $P$  pression aortique moyenne,  $Q$  débit aortique.

A chaque fréquence sera établi un module d'impédance, rapport de la pression sur le débit. La moyenne des modules de 4 Hz jusqu'à une fréquence de 10/12 Herz est **l'impédance caractéristique ( $Z_c$ )**.

$Z_c$  est l'impédance d'un système sans réflexion, elle est déterminée par les propriétés physiques de l'aorte.

Les modules à basses fréquences (de 1 à 4 Hz) sont plus élevées que la  $Z_c$  et représentent l'interaction avec les ondes de réflexion.

La soustraction de ces deux fonctions périodiques (pression et débit) donnera la phase à chaque niveau de fréquence : si la phase est négative le flux précède la pression, si elle est positive, la pression précède le flux. Il est défini  $F_0$  fréquence où la différence de phase est nulle, et  $F_{min}$  fréquence correspondant à un module  $Z$  minimum.

La représentation de ces données se fait sur deux courbes une de modules, une de phase. C'est le spectre d'impédance (Figure1).

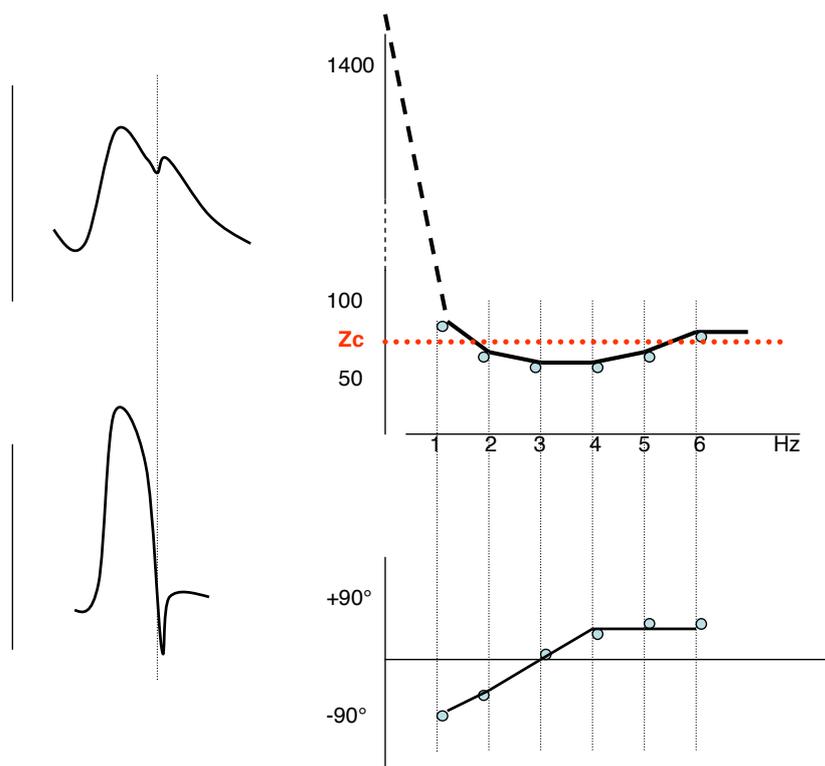


Figure 1

En haut à G : pression Ao (mm de Hg), en bas à G : débit Ao ( $\text{cm}^3/\text{s}$ )

En haut à D : courbe de modules,  $Z_c$  impédance caractéristique ( $\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ).

En bas à D : courbe de phases

Le module chute brutalement des hautes valeurs de résistances, jusqu'à un minimum entre 2 et 5 Hz, puis remonte vers un pic moins bien défini vers les 6 à 9 Hz.

L'impédance de phase est d'abord négative pour les trois premières harmoniques ((le flux est en avance sur la pression) puis croise le zéro vers le module minimum et devient positive ensuite (la pression est en avance sur le flux).

Les normes de résistances périphériques sont de l'ordre de 1200 dyn.sec.cm-5, et l'impédance caractéristique de 50 dyn.sec.cm-5 (de 20 à 80), mais sur peu de sujets et avec d'importantes variations. Zc représente 8 à 10% des résistances périphériques.

Le cycle respiratoire ne modifie pas l'impédance aortique.

L'hypertension artérielle va modifier l'impédance aortique : les résistances périphériques vont augmenter (1), c'est à dire le module d'impédance à 0 Hz. L'impédance caractéristique Zc, moyenne des modules à partir de 4 Hz va également augmenter (2), traduisant l'augmentation de la rigidité aortique. Enfin l'arrivée plus précoce des ondes de réflexion, du fait d'une augmentation de la rigidité aortique, nous le reverrons, va déplacer vers la droite le module minimum et augmenter la valeur des modules à basses fréquences (3) (Figure 2).

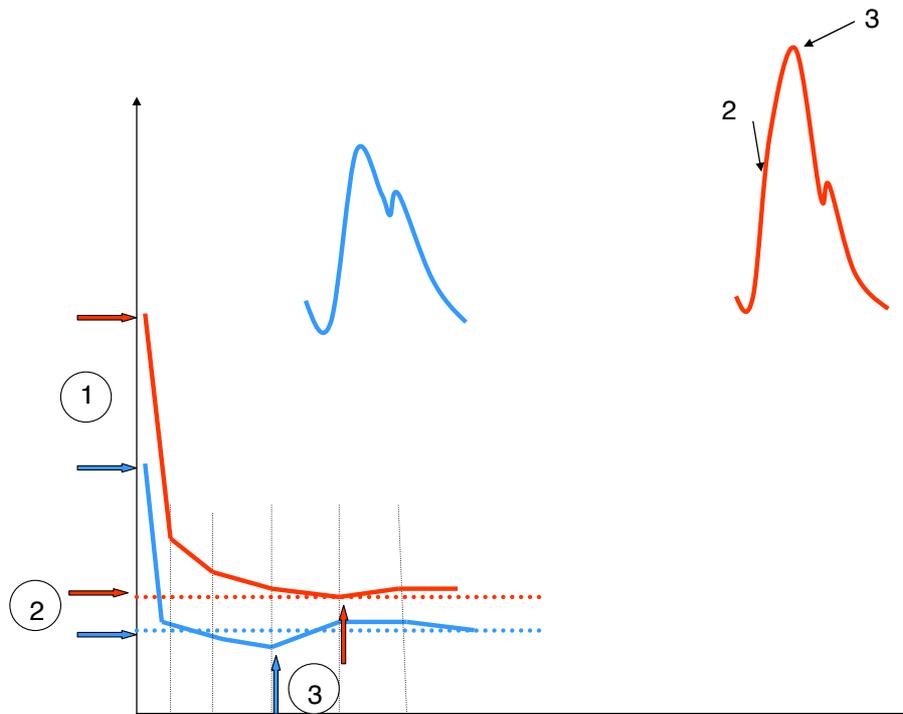


Figure 2 :

Effets de l'HTA sur la courbe de modules d'impédance (en bas) et sur la courbe de pression (en haut).  
Voir texte.

La courbe de pression artérielle va également se modifier, avec une augmentation du pic (ou de l'épaule) précoce (2), en rapport avec l'augmentation de la rigidité aortique, et (3) l'arrivée pendant la systole des ondes de réflexion responsable d'un pic tardif.

L'étude de l'impédance aortique apporte donc des informations complémentaires en décomposant les deux fonctions périodiques que sont la pression et le flux. Elle fait apparaître

en étudiant des fréquences croissantes (jusqu'à 10/12 Hz) des influences qui restaient jusque là inapparentes.

L'étude est cependant invasive, nécessite des moyens de calculs importants, et reste dans le domaine fréquentiel, alors que l'étude du VG est dans le domaine temporel, ce qui rend incompatible la confrontation des données.

Pour pouvoir confronter ces données il existe un modèle expérimental, le modèle de Windkessel, fondé sur l'analogie du système cardiovasculaire avec un circuit électrique, et qui va permettre des évaluations chiffrées de l'impédance et des résistances.

L'autre approche change totalement de point de vue, on pourrait dire de paradigme, c'est l'étude de l'élastance artérielle

## 2. LE MODELE DE WINDKESSEL <sup>(37,38)</sup>

Initialement (1899) la première description du modèle de Windkessel se fondait sur la pompe à bras des pompiers : le cœur est la pompe à bras avec son débit pulsatile, les vaisseaux le tuyau, la compliance artérielle était le vase d'expansion qui permet de transformer le débit pulsé en un débit continu ou amorti, et l'extrémité de la lance dont le système de vis permet un jet plus ou moins véloce, représentait les résistances périphériques.

Cette représentation imagée a fait place à un modèle électrique plus propice aux calculs.

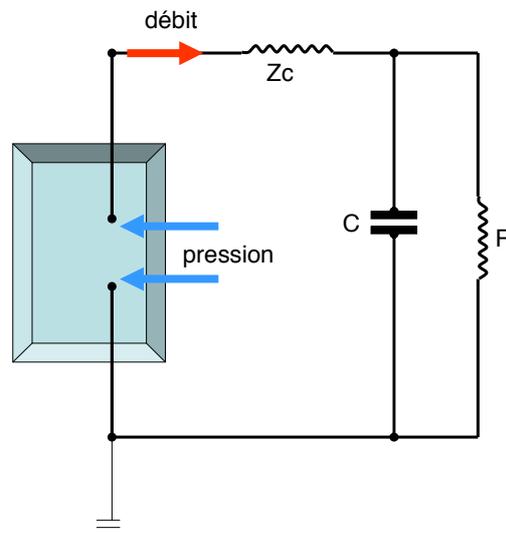


Figure 3  
Le modèle de Windkessel

La pression est assimilée à la différence de potentiel aux deux bornes du générateur, le débit à l'intensité,  $Z_c$  est l'impédance caractéristique assimilée à une première résistance,  $C$  est la compliance assimilée à un condensateur, et  $R$  les résistances périphériques assimilées à une seconde résistance.

Ainsi la relation  $P = R Q$  est assimilée à la loi d'Ohm ( $U = R I$ ).  
Et Débit Aortique = Pression Ao/ ( $Z_c + R$ )

De même, la puissance hydraulique sera calculée comme la puissance électrique ( $P = R I^2$ ), Puissance Hydraulique =  $(R+Zc) Q^2$ , qui comprendra une composante continue (représentée par R)  $W_m$  (mean power), et une composante pulsatile (représentée par Zc)  $W_p$  (pulsatile power).

### 3. L'ELASTANCE ARTERIELLE (37, 39, 40)

#### A. Description

L'idée de Sunagawa est de penser le VG et le système artériel comme un seul système, fait de deux chambres élastiques en communication qui partagent les mêmes paramètres de volume et de pression en systole. Ces deux chambres sont dotées d'une élastance (inverse de la compliance). L'élastance ventriculaire caractérisée par la relation  $ETS = PTS/VTS$ , l'élastance artérielle définie par la relation  $Ea = PTS/VES$  où VES est le volume d'éjection systolique (Figure 4).

En effet l'élastance artérielle est une grandeur globale qui caractérise les propriétés de *l'ensemble du système artériel*. Elle peut être définie par la relation qui unit le volume d'éjection accepté par le système, et le niveau de pression télésystolique : plus le volume d'éjection sera élevé et plus la pression télésystolique sera élevée.

En inversant l'axe des volumes, il est alors possible de représenter cette relation sur le même graphe Pression / Volume de la chambre ventriculaire.

Le zéro de référence du VES est le VTD initial (en effet puisque  $VES = 0$  quand  $VTS = VTD$ )

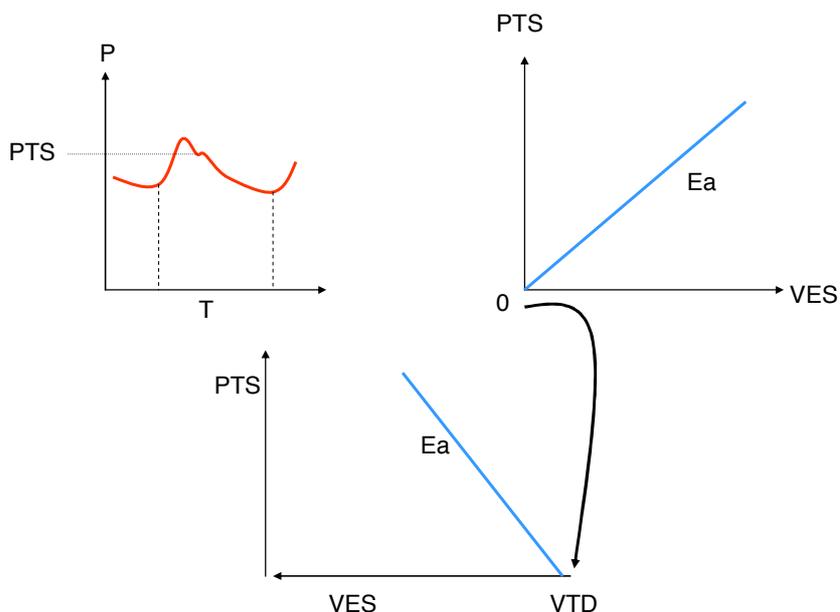


Figure 4 : Schéma illustrant la méthode pour représenter Ea sur la courbe PV

Sur la boucle pression volume il sera construit la droite d'élastance ventriculaire ETS, et la droite d'élastance artérielle  $E_a$ , dont l'intersection se fait en PTS, et qui illustrent le **couplage Aorte Ventricule**. (Figure 5)

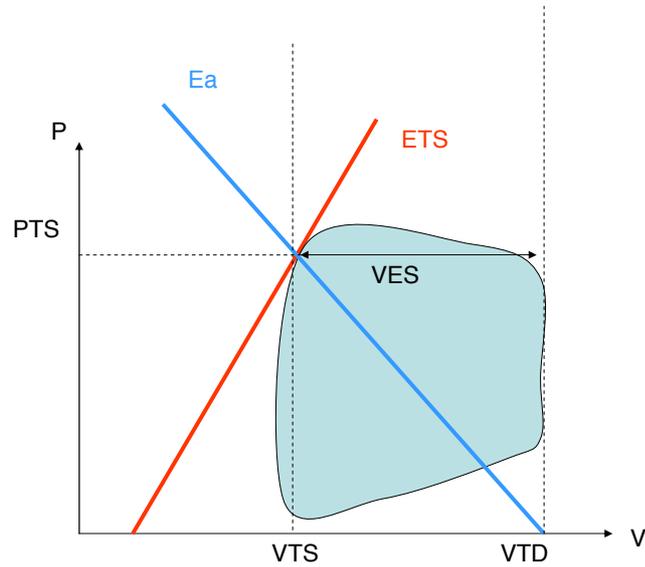


Figure 5  
Elastance ventriculaire et élastance artérielle.

Les deux chambres sont en communication chacune avec leur caractéristique propre, le volume d'éjection systolique représente le niveau d'équilibre du système, le point (PTS ; VTS) est le point de couplage, intersection des deux droites (Figure 6).

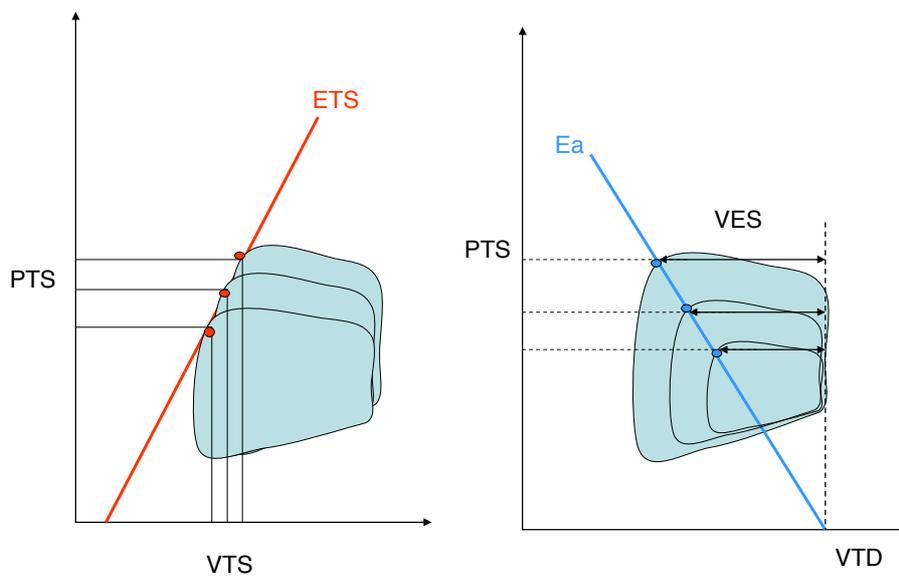


Figure 6 : Les déterminants de la boucle pression volume : l'élastance télésystolique et l'élastance artérielle

## B. En terme énergétique <sup>(40, 41, 42)</sup>

La boucle pression volume représente le travail d'éjection du ventricule gauche (WE), le triangle compris entre le travail d'éjection et la droite de l'élastance télésystolique (en rouge) représente l'énergie potentielle (EP) emmagasinée pendant la systole.

La somme du travail d'éjection et de l'énergie potentielle est appelée Aire Pression Volume (APV = WE+ EP), énergie totale par battement, corrélée à la consommation d'oxygène par le myocarde (énergie consommée).

Le rapport entre le travail d'éjection et l'aire pression volume représente la part de l'énergie totale qui a été transféré au système artériel. C'est l'énergie distribuée sur l'énergie consommée, approche du rendement mécanique. (Figure 6).

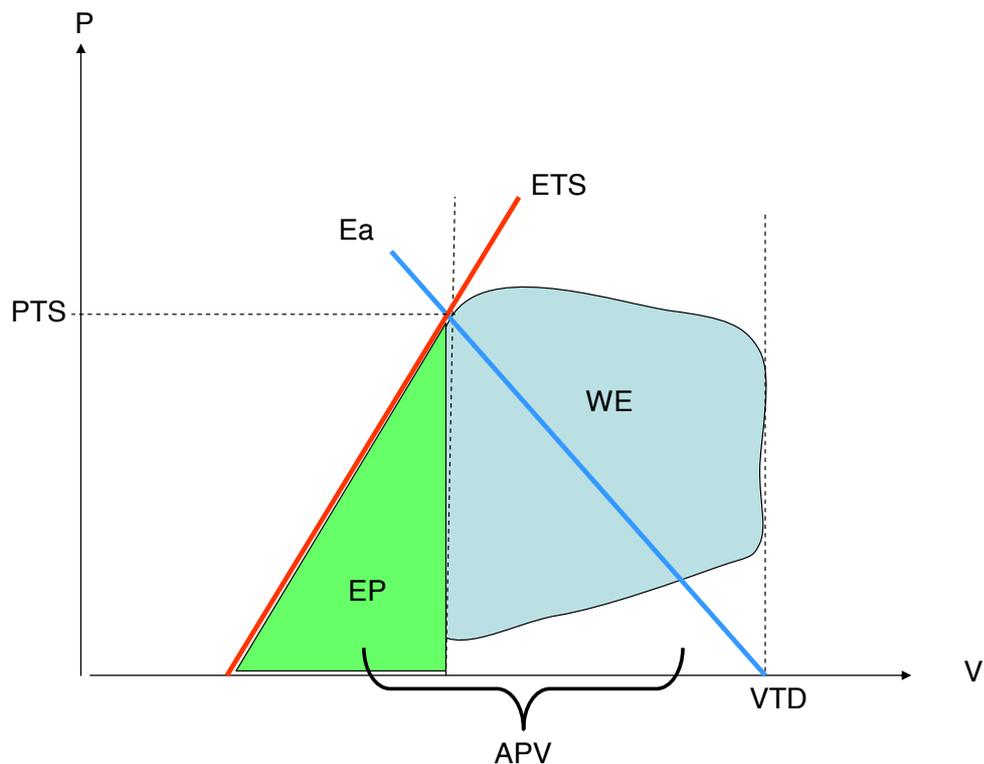


Figure 7

Travail d'éjection VG (WE), énergie potentiel (Ep) aire pression volume (APV)

Le rapport entre Ea et ETS ( $Ea/ETS$ ), est l'index de couplage : Lorsqu'il est proche de 0.5, l'efficacité du système, c'est à dire le rendement ( $WE/APV$ ), est maximale.

La valeur habituelle chez l'homme est proche de 1, c'est la valeur pour laquelle le travail ventriculaire est maximal, mais au détriment du rendement, car l'énergie potentielle est alors très augmentée.

Une valeur supérieure à 1 traduit un découplage. <sup>(42, 43)</sup>

Du fait des relations de Ea et de ETS avec le VES et le VTS, le rapport  $Ea/ETS$  peut être exprimé en fonction de la fraction d'éjection (FE) :

$$Ea/ETS = (1/FE) - 1.$$

De cette équation on déduit aisément que la FE qui permet un travail cardiaque maximal est proche de 50% <sup>(38)</sup>, et qu'une FE de 66% permet un rendement optimum.

### C. Implication clinique : l'insuffisance cardiaque à FE préservée <sup>(44)</sup>

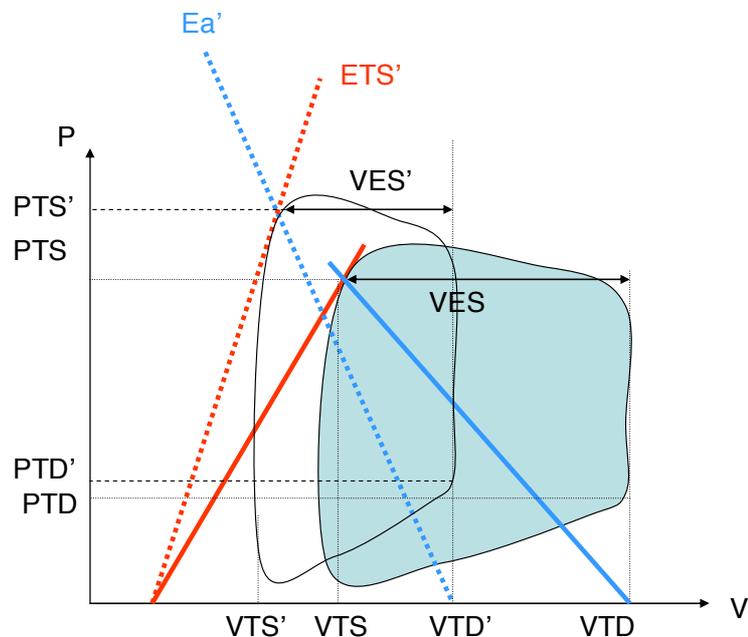


Figure 8

Effet d'une augmentation de  $E_a$  et de  $ETS$  (voir texte)

Une partie des insuffisances cardiaques à FE préservée sont d'origine hypertensive : L'HTA induit une augmentation de l'élastance artérielle, et peut s'accompagner d'une augmentation de l'inotropie  $ETS$ . Le rapport  $E_a/ETS$  s'approche de 1 ce qui nous l'avons vu a un coût énergétique important (augmentation du travail cardiaque, diminution du rendement).

Le  $VTS$  diminue ( $VTS'$  sur la figure), du fait de la relation  $PTS/VTS$ . La pente diastolique de la courbe s'accroît du fait de l'augmentation de la rigidité de la chambre liée à l'HVG, augmentant la  $PTD$  VG ( $PTD'$ ) et diminuant le  $VTD$  ( $VTD'$ ). Le  $VTD'$  diminuant, et l'élastance artérielle augmentant, le  $VES$  diminue ( $VES'$ ).

L'ensemble des manifestations de l'insuffisance cardiaque à FE préservée peut être ainsi décrite : l'augmentation de l'élastance artérielle, l'ischémie fonctionnelle par l'augmentation du coût énergétique, la diminution du volume d'éjection, l'augmentation des pressions de remplissage.

### D. Intérêts et limites de $E_a$

L'élastance artérielle a été comparé aux données du spectre d'impédance, les corrélations sont excellentes, validant ainsi la pertinence de cet indice <sup>(39)</sup>.

L'élastance artérielle apparaît donc un indice fiable, plus simple à obtenir que le spectre d'impédance, puisqu'il suffit d'obtenir le  $VTD$  et la  $PTS$ .

Cet indice étant dans le domaine temporel et non fréquentiel, permet d'autre part de comparer les performances du VG et celles du système artériel, et de le représenter sur de mêmes courbes.

Cependant  $E_a$  est un indice global qui ne permet pas de préciser ce qui revient à une modification de la composante moyenne (les résistances périphériques) ou de la composante pulsatile (impédance). D'autre part la sensibilité de cet indice à une modification des résistances est beaucoup plus élevée qu'à une modification des propriétés physiques du système artériel <sup>(45)</sup>.

$E_a$  apparaît donc comme un indice « VG centré », assez peu sensible aux variations de la compliance artérielle, et qui ne sépare pas la composante moyenne de la composante pulsatile de la post charge. En revanche cet indice rend compte des propriétés globales du système artériel, de l'adéquation de la réponse ventriculaire, et permet de présenter le fonctionnement de la pompe cardiaque sous forme de puissance et de rendement.

# CHAPITRE V: L'ARTERE ELASTIQUE

Les premiers travaux s'intéressant à la physiologie de l'artère remonte au XIX<sup>e</sup> siècle. Des physiciens comme Young (1808), Poiseuille (1840), Moens et Korteweg (1878) ont établi les bases de la physique des fluides et des matériaux élastiques. Des physiologistes comme Marey (1860) ou Mackenzie (1902) ont permis la mesure non invasive de la pression artérielle et l'analyse de l'onde de pression.

A partir du moment où la pression artérielle a été mesurée de manière régulière par le sphygmomanomètre, l'attention des cliniciens s'est concentrée sur la pression diastolique, reflet des résistances périphériques.

Cependant d'autres explications apparurent nécessaires pour expliquer l'ensemble des phénomènes constatés, faisant appel aux *propriétés physiques* de l'arbre artériel, ou l'existence *d'ondes de pression incidentes et réfléchies*.

Parallèlement les physiologistes (Frank 1920, Hill 1922) étudièrent ces propriétés physiques de l'arbre artériel et relièrent la rigidité artérielle à la vitesse de l'onde de pression. Les travaux de Murgio, ou Mérillon (1974), sur l'impédance aortique ont mis en évidence l'importance de la rigidité aortique dans la genèse de l'HTA et de ses conséquences cardiaques. O'Rourke entre autres suggère le modèle de la propagation qui décrit mieux les modifications de l'onde de pouls avec l'âge (et l'HTA), et le phénomène d'amplification de pression. Des études cliniques de Safar soulignent le rôle de la pression systolique et de la pression pulsée.

## 1. LES PROPRIETES PHYSIQUES DE L'ARBRE ARTERIEL <sup>(4, 38, 46, 47, 48, 49)</sup>

Le champ d'étude de la physique artérielle est très complexe : le système est fait d'artères musculaires et élastiques dont la répartition n'est pas uniforme, la paroi a des propriétés visco-élastiques, la mesure des diamètres et des épaisseurs est difficile, le système est très réactif in vivo comme in vitro etc.

La média de l'artère est responsable de ses propriétés physiques : sa structure comprend trois types d'éléments, les fibres d'élastine qui interviennent pour les faibles niveaux de distension, les fibres collagènes pour les hauts niveaux, et les cellules musculaires lisses, responsable de la vaso-constriction, des propriétés visco-élastiques et du transfert de la tension d'un type de fibre à l'autre.

Le diamètre de l'artère augmente avec l'augmentation de la pression intra artérielle, mais de façon non linéaire (Figure 1). **La rigidité artérielle** est définie comme l'augmentation de pression nécessaire à l'augmentation de diamètre ( $dP/dD$ ) représentée par la tangente à la courbe.

La rigidité artérielle (ou son inverse la compliance), est la capacité de l'artère d'augmenter son volume en systole, et de restituer ce volume en diastole. Cette capacité de stockage contribue à amortir l'onde de pression systolique, et de répartir le flux sanguin tout au long du cycle. Les artères élastiques ont ainsi un double rôle de d'amortisseur (« buffer »), et de conduit.

La rigidité artérielle augmente avec l'âge, l'hypertension et le long de l'arbre artériel, les artères musculaires distales sont plus rigides que les artères élastiques proximales. La rigidité artérielle augmente également avec le niveau de pression (Figure1).

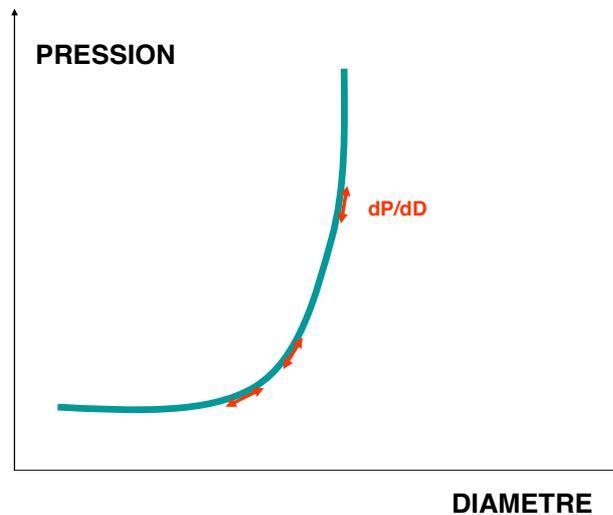


Figure 1  
Relation pression diamètre

La rigidité artérielle peut être exprimé par le **module élastique de Peterson** (1960), rapport entre la différence de pression et l'accroissement du diamètre, c'est à dire le rapport entre la pression pulsée  $\Delta P$  (différence entre la pression systolique et la pression diastolique), et l'*accroissement relatif* du diamètre  $\Delta D/D$

$$E_p = \Delta P / (\Delta D / D) \quad \text{ou} \quad E_p = \Delta P \cdot D / \Delta D,$$

C'est la tension pariétale pour une augmentation de diamètre de 100%, ce module élastique est une expression de la rigidité de l'artère considérée *dans son ensemble*.

Il est également possible de l'exprimer en termes de contrainte, et donc d'introduire l'épaisseur de la paroi, c'est le **module incrémental de Young** :

$$E = \Delta P \cdot D / \Delta D \cdot h \quad h \text{ étant l'épaisseur}$$

C'est la tension pariétale par cm d'épaisseur pour un accroissement de 100% de diamètre. Le module de Young est une expression de la rigidité *de la paroi artérielle*.

Nous retrouvons là les mêmes distinctions qui existaient entre la rigidité de la chambre et la rigidité myocardique (cf chapitre 3).

A la suite des travaux de Moens et Korteweg physiciens et physiologistes néerlandais, la **vélocité de l'onde de pression (ou de pouls)** est exprimée en fonction du module de Young. :

$$VOP = \sqrt{E \cdot h / 2R\rho}$$

Où E est le module de Young, h l'épaisseur, R le rayon de l'artère,  $\rho$  la viscosité sanguine.

Il apparaît donc que :

1. La rigidité artérielle augmente avec la pression artérielle, offrant ainsi une résistance à la distension grâce à l'armature des fibres et des cellules musculaires lisses, tout en donnant à l'artère élastique un rôle d'amortisseur du flux pulsatile.

2. La rigidité artérielle peut être mesurée par le module élastique de Peterson qui explore la rigidité de *l'artère*, ou incrémental de Young qui explore la rigidité de *la paroi* artérielle.
3. Il existe une relation directe entre le module de Young (et le module de Peterson), et la vitesse de l'onde de pouls qui est donc une expression de la rigidité.

## 2. LES LIMITES DU MODELE DE WINDKESSEL <sup>(47, 48)</sup>

Le modèle de Windkessel (cf chapitre 4), décrit les capacités résistives et capacitatives du système artériel : la décroissance de l'onde de pression en diastole dépend d'une part des résistances périphériques qui s'opposent à l'écoulement et d'autre part de l'élasticité de l'artère qui, en reprenant son diamètre initial, restitue le flux stocké pendant la systole. Cette décroissance est exponentielle de constante de temps T, égale au produit R.C où R est la résistance et C la compliance globale du système. (Figure 2)

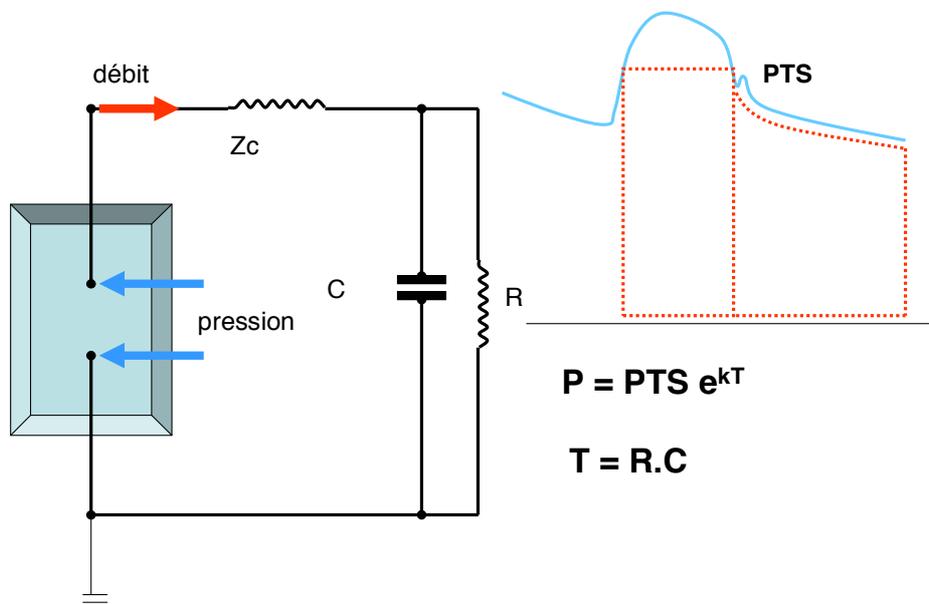


Figure 2

A droite : Modèle de Windkessel. A gauche : décroissance exponentielle de la pression.

Ainsi peuvent être expliquées les modifications constatées dans l'HTA : l'augmentation des résistances périphériques entraîne une augmentation de la pression moyenne avec une augmentation équivalente de la pression systolique et diastolique. La diminution de la compliance artérielle conduit à une augmentation des oscillations de la pression du fait de la perte de la fonction d'amortissement : le pic systolique augmente et la pression diastolique diminue.

Le modèle de Windkessel a cependant deux limites importantes :

D'une part il sépare la fonction résistive et capacitive des artères et les condense en deux entités séparées, alors qu'elles sont réparties le long de l'arbre artériel. La fonction capacitive diminue progressivement de l'aorte vers les artères musculaires plus résistives. Ce phénomène entraîne une augmentation de l'amplitude de l'onde de pression dans les artères musculaires périphériques, appelé phénomène **d'amplification de pression**.

D'autre part les changements de pression et de débit sont instantanés dans ce modèle, par analogie avec le circuit électrique. L'hypothèse d'une vitesse infinie de l'onde de pression est bien sûr inexacte.

La vitesse de l'onde de pouls a une vitesse finie, qui est dépendante de la rigidité artérielle.

### 3. LE MODELE DE PROPAGATION DE L'ONDE PULSATILE <sup>(36, 38, 39, 46, 47, 48)</sup>

#### A. Description

C'est la raison pour laquelle un modèle de propagation est actuellement proposé : le système artériel se comporte comme un tube élastique dont la terminaison est les résistances périphériques. L'artère est le siège d'une onde de pression dont la vitesse dépend de sa rigidité. L'onde de pression génère des ondes réfléchies qui viennent se superposer plus ou moins tôt dans l'onde incidente, en fonction du site de réflexion et de la vitesse de l'onde de pouls. (Figure 3)

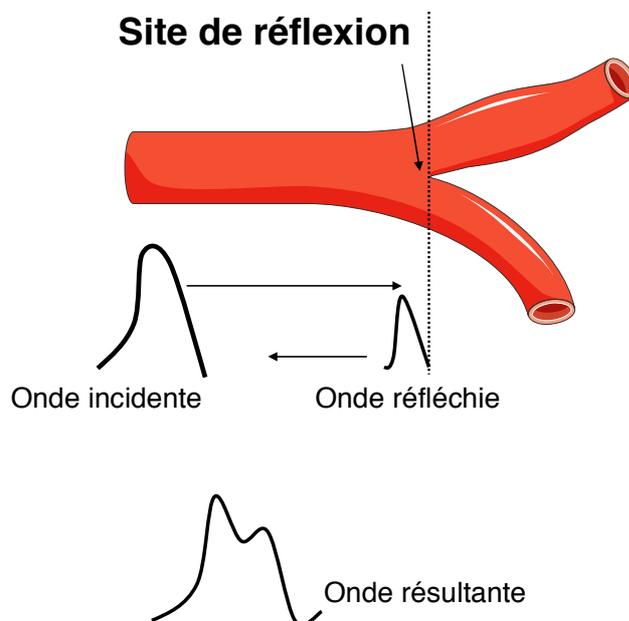


Figure 3

Les sites de réflexion sont multiples : bifurcation artérielle, changement de calibre, changement d'élasticité, et dépendent du tonus vaso-moteur. En cas de vasoconstriction les sites se rapprochent du centre. Plus qu'une onde unique il existe en fait des vaguelettes d'ondes réfléchies.

## B. Forme de l'onde de pouls centrale <sup>(38,39)</sup>

La forme de l'onde de pression centrale est expliquée par la contribution relative des ondes incidentes et réfléchies (Figure 4):

Ainsi chez le sujet jeune le pic systolique est précoce (1) son amplitude est basse, les ondes de réflexion (flèches) sont responsables d'un rebond (2) avant l'incisure (3), et après (4) en diastole, responsables des ondulations de la courbe et de sa décroissance plus faible.

Chez le sujet âgé le pic est plus ample et plus tardif (1), les ondes de retour surviennent plus précocement du fait de l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (flèches) (2) leur début est responsable d'un épaulement sur la courbe et de l'augmentation du pic systolique, la décroissance diastolique (4) est plus marquée car il n'y a plus l'influence des ondes de retour après l'incisure (3).

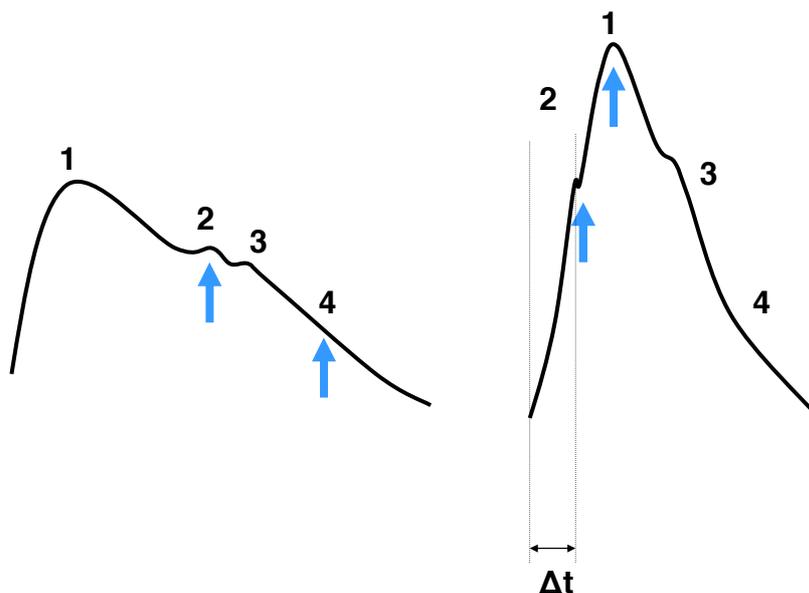


Figure 4 : Onde de pouls du sujet jeune à gauche, du sujet âgé à droite.

Il est possible de calculer la distance des sites de réflexion par rapport au centre :

$D = VOP \cdot \Delta t / 2$  où  $\Delta t$  est le temps séparant le pied de l'onde de l'apparition du premier pic de l'onde de réflexion.

Chez le sujet âgé comme chez l'hypertendu, l'augmentation de la rigidité des gros troncs artériels est responsable d'une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls. L'arrivée plus précoce des ondes de retour dans le cycle conduit à une augmentation du pic systolique et une

diminution de la pression diastolique. Ce phénomène est amplifié par l'augmentation des résistances périphériques qui rapproche les sites de réflexion du centre.

Ainsi le système artériel permet d'une part de conduire le flux jusqu'à la périphérie d'autre part d'amortir ce flux pour le rendre continu avec une perte minimale d'énergie, puisque la pression moyenne est conservée.

Les conditions d'un couplage optimum entre le cœur et le système artériel sont réunies si la conductance du système est bonne, si les gros troncs sont élastiques, si la rigidité augmente progressivement vers les artères musculaires de façon à ce que les sites de réflexion soient loin du centre<sup>(47)</sup>.

# CONCLUSION

Le système cardiovasculaire obéit aux lois de la Mécanique qui furent les premières à être étudiées et comprises :

La fibre myocardique tout d'abord (chapitre I), a une longueur, se raccourcit à une certaine vitesse et développe une force, elle a une tension de repos. La force et la vitesse sont liées de même que la force et la longueur.

La chambre ventriculaire ensuite (chapitre II et III), est considérée comme un système dynamique, thermodynamique même, où la pression et le volume sont variables dans le temps. La chambre a des propriétés actives comme la contraction et la relaxation, et des propriétés passives de distension en rapport avec sa géométrie, la pression et l'élasticité de sa structure.

La chambre ventriculaire interagit avec une autre chambre, la chambre artérielle (chapitre IV). La performance cardiaque rencontre les propriétés physiques de l'arbre artériel, il y a transfert d'énergie, et atteinte d'un point d'équilibre entre les deux chambres. Le flux et la pression sont pulsatiles, la fréquence fondamentale est la fréquence cardiaque avec de multiples harmoniques.

Enfin l'arbre artériel a sa physique propre (chapitre V). Ces propriétés capacitives et résistives permettent la transformation progressive d'un flux aux amples variations de pression, en un flux continu avec une perte minimum d'énergie. L'onde de pression va se réfléchir à la périphérie, l'onde réfléchie se superpose à l'onde incidente de plus en plus tôt à mesure que progressent l'âge, la rigidité et la pression artérielle.

Ces lois sont en inter dépendance permanente si bien qu'il est difficile de faire une analyse trop stricte, la modification d'un paramètre entraîne une modification des autres et de leurs relations.

Enfin ces lois de la Mécanique qu'on pourrait qualifier de Newtonienne, résultent et entraînent des signaux biologiques qui se situent à d'autres échelles, l'échelle cellulaire moléculaire ou ionique, qui obéissent à d'autres lois.

# INDEX

Actine.....	13	Onde A.....	26
Aire pression volume .....	52	Onde A reverse.....	28
Amplification de pression.....	58	Onde D.....	28
Aspiration (phénomène d'.....)	24	Onde E.....	25
Bowditch (effet).....	16	Onde S.....	28
Charge.....	6	Post charge .....	10
Compliance artérielle.....	55	Précharge .....	12
Compliance OG.....	24	Pression .....	7
Constante tau.....	23	Pression de remplissage.....	44
Constante de rigidité myocardique $\beta$ .....	42	Pression pulsée.....	56
Contraction auxotonique.....	6	Puissance hydraulique .....	50
Contraction isométrique.....	6	Rapport TPE/TE.....	32
Contraction isotonique.....	6	Relaxation.....	23
Contrainte.....	7	Relaxation incomplète.....	25
Contrainte systolique.....	16	Remplissage rapide.....	24
Contrainte pariétale VG.....	42	Remplissage passif.....	25
Contraction ventriculaire.....	22	Rendement cardiaque .....	52
Courbes de fonction ventriculaire.....	12	Résistances périphériques.....	47
Diastasis.....	25	Rigidité artérielle.....	55
dP/dT.....	22	Rigidité aortique .....	48
driving pressure.....	24	Rigidité de la chambre.....	40
Ea, élastance artérielle.....	50	Rigidité myocardique .....	42
Ejection .....	22	Rigidité volumique.....	41
Elastance maximale.....	38	Sarcomère .....	13
Elastic recoil.....	24	Sites de réflexion.....	59
ETS élastance télésystolique.....	38	Spectre d'impédance.....	47
Élément CE.....	8	Strain.....	42
Élément SE.....	8	Stress.....	42
Élément PE.....	8	Système Lagrangien.....	42
Elongation.....	42	Systole auriculaire.....	25
Energie potentielle cardiaque.....	52	Systole électromécanique.....	31
Fraction d'éjection.....	37	Titin.....	25
Force.....	7	Temps d'éjection.....	31
Force intrinsèque PO.....	11	Temps de pré éjection .....	31
Forces visco élastiques.....	25	Tension.....	7
Gradient de pression.....	7	Transformés de Fourier.....	46
Harmoniques.....	46	Travail cardiaque.....	37
Impédance d'entrée aortique.....	46	Velocité de l'onde de pouls.....	56
Impédance caractéristique Zc.....	47	Vmax.....	8
Incisure catacrote.....	59	WE.....	52
Inotropie.....	16	Zc.....	47
Index de couplage.....	52		
Isobarique.....	7		
Kc.....	41		
Loi de Hooke.....	40		
Loi de Laplace.....	7		
Loi de Starling.....	12		
Loi d'Ohm.....	49		
Modèle de Hill.....	8		
Modèle de Windkessel.....	49		
Module d'impédance.....	47		
Module de Peterson.....	56		
Module incrémental de Young.....	56		
Myosine.....	13		
Ondes de réflexion.....	58		
Ondes incidentes.....	58		

# BIBLIOGRAPHIE

1. Schlant RC, Sonnenblick EH, Gorlin R : Physiologie du système cardiovasculaire normal in JW Hurst Le Cœur, p 71-108 ; Masson 1985. Paris.
2. Nitenberg A : l'exploration fonctionnelle cardiaque par l'hémodynamique et la cinéangiocardigraphie. Pfizer Editions Paris
3. Nitenberg A : La fonction ventriculaire in A Cohen N Belmatoug : Cœur et Médecine Interne ; p 603-617 ; ESTEM 2002. Paris.
4. Peterson LH, Jensen RE, Parnell J: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960; 8:622-639.
5. Sonnenblick EH: Instantaneous force-velocity-length in the contraction of heart muscle. *Circ Res* 1965; 16:441-451.
6. Pollack GH: Maximum velocity as an index of contractility in cardiac muscle: a critical evaluation. *Circ Res* 1970; 26: 111-127.
7. Abbott BC, Gordon DC: A commentary on muscle mechanics. *Circ Res.* 1975; 36: 1-7.
8. Ross J, Cowell JW, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats. *Circ Res* 1966; 18: 149-163
9. Fry DL, Griggs DM Jr, Greenfield JC Jr. Myocardial mechanics: Tension-velocity-length relationship of heart muscle. *Circ Res.* 1964; 14: 73-85.
10. Parmley W, Chuck L, Sonnenblick EH. Relation of Vmax to different models of cardiac muscle. *Circ Res* 1972; 30: 34-43.
11. Covell JW, Ross J, Sonnenblick EH, Braunwald E. Comparison of the force-velocity relation and the ventricular function curve as measures of the contractile state of the intact heart. *Circ Res.* 1966; 19: 364-372.
12. Lew WY. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Circ Res* 1989; 79: 1393-1397
13. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. *J of Clinical Invest.* 1976; 58; 751-760.
14. Nikolic SD, Tamura K, Tamura T et al. Diastolic viscous properties of the intact canine left ventricle. *Circ Res* 1990; 67: 352-359.
15. Pagel PS, Grossmann W, Haering JM. Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. *Anesthesiology* 1993; 79: 836-854.
16. Courtois MA, Kovacs SJ, Ludbrook PA. Trans mitral pressure flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation.* 1988; 78:661-671
17. Firstenberg MS, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Relationship between early diastolic intraventricular pressure gradients, an index of elastic recoil, and improvements in systolic and diastolic function. *Circulation.* 2001; 104 (suppl I): I-330-I-335.
18. Nikolic S, Yellin EL, Tamura T, et al. Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res* 1988; 62:1210-1222.
19. Glantz SA, Parmley WW. Factors which affect the diastolic pressure volume curve. *Circ Res* 1978; 42: 17-180.
20. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1562-74.
21. Abergel E. Remplissage ventriculaire gauche et diastole. P 258-289 In *Echocardiographie clinique de l'adulte.* Editions ESTEM, Issy-les-Moulineaux 2003.
22. Nakamura Y, Wiegner AW, Gaasch WH, Bing O. Systolic time intervals: assessment by isolated cardiac muscle studies. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 973-8.
23. K Bendjelid. Les intervalles de temps systoliques en réanimation. *Réanimation* 2007 ; 16: 120-123
24. H Boudoulas. Systolic time intervals. *Eur Heart J* 1990 (supplement I); 11: 93-104.
25. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968; 37: 149-159.
26. Popovic ZB, Richards KE, Greenberg NL, et al. Scaling of diastolic intraventricular pressure gradients is related to filling time duration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H762-H769.
27. Styliadis IH, Gouzoumas NI, Karvounis HI, et al. Effects of variation of atrioventricular interval on left ventricular diastolic filling dynamics and atrial natriuretic peptide levels in patients with DDD pacing for complete heart block. *Europace* 2005; 7: 576-583.
28. Suga H, Kitaba A, Sagawa K. End systolic pressure determines stroke volume from fixed end diastolic volume in the isolated canine left ventricle under a contractile state. *Circ Res* 1979; 44: 238-249.

29. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure volume ratio of the canine left ventricle and the effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-322.
30. Sagawa K. The ventricular pressure diagram revisited. *Circ Res.* 1978; 43: 677-687.
31. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984; 69: 836-841.
32. Gaasch WH, Cole JS, Quinones MA et al. Dynamic determinants of left ventricular diastolic pressure volume in man. *Circulation* 1975; 51: 317-323.
33. Kass DA, Maughan WL. From "E max" to pressure volume relation: a broader review. *Circulation* 1988; 77: 1203-1212.
34. Nichols WW, Conti CR, Walker WE et al. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 1977; 40: 451-458.
35. Merillon JP, Motte G, Fruchaud J et al. Evaluation of the elasticity and characteristic impedance of the ascending aorta in man. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 401-406.
36. Merillon JP, Fontenier G, Lerallut JF et al aortic impedance in normal man and arterial hypertension: its modification during changes in aortic pressure. *Cardiovasc Res* 1982; 16: 646-656
37. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res* 1985; 56: 586-595.
38. O'Rourke. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
39. Kelly RP, Ting CT, Yang TM et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 1992; 86: 513-521.
40. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A et al. Le couplage ventriculo artériel : du concept aux applications cliniques. *Réanimation* 2009 ; 18 ; 201-206
41. Nitenberg A, Antony I, Loiseau A. Performance ventriculaire gauche, couplage ventriculo-artériel et rendement mécanique chez les sujets hypertendus avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche. *Arch Mal Cœur* 1999 ; 92 : 965-970.
42. Monroe RG, French GN. Left ventricular relationship and myocardial oxygen consumption in the isolated heart *Circ Res* 1961; 9: 362-373
43. Asanoi H, Sasamaya S, Kameyama T. Ventricular coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* 1989; 65: 483-493.
44. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J* 2014; 35; 1022-1032.
45. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; 62: 105-116.
46. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial properties. *Am J Heart Circ Physiol* . 2002; 282; H1041-H1046.
47. O' Rourke M. Coupling between the left ventricle and arterial system in hypertension. *Eur Heart J* 1990; 11: (supplement G), 24-28.
48. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27; 2588-2605.
49. Safar M, Toto-Mokouo J, Bouthier J et al. Arterial dynamics, cardiac hypertrophy and anti hypertensive treatment. *Circulation* 1987; 75 (suppl I); I 156-I 161.