Extrait du

TRAITE DE PHYSIOLOGIE

sous la direction de

Ch. KAYSER

ltDITIONS MEDICALES FLAMMARTON
20, RUE DE VAUGIRARD - PARrS-VI"

CHAP IT R E XXI

LES MUSCLES LISSES DE VERTEBRE

par G. MARECHAL ct R. CASTEEL$

« .Il est legitime de grouper tous Jes muscles stries des vertebres en un concept unitaire, car !es differences histoJogiques, physiologiques et pha rma-coJogiques sont peu marquees, non sculement entre Jes muscles stries d'u n meme a nimal, mais encore entre les muscles d'animaux differents. On ne peu t guere grouper sous le concept unitaire de « muscle lisse », com me l'avaient tente Jes anciens auteurs, les differents muscles lisses d'u n meme animal, ou meme Jes differcnts muscles lisses d'organes homologues de divers animaux, sans s'exposer a des generalisations erronees. Alors que Je s muscles stries, formes d'un tissu quasi homogene, peuvent se decomposer en unites motrices, en fibres musculaires, sans qu'on perde en chemin Jes proprietes physiologiques qui caracterisent le muscle entier, !es muscles lisses ne sont en general que des elements qui composent, avec de nombreux autres tissus, des organes (estomac, vaisseaux, uterus, iris...) dont Jes fonctions physiologiques different enorme-ment. Ce n'est que dans certains cas tres particuliers que les cellules musculaires lisses s'un issent en un organe qui r essemb le a un muscle a natomique (muscles pilomoteurs ou retracteurs du penis). Si l ' o n iso le !es cellules muscu.laires lisses de leur environnement, elles ne retiennent des proprietes physiologiques de l' o rg ane dont elles proviennent que la contract ilite. Ces elements musculaires isoles d'organes differents n'ont pasde propriet es uniformes et different quant a leur excitabilite, conductibilite, innervation, reponse aux agents pharmaco-dynamiques, parametrcs mccaniqu es et energet iqu es de la con tra ction.

Etant donne que les proprietes physiologiques du muscle strie sont, et de loin, mieux connues que celles du muscle lisse, ii est inevitable de decrire le fonctionnement de ceux-ci en des termes empruntes a la physiologie des muscles str ies, quoique souvent ccs termes n'aient pas, ou peu, de signification dans le cas des muscles lisses. Mais leur usage reflechi permet d'abreger descrip-tions et disc ussions. Nous verrons que Jes muscles lisses originaires de divers tissus ont en commun de nombreuses proprietes reliees a leur contract ilite et qu 'ils differen t surtout en le urs proprietes, conductio n et excitation, qui sont liees au controle de leur co n tractio n. »

Depuis que Fisher ecrivit, en 1944, l'introduction que nous venons de citer, beaucoup de chercheurs ont accumule des connaissances nouvelles qui justifient ! 'apparition d' un chapitre specialement consacre a la physiologie du muscle lisse clans ce traitc. Mais cette introduction est toujours aussi valable, aussi suppose-nous l'etude prealable de la physiologie de l'excitabilite cellulaire et celle de la physiologie des muscles stries, pour eviter des repetitions fastidieuses.

Apres avoir expose la structure et !'innervation des muscles lisses, nous developpons les particularites des phenomenes membranaires et nous terminons par l'etude de la contraction et de ses mecanismes physicochimiques.

I. - LA STRUCTURE ET L'INNERVATION

1° LA STRUCTURE DE LA CELLULE MUSCULAIRE LISSE

a) *LA FORME ET LES DIMENSIONS*

Les cellules musculaires lisses (fig. 563) sont generalement en forme de fuseau, mais leurs extremites peuvent etre fourchues. Celles des petites arteres ont un diametre transversal de 1,5 a 2,5 microns et une longueur de 60 microns,

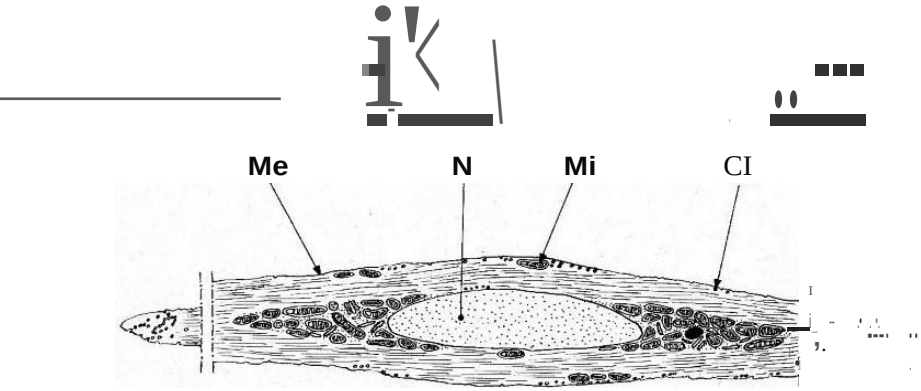


FIG. 563. - *Dessins sclzematiques d'une fibre musculaire lisse d'intestin de souris, a deux grossissements differents.*

Me : membrane; CI : *caveolre intracellulaires ;* Mi : rnitochondries; N: noyau.

(Selon TAXI, 1967.) (Comm. pers.)

Les scmblables a celles de la couche longitudinale de l'intestin, dont le diametre est de 2 microns et la longueur de 100 microns. Leur plus grand diametre est interieur it 10 microns. La longueur de ces cellules ne depasse pas 250 microns, sauf exception notable, celle de !'uterus humain gravide, ou les cellules musculaires hypertrophiees peuvent depasser la longueur de 500 microns.

b) *LA MEMBRANE*

Il existe une membrane cellulaire bien individualisee de 80 A d'epaisseur. Par fixation au $KMnO_4$, la membrane plasmatique se decompose suivant la triple structure decrite par Robertson (voir membrane unitaire) (fig. 564). Cette membrane plasmatique est recouverte d'une membrane basale (90 a 250 A) qui n'est pas toujours developpee. Le sarcolemme, enveloppe fibreuse d'une epaisseur de 0, 1 µ, si caracteristique des muscles stries, n'existe pas autour des cellules musculaires lisses.

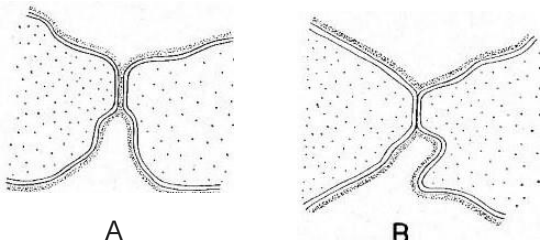


FIG. 564. - *Schemas des deux types principaux de connexion entre les cellules musculaires lisses.*

En A, apposition de membrane avec un espace de 100 A; en B; contact par accolement des membranes (nexus de Dewey et Barr). (Selon TAXI, 1967.) (Comm. pers.)

Les cellules musculaires lisses out entre elles des contacts varies (schematises a la figure 565) qui fournissent un support morphologique aux phenomenes de conduction de !'excitation de fibre en fibre en l'absence d' innervation (voir II).

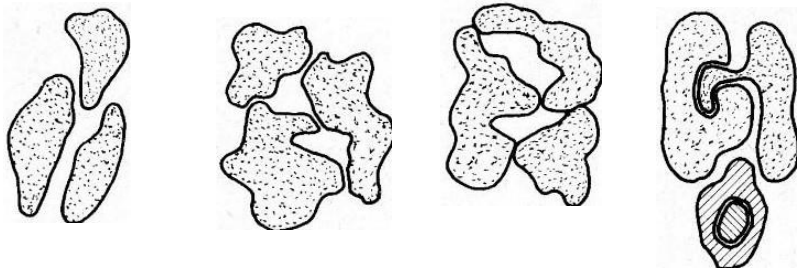


FIG. 565. - *Representation schematique des rapports entre les cellules musculaires lisses.*

A, les membranes soot espacees de plus de 500 A; B, contacts rapproches entre les membranes (moins de 200 A); C, contacts par nexus; D, compenetration de cellules.

On peut decrire trois formes de contacts (Taxi, 1965) :

1° Les membranes plasmatiques se rapprochent a une distance de 80 a 100 A sur une longueur de 0.1 a 0,5 microns (canal deferent du rat. et de la souris. muscle ciliaire, ligament carre interne du chat).

2° Les couc hes externes de la membrane unita ire fusionnent et forment un *nexus* (fig. 564) (Dewey et Barr, 1962); Jes nexus peuvent etre tres nombreux ; ils impliqueraie nt 6 p. 100 de la surface totale des cellules musculai res lisses du muscle circulaire de l' intestin de souris (Taxi, I965).

3° Les cellules musculaires peuvent se compenetrer : ii s' agit soit de diverticule s accroc hant la cellule voisine (uretere), soit de l'extremite tronquee d'une cellule qui s' insinue dans une cellule voisine en« doigt de gant » (canal deferent). Les membranes y sont separees par un intervalle d'u ne centaine d'angstroms, sans *nexus*.

Tl n'y a done pas de continui.te protoplasmique entre Jes cellules musculaires lisses, qui done n.e forment pas un syncytium vrai. Cependant, Jes contacts entre cellule·s (« bridges» des auteurs anglo-saxons) offrent sa ns doute une resistanc e relativement faible au passage du coura nt electriqu e et permettent la conductio 1 de)'e xcitation d'une cellule a l'au tre. Si Jes membra nes protoplasmiques assurent l' individualite des cellules musculaires, elles assurent egalement leur couplage electrique et Jes unissent en un vrai syncytium fonctionnel.

Un caractere morphologique remarquable est la presence de vesicules d'u n diametre de 600 A rangees sous la me mb rane plas matique (fig. 563 et 564). Ces vesicu les ou *caveolce intracellulares*, tres abondantes surt out dans Jes muscles lisses des arteres ou leur nombre depasserait 7 000 par cellule (Rhodin, 1962), peuvent s'o uvrir vers Jes espaces extracellulaires par une ouvert ure d'u n dia metre relativement grand (400 A), et pourraient s'o uvrir dans le reticulu m endoplasmique lisse (Moore et Ruska, 1957).

Ce type de structure est absent des fibres musculaires striees, mais est comrnun dans les cellules epitheliales a fonctions absorptives. On suppQse que ces vesicu les so nt formees par des invaginat ionsde la membrane plasmatique, qui iso lent une portion du liqui de extracellulaire pour !'amener au sein du cytoplasme (micropinoc ytose, voir systerne vacuolaire de la ce llule).

II est possible que ces vesicules jouent un role important dans Ia permeabilite de la membrane des muscles lisses qu i, sans exception, en contiennent toujours. un grand nombre, mais leurs fonctions reelles sont encore inconnucs.

c) LES ORGAN/TES CELLULAIRES

Le *reticulum sarcop!asmique*, d'une structure si e la boree dans Jes muscles str ies , es t quasi absent des muscles lisses. II apparait sous forme de canalicu les sa ns ord re apparent, qui pourraient deboucher a la membrane protoplasmique ou dans Jes *caveolce intra cellulares*, dont ii est quelquefois mala ise de Jes disti nguer (Mark, 1956).

Le *reticulum endoplasmique* rugueux est plutot rare, l' appare il de Golgi est vestigia l, et ces structures sont confinees au voisinage du noyau , de meme que la plupa rt des mitoc ho ndries.

Le noyau est unique, localise a la partie renflee de la cellule, tres allonge (25 µ de longueur pour 1 µ de dia metre). Les mitochon dries sont massees pres des poles du noyau; ii en existe aussi une rangee sous la membrane, juste en dedans des *caveo/ce int ra cell ulares*. On n'e n rencontre guere au sein de l'ap pareil contractile.

d) L'APPAREIL CONTRA CTILE

La majeure partie de la cellule mu<;culaire lisse est occupee par son appareil contractile, mais ii est tres difficile d 'o btenir des images claires de sa structure.

Les etudes au microscope optique n'on t guere permis que de certifier un element negatif: l'appareil contractile des muscles lisses n 'est pas organise comme celui des muscles stries, avec ses myofibrilles et ses sarcomeres.

De nombreuxauteurs (voir F isher, 1944) ont decritdessortes de myofibrilles non striees qui se repartissent en myofibrilles minces pres du noyau et en myofibrilles epaisses en peripherie, et y ont meme vu le support morphologiqu e des contractions rapides et du tonus respectivement.

Les etudes au microscope electroniqu e ont infirme totalement ces vues. Les myofibrilles de ces anciens auteurs resultent de la coa lesce nce laterale de myofilaments. Ces myofilaments d'un diametre de 50 a 80 A et d'une longueur qui ne depasse pas **l** micron sont orientes suivant le grand axe de la cellule et semblent tous identiques.

Les extremites de ces myofilaments penetrent dans des *corps denses*, epars. parmi le cytoplas me, et qui le u r servent de points d'attache.

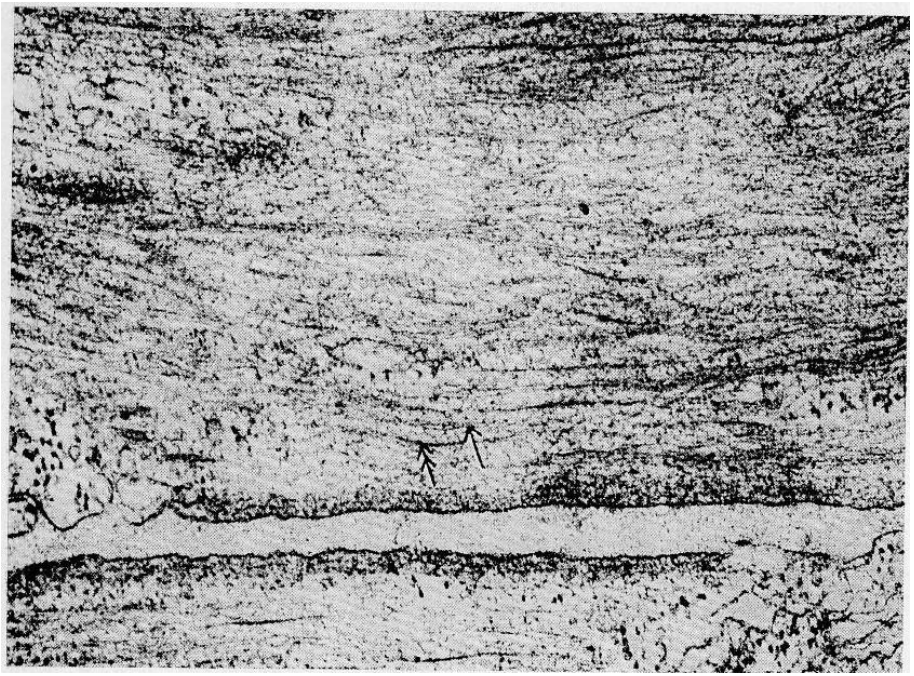
II n'existe aucun autre type de filam ent dans le muscle lisse, et en particulier aucun filament ressemblant aux filaments primaires de myosine du muscle strie (fig. 566).

L'un ifor mite de la structure filamenteuse du muscle lisse de verte bre est tres remarquable et situe ce muscle dans uoe classe a part. En effet, tous les autres types de muscles, aussi bie n les musclesstries que les muscles lisses des inve rtebres , sont constitues d'une structure subm:croscopique ca ra cterisee par la presence de deux types de filaments, Jes uns constitue s d'actioe, les autres constitu es de myosine ou de paramyosine.

Un probleme central, dont la solut ion n'est pas encore determinee, est d'accorder ce fait de !'existence d ' un seul type de myofilament avec le fait non moins certain de la pre se nce des deux proteines contract iles principales, l' act ine et la myosine (voir III 2° *b)*.

II parait exclu de considerer que Jes myofilaments sont composes a la fois. d'actine et de myosine. Du point de vue morphologique, ces myofilaments ressemblent aux filaments secondaires qui remplissent la bande I du sarcomere des muscles st ries. D 'un diametre semblab le (50 a 80 **A),** ils paraissen t constitue s, tout comme Jes fi la ments **T,** d' une double cbaine de molecules glob ulaires de 55 A de diametre, enroulees l' une au tour de l'aut re (Hanson et Lowy, 1963),

avec une periodicite de 420 A. Cette structure est fort differente des filaments primaires de myosine situes dans la ban.de A, qui sont plus gros (140 A), munis de protuberances (!es « ponts » formes de H-meromyosine) et de periodicite plus courte (370 **A)** (voir structure du muscle strie).



F 10 . 566. - *Myofilaments de gesier de poulet a Ires fort agrandissement* (X 80 000).

Les filaments sont droits et d'un diametre unifonne de 50 A. Quelques filaments paraissent plus epais (double fleche) : cet aspect est produit par la superposition de fila ments.

(Micrographie electronique de NEEDHAM et SHOENBERG, 1964.)

Le reseau de filaments des muscles lisses diffracte Jes rayons X apres dessiccatio n de la ccllule et le spectrogramme obtenu peut etre compare a celui que clo nne le reseau des filaments du muscle strie. Alors que ce dernier do11ne deux types de reflexions , attribu6es respectivement aux filaments d' actine et aceux de myosine, le spectrogramme du muscle lisse ne montre qu'un groupe de reflexio ns sim ila ir e a ce lui attribue a l'actine dans Jes muscl es stries (Elliott, 196 3).

De ces etudes se degage la conclusion que Jes myofilaments du muscle lisse so nt formes de F-actine. La localisation de la myosine reste incertaine. Ou bien cllc c11t group6e en fila ments qui se disso lvent clans Jes milieux utilises pour la prepara tio n des cxamcns microsco piq ues, ou bien , et c'est plus vraisemblable, l:1 myos inc cs l d is pcrs6c da n le sar co p la s mc.

e) LES CHANGEMENTS DE STRUCTURE ASSOCJES A LA CONTRACTION

On ne possede que tres pcu de renseignements sur les changements de structure associes a la contraction des muscles lisses.

Les etudes, deja anciennes, des modifica tio ns de la birefringence du muscle lisse avaient conduit a admettre que le mecanisme de la contraction du muscle lisse devait etre semblable a ce lu i du muscle strie (Fisher, 1944).

II est pourtant difficile de comprendre comment la theorie actuelle de la co ntraction des muscles stries peut etre appliquee a celle des muscles lisses. Cette theorie, fruit des brillantes recherches de H. E. Huxley, explique le raccourcissement des muscles stries par !'interpenetration desfilaments d'actine de la bande I entre Jes filaments de myosine de la bande A. Le degre de chevauchement de ces deux reseaux de filaments est proportionnel a la longueur du sarcomere, et la tension engendree en depend directement (voir chap. **XIX,** tome fl).

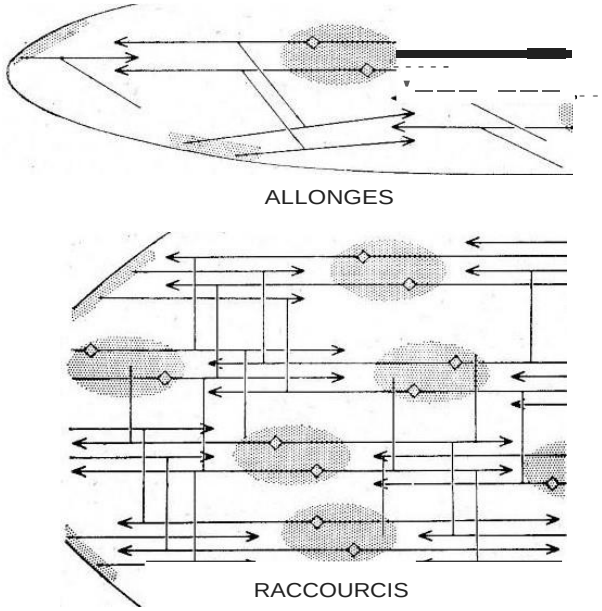
ll est clair que ce mecanisme ne peut se retrouver tel quel dans le muscle lisse qui est depourvu de sarcomere.

Cependant, ii reste bien possible que la contraction du muscle lisse resulterait, comme cellc du muscle strie, d'un glissement relatif des myofilamcnts d'actine. Selon Needham et Shoenberg (1963), le nombre de myofilaments en section transversale est plus grand dans une cellule musculaire lisse contractee que dans une cellule allongee, bien que la distance entre les myofilaments soit aussi plus grande : le volume de la cellule ne change done guere au cours de la contraction. En coupe longitudinale, on observe que les myofilaments restent bien droits, comme s'ils restaient Jes batonnets rigides qu'implique l'hypothese des filaments glissant l'un par rapport a l'autre.

Dans cette perspective, le probleme est de localise1 la myosine et de comprendre comment cette proteine peut amener un glissement des myofilaments.

Tres recemmcnt, Panner et Honig (1968) ont propose une hypothese acceptable, bas6e sur l'etude de la morphologie des myofilaments de gesier de d inde vus au microscope electronique. Ils decrivent des excroissances qui se detachent des myofilaments d'actine a des intervalles reguliers d 'enviro n 300 A et d'un diametre de 30 a 50 A. Leur angle avec l'axe du myofilament d'actine est variable, mais est so uvcnt pres de 90°; la longueur de ces excroissances peut atteindre 1 000 A. Si ! 'o n se rappelle qu'une molecule de myosine a precisement un diametre de 30 a 50 A (suivant l'endroit) et une longueur de 1 500 **A,** on ne peut s'empecher d'assimiler Jes excroissances decrites a une molecule de myosine. Cette conclusion est renforcee par le fait que l'actine extraite du gesier agrege des molecules de H-meromyosine extraite du psoas de lapin : le myoftlarnent d' actomyosine hetero logue ressemble a un myofi la ment d e muscle lisse, avec lcs c xcroissa nces decrites.

Ces auteurs proposent des lors !'interpretation de leurs observations schematisee a la figure 567. Les molecules de myosine seraient attachees aux filaments d'actine par leur tete renflee (qui est la H-meromyosine) dans :1n pla perpendiculaire a l'axe du myofilament. Les par_ties minces_de_ la myosme (rn sont la L-meromyosine) s'accoleraient par pa1res. Les d1meres de myosme attache raient lateralement Jes myofilaments d'actine, !' ensemble formant un



F 0 . 567. - *Organisation des myofilaments dans le muscle lisse allonge et raccourci.*

Les ellipses ombrees denotent les corps <lenses, ou se rejoignent bout, a bo t les filaments d'actine. Leur polarite,qui determine le sens du mouvement, est defime pa la fleche. Les lignesverticales et diagonales representent Jes dimeres de myosine, qu, s'inserent sm les filaments d'acti:ne a un angle qui varie avec la longueur du muscle.

(D 'apres PANNER et H ONIG, 1968.)

reseau tridimcnsionnel. Le glisse ment de l'actine et la tension du myofilament pourraient sc maintenir si Jes lia isons entre un filament d'actine et les nom,breux dimeres de myosine qui l'entourent se forment et se rompent au hasard, l angle entre Jes deux proteines augmentant avec le raccourcissement. Le grand nombre de con nexions et !'interaction aleatoire des molecules proteiques permet alors un gliss e ment, sans que la constitution de gros agregats de molecules de myosine soit necessaire. Un tel arrangement explique la capacite singu liere du muscle lissi.: de maintenir une tension appreciable meme a des longueurs tres petites (20 p. 100 d e 1_0 , voi r I I I, 1° c).

2° L'INNERVATION DE LA MUSCULATURE LISSE

a) L'INNERVATION MOTRICE

Les moda lites connues de l'innervation mot.rice des muscles lisses sonttr es variees, aussi ne peut-on decrire de types generaux que sous beneficed ' inv enta(re. Le' tu de detaillee de tous les organes n'est pas terminee, et 011 peut r aisonnablement s'attendre a d'importantes modifications des conceptions actuelles de !'inn ervation des muscles lisses.

La musculature lisse est soumise a une double influe nce nerveuse, ortho et parasympathique. Mais ii existe des exceptions : le muscle ciliaire est innerve cxclusivement par le parasympathique (Clark, 1937) et le muscle retracteur de la membrane nictitante du chat re<;oit des fibres uniquement orthosympathiques (Thompson, 1958). L'effet de la stimulation de ces nerfs est variable, excitateur ou inhibiteur, sans qu'on puisse formuler de lois generales; il n'existe pas de criteres morphologiques permettant d'identifier]'innervation excita ice de l'innervation inhibit.rice. fl semble possible cependant de distinguei-els axones cholinergiques des axones adrenergiques sur la base des vesicules qu'ils contiennent (voir *c).*

Les axones non myelinises courent parallelement a l'a xe des fibres musculaires oit en groupes de 4 a 20 axones (fig. 568 et 569) , soit isoles (fig. 569). Leur cliametre peut etre fort variable, de I a moins de 0,1 µ, rnais cela ne prouve pas]'existence de differents types de fibres nerveuses. Dans l'intestin au moins (Taxi, 1965), cela correspond a des variations importantes de diarnetred u' n meme axone : des varicosite& alternent avec des 5egments minces. Des mitochondries et des vesicules de type synaptique sont abondantes, sutr ou t dans Jes varicosites. Les axones sont recouverts d'une gaine d e cellnlede Schwann, mais qui est souvent incomplete, voire absente. Les axones sont done en contact avec l'espace extracellulaire, et on corn;oit que !'influx nerveux puisse provoqucr la decharge du contenu des vesicules, non seulement a l'extremite del'axonc mais encore tout le long de son trajet dans la musculature.

Les axones peuvent rester assez eloignes (plus de 300 A) de la membrane p lasm at ique des muscles lisses, mais on observe des zones de contacts plus etroits; l'axone (dont au moins un bord est depourvu de gaine de Schwann) se ra proch a moins e 200 A de la membrane musculaire, sur une longueur de1 a 15 microns. I1 c1rcule frequemment dans une gouttiere menagee dans la membrane du muscle. Toutefois on ne distiogue aucune structure particuliere, semblable a celles qu'on trouve au niveau de la jonction neuro-muscu la ire s t r iee ou des synapses du systeme nerveux centra l. De plus l'axone peut innerver ainsi 2 ou 3 cellules simultanement et continuer son trajet vers d'autres fibres musculaires. On a appele cettc structure une synapse *en passage.*

La densit de !'in nervation est tres variable d'un organe a l'autre: dans Je m uscle c ilia ire ou le ca nal deferent, toutes les ce llules so nt innre vese, ma1s ce n cs t ccrt:1ine mcl11 pas le cas da n\s l'intcstin, lcs vaisscaux ou !'uteus

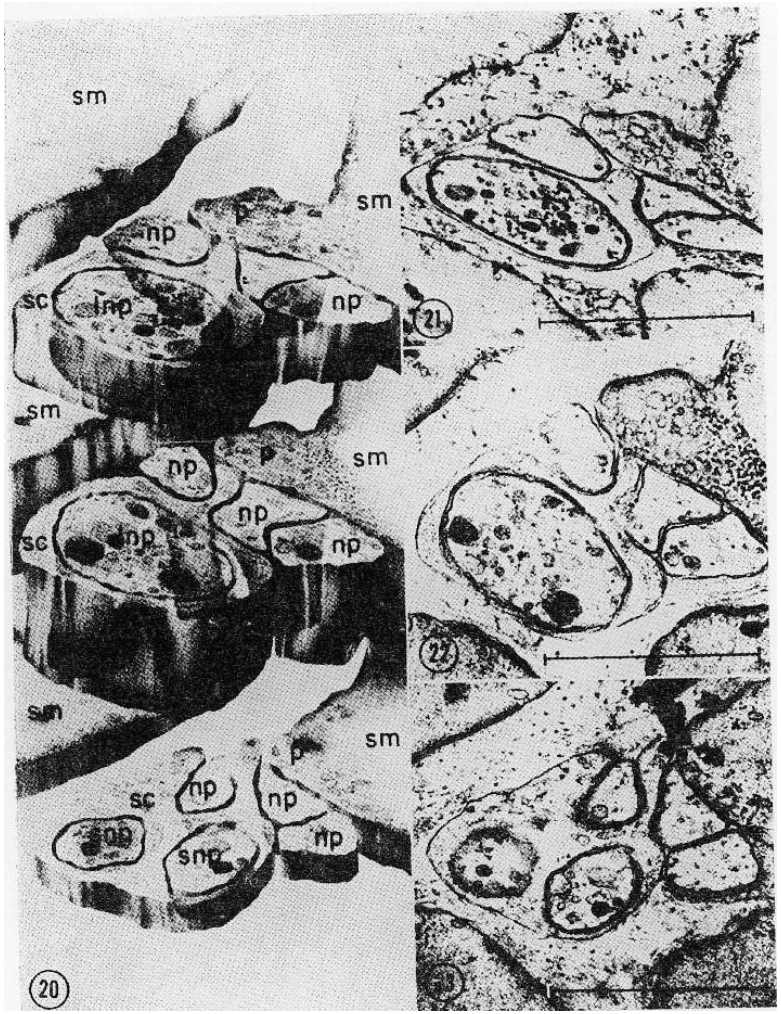


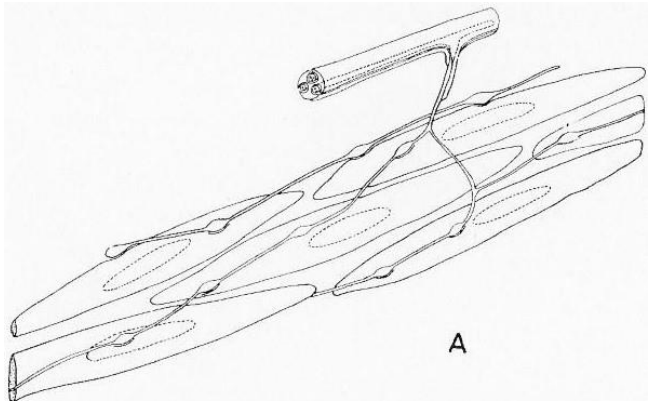
Fig. 568. — *Reconstruction tridimensionnelle des contacts entre un faisceau d'axones, comportant une grosse fibre (np) et deux fibres minces (snp), entourée complètement d'une cellule de Schwann* (sc), *ainsi que 3 fibres en partie dénudées n'ayant pas de contact avec une cellule lisse* (sm).

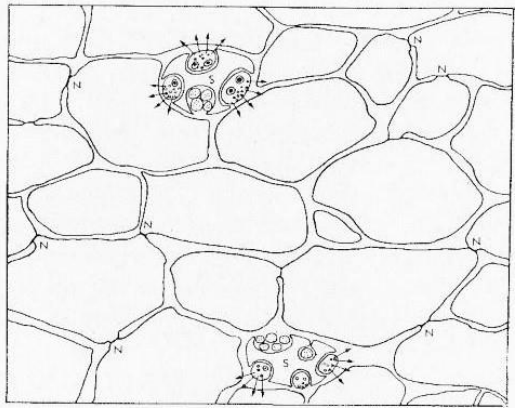
Ce dessin est obtenu à partir de coupes sériées, dont trois sont reproduites à droite. La distance entre les coupes extrêmes est de 1,9 microns. Microgra phies électroniques de la *muscularis externe* du duodénum de grenouille.

(THAEMERT, 1966.)

En conclusion, on peut distinguer les modalités suivantes de l'innervation des muscles lisses (Taxi, 1965) :

1° INNERVATION INDIVIDUELLE (fig. 568) : chaque cellule musculaire est contactée par au moins un axone (muscle ciliaire du chat, canal déférent du rat),





B

FIG. 569.

A, schéma de l'innervation individuelle du muscle ciliaire ;

B, schéma d'une innervation fasciculée (coupe transversale de l'intestin) : S, cellule de Schwann; N, nexus.

(Selon TAXI, 1967.) (Comm. pers.)

2° INNERVATION PLURICELLULAIRE : un groupe de cellules musculaires lisses est innervé par un seul axone (canal déférent de souris et de cobaye, membrane nictitante du chat). Les cellules musculaires se rapprochent en de nombreuses zones où l'intervalle cellulaire n'est plus que de 100 à 150 Å (au lieu des 500 à 1 000 Å habituels). Plus rarement, l'innervation est

post uler soi t une tra nsmissio n musculo- muscu la ir e , s o it une la rge d iffusio n du media teu r c him ique.

3° I NN ERVATIO N FASCJCUL EE (fig. 568) (in testi n de sour is, ra t, co baye ; uret e re d e ra t) : les a xones restent groupes en faiscea ux agissant par media ti o n chimiq ue sur p lusieu rs fibr es mu sc ulair es lisscs, avec transmissio n rnusculo- musc ulaire de l' exci la tio n au niveau des jo nctio ns par a cco le ment de mem brane (nexus). Ce disposit if rea lise u n ver it a b le syncytiu m du point de vue de la c o nductio n le lo ng des me m branes.

U n t ype u n peu pa rt iculie r d ' innervatio n est celui des arterioles de faible d ia rnetre : les fi br es ner veuses reste nt en surface de la couche musculaire, sa ns y penetrer. Les fibres nervet1ses co ure nt da ns l'adventice, sa ns s'approcher a moi ns de 800 A des membra nes muscula ires. Bea uco·up de ces fib re s n ' o nt pas de gain e de Sc hwann , sur tou t du cote qui regarde la couche muscula ire. On pe nse qu' ici a ussi le m ed ia te u r c himiq ue es t l ib 6re en de nombreux e nd roits a la fo is e t que la contractio n survie nt des que sa conce ntrat io n au n iveau du musc le est suffisa nte.

b) L' JN NERVATION SENSO R/EL LE

Au niveau de la musculat ure liss e des bro nches, ce rl a i ns fa iscea ux d e fibres musculai res so nt recou verts par des bouto ns tcrmina ux o u d es fila ments e n ma ssue p ro venant de fibres a ffe re ntes q u i intcrvie nd raie nt da ns ce rta ins re flexes de regulatio n du calibre des bro nches. D'un grand diametre, ccs fib res fo r ment la moitie d u c o ntingent des fibre s a ffere ntes vaga les (Elft ma nn, 194 3). Ces recepteurs sera ie nt Jes o rga nes sensoriels a adap ta ti on lente qui detcctc nl ! ' infla tio n pu lmo na ire (Widd:co m be, 1954), et inter vie nd raient cla ns de nom- breux refle xes a p o int de depart pul mo nai re. E n p ast iculier , le to nus de la musculature b ronchiqu e se ra it un re llexe a u d epar t de ces organes sensoriels, qu 'o n a ppe lle quelq uefo is fuseaux neuro musculair es des bro nches *(spindle)* quo iq ue bien a t o r t, vu leur morphologie toute differente.

c) LA S TRUCTU RE ULT RAFINE DES TERM INATS ONS N ERVEUS ES AUTONOM TQ UES

Les bra nches term ina les des nerfa a uton o miq ues sonl riches en vesicules sem bla bles a u x vesicules p resy uap tiq ue s du type decrit p a r D e Robertis et Bennett (1955), sorte de sacs me mbra neux (200 a 600 A) tran s pare nts aux e lectro ns, et joueraien t un ro le an alogue : ellcs contiendraient le med iat e ur chimiqu e et iraient se decharg er dan s les espaces extracellulair es sot1s l' effet du potcntiel d"ac t io n . Ce s vesic ules, qualifices d ' a g ra nula ires, so nt nombreuses lo ut le lo ng des axo nes au to no miqu es a ssoc ie s a ux muscles, meme en deho rs des sy na pses en passage. En o ul re, o n trouve des axones co nte na nt des ves ic ules do nl le co nte nu est n paquc aux electrons et pour cette raiso n den o mm6es gr:i11111:i iri.:s (fig. 570). (irillo cl P:ila y (1'J62) les o nt class6es en tro is ca tego ries : *11 1w l* : grandc vc, ic11k , (•10 /\ ) ;'1).!l':111d 1l(lya11 (470 /\) fi nc111c 11f gra nu lcux

lom breux da ns le s ganglio s me entcriques; *type Jl* : petit es vesicules(460 A) n c hes c 1 g ra nules, allongcs, tres 0s1111op hiles et a bondants dans Jes ner fs au to n o m iques es muscles; *type III* : petites vesicllles contenant ds pe t its gra m LIe s a r r o nd1s.

, .llest n Mur lln ent tent nt d'associer les types de vesicules avec un mediæur c h 1m 1que e en part1cul1er d a dmettre que Jes ve s icu lcs ag ra nulaires co nt ie nnent

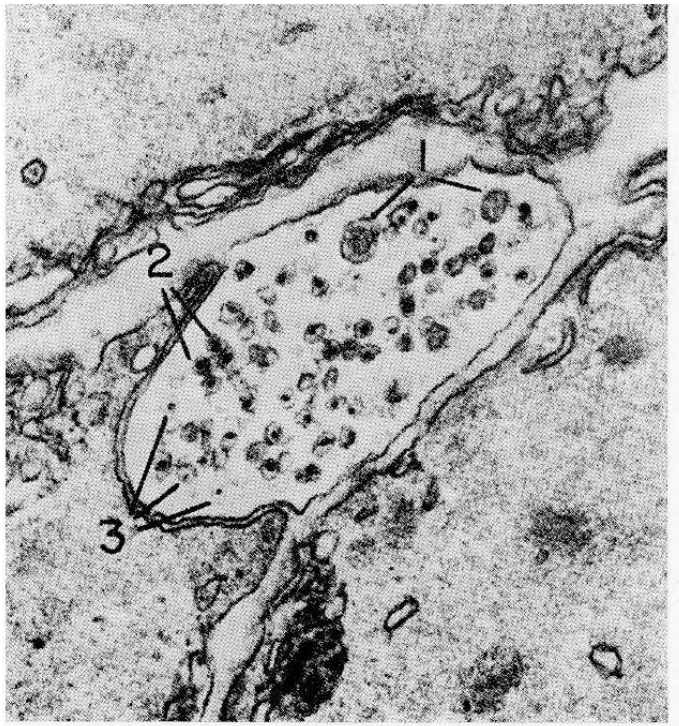


FIG. 570. — *Axone du canal déférent du rat* (× 35 000).

FIG.570. ésicules granulaires nombreuses du type II (2), mais les vési- ules des types I (1) et III (3) sont aussi présentes, ainsi que quelques vésicules agranu- aires. L'axone est à 200 A d'une cellule musculaire lisse et à 500 A d'une autre. Remarquez les nombreux plissements de la membrane (*caveolæ intracellulares*). (Micrographie électronique de MERRILEES, BURNSTOCK et HOLMAN, 1963.)

. 11·ity lcho lne _et app ar tie_nnent a des axones parasympathiqu es, ta dis qu e 1 .., i ig, 1nula11es co 11tlennent des catecholamines et ap nt iennent ddes , 11 .... 1H I1isy mpath ques. Sans qu'on puisse tenir cette bypoh esepour d efini- " <1 11 exposer lcs no rnbre ux arguments qui l'ap pu ient :

I .., l'<'S1(·1di.:;, *Rr11111i/airl's* so nt c o mmunes (ans lcs organes riches en 1111 .. 11 1)'q 11c (c 11 1:il dl'.Jc r\'111, ;1rk rioks, muscle dilalati.;u de !'ir is,)

quoiqu'on y trouve aussi des vesicules agranulaires. Les vesicules *agranulaires* se retrouvent surtout dans la vessie et les poumons, organes à predominance parasympathique. Dans le tractus gastro-intestinal et le muscle ciliaire, les axones contiennent surtout des vesicules agranulaires; les axones à vesicules granulaires se trouvent surtout dans la couche musculaire externe.

2° La *noradrenaline marquee* au tritium et injectee par voie intra veineuse se fixe dans les vesicules granulaires (Wolfe, Potter, Richardson et Axelrod, 1962).

3° La *fluorescence* caracteristique des catecholamines d'un organe est corrélée avec la presence de vesicules granulaires.

4° Les axones riches en vesicules agranulaires sont riches en *acetylcholinesterase.*

5° La premedication à la *reserpine,* qui epuise les reserves en catecholamine, vide aussi les vesicules granulaires et les transforme en vesicules agranulaires (Taxi, 1965). En revanche, l'injection d'*iproniazide* accroit le nombre des vesicules granulaires par rapport à ce lui des agranulaires.

II. - L'EXCITATION DU MUSCLE LISSE ET SES BASES IONIQUES

Von Briicke et Orbeli (1910) furent les premiers à signaler l'existence de phenomenes electriques durant la contraction des muscles lisses. Bacq et Monnier (1935) ont etudie à l'aide d'electrodes extracellulaires l'effet d'une stimulation des nerfs hypogastriques et d'adrenaline sur l'uterus de chatte. Ils concluaient que toute contraction s'accompagne d'une diminution de polarisation, tandis que toute inhibition s'accompagne d'une polarisation. C'est par le travail de Bozler qu'on obtient une idee claire de la physiologie des muscles lisses. Apres avoir fait une distinction entre les muscles multi-unitaires et les muscles viscéraux, il pouvait conclure que les phenomenes d'excitation dans le muscle lisse sont semblables à ceux des autres cellules excitables, comme le muscle strie ou les nerfs (Bozler, 1948).

En appliquant la technique des micro-electrodes à la musculature lisse (Bülbring et Hooton, 1954), on a finalement obtenu des valeurs precises du potentiel de membrane. Ainsi il devenait possible d'analyser les potentiels de membrane suivant la theorie de Hodgkin et Huxley (voir chap. I) basee sur l'equation theorique de Goldman :

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K(K)_e + P_{Na}(Na)_e + P_{Cl}(Cl)_i}{P_K(K)_i + P_{Na}(Na)_i + P_{Cl}(Cl)_e}$$

L'application de cette equation suppose une connaissance des concentrations (en toute rigueur, des activites) intracellulaires et extracellulaires et des constantes de permeabilite pour le potassium (P_K), le sodium (P_{Na}) et les chlorures (P_{Cl}).

1° LE POTENTIEL DE REPOS

La determination precise des potentiels transmembranaires des fibres lisses est difficile en raison des diametres restreints des cellules (4-7 µ.), de la quantite importante de tissu conjonctif et des mouvements spontanes. En outre, les cellules douees d'activite spontanee presentent des fluctuations du potentiel de repos. En depit de toutes ces difficultes, plusieurs chercheurs ont reussi à obtenir des valeurs reproductibles avec une variance restreinte. Quelques valeurs sont resumees dans le tableau I.

TABLEAU I

POTENTIELS DE REPOS ET POTENTIELS D'ACTION (EN mV)
DE PLUSIEURS FIBRES LISSES DETERMINES PAR DES ELECTRODES INTRACELLULAIRES

CELLULES	POTENTIELS DE REPOS mV	POTENTIELS D'ACTION mV	AUTEURS
Trenia coli de cobaye	51,5	59	Holman, 1958
Trenia coli de cobaye	55	62	Bülbring et Kuriyama, 1963 *a*
Colon de lapin	44-49	20-60	Gillespie, 1962 *a*
Myometre de rat (ovariectomise)	35	-	Marshall, 1959
Myometre de rat (cestrogenique)	58	65	Marshall, 1959
Myometre de rat (progesterone)	64	-	Marshall, 1959
Iris de lapin	56	-	Bülbring et Hooton, 1954
Vessie de lapin	40	35	Ursillo, 1961
Canal deferent	57	57-90	Burnstock et Holman, 1961
Petits vaisseaux de grenouille	41	60	Funaki, 1958
Aorte de tortue	35	36	Roddie, 1962

De ces valeurs ressort que le potentiel de repos dans les muscles se tient à un niveau relativement basse. Une autre caracteristique est l'instabilite de ce potentiel. A cote des ondes sinuso'idales ou des potentiels generateurs responsables de l'automatisme (voir paragr. II 3°), il y a encore des fluctuations de quelques millivolts qui persistent pendant plusieurs minutes (Bülbring, 1955).

Bon nombre d'etudes du potentiel de membrane du muscle lisse (Bülbring, 1962; Marshall, 1962; Casteels et Kuriyama, 1966) tendent à exploiter les informations fonctionnelles des concentrations ioniques et des permeabilites membra-

Cette theorie, basee sur !'equation de Goldman (Hodgkin et Katz , 1949) , rend compte du potentiel de repos de l'axone géant (Hodgkin, 1964) et du muscle strie (Hodgkin et Horowicz, 1959) . La situation est plus compliquee pour le muscle lisse. Ceci est dG largement a certains difficultes quant a la determination des concentrations intracellulaires en ions et des flux ioniques.

a) LE CONTENU JON /QUE

Une premiere limitation vient de ce qu'on ne peut guere etudier la relation entre Jes potentiels de membrane et la distribution ionique que sur des preparations *in vitro*. La question se pose donc de savoir si Jes valeurs obtenues *in vivo* sont differentes de celles obtenues *in vitro*. Les rares observations electrophysiologiques obtenues *in vivo* sont en accord avec les resultats obtenus dans des conditions tres artificielles (voir Speden, 1964; Funaki, 1961). Par contre , le transfert d'une preparation a un milieu artificiel perturbe son contenu ionique, surtout en potassium. Le tissu s'adapte en general a son nouveau milieu , et la distribution des ions atteint ,111 nouvel etat stationnaire. Les causes exactes de ces perturbations sont encore inconnues, mais pourraient resider en l'absence de certaines substances proteiques et en la composition simplifiee des solutions artificielles.

Le contenu total en ions et l'espace extracellulaire de plusieurs muscles lisses sont resumes au tableau IL

TABLEAU LI

LE CONTENU TOTAL EN IONS ET L'ESPACE EXTRACELLULAIRE DE PLUSIEURS MUSCLES LISSES DANS UKE SOLUTION ARTIFICIELLE

TISSU	K+ en mEq/kg de tissu	Na+ en mEq/kg de tissu	Cl en mEq/kg de tissu	ESPACE EXTR.*	AUTEURS
Trenia coli de cobaye	81-84	57-63	73-77	35 p. 100	Casteels et Kuriyarr(1966
Myometre de rat (restrogene)	63	89	94	57 p. 100 (C2H5SOs)	Casteelsel Kuriyama, 1965
Myometre de rat (restrogenc + progester one)	59	84	91	56 p. 100 (C2H5SOn	Casteels et Kuriyama, 1965
.Myometredclapin(restrogene)	76	10]	79	-	Kao et Siegman, 1963
Myometre de la pin (restrogene + progestero ne)	83	95	82	-	Kao et Siegman, 1963
Canal defe rent de cobaye	82	57	69	29 p. 100 (sorbitol)	Casteels (non publie)

* L'espace extracellulaire a ete determine avec du sorbitol ou a vec du sulphonate d'ethane (Goodford et Ling, 1959)

b) L'ESPACE EXTRACELLULAIRE

Le calcul des concentrations intracellulaires exige une connaissance de l'espace extracellulaire et de la quantite de matiere non volatile. Tandis qu'on peut mesurer l'espace extracellulaire du muscle strie avec de l'inuline, cet espace inuline ne correspond pas a la valeur reelle de l'espace extracellulaire du muscle lisse. Goodford et Leach (1966) ont demontre la presence d'acide hyaluroniquc cntre Jes fibres musculaires du *tamia coli* : cette substance empeche la distribution uniforme de l'inuline dans tout l'espace extracellulaire en raison de l'entrelacement forme par Jes molecules d'acide hyaluronique (Ogston et Phelps, 1961). Ceci revient a exclure certaines molecules en fonction de leurs dimensions . Pour cette raison, il est indique d'employer des molecules plus petites , comme le sorbilol , le mannitol ou le sucrose. Ces substances ue penetrent que lentement a travers la membrane cellulaire et peuvent donc servir a determiner le veritable espace extracellulaire. Bozler (1967) n'accepte pas ce point de vue et ii explique la difference entre les espaces d'inulinc et de sorbitol par une penetration lente de la derniere substance dans les cellules.

c) LES CONCENTRATIONS INTRACELLULAIRES ET LES POTENTIELS D'EQUILTBRE

Au tableau III nous rapportons Jes concentrations intracellulaires des ions importants et les potentiels d'equilibre correspondants, calculés a partir des concentrations ioniques.

TABLEAU III

CONCENTRATIONS INTRACELLULAIRES DES IONS EXPRIMEES EN mM / LITRE D'EAU CELLULAIRE ET LES POTENTIELS D'EQUILIBRE CALCULES

TISSU	(K); mM/1	(Na); -	(Cl)i -	EK mV	E.	Ec1 -	AUTEURS
Trenia coli de cobaye	165-180	22-32	53-66	90	43 - 21		Casteels et Kuriyama, 1966
Myometre de rat (restrogene)	156	29	48	- 88	41	- 28	Casteels et Kuriyama, 1965
Myometre de rat (restrogene + progesterone)	149	23	41	86	48	30	Casteels et Kuriyama, 1965
Intestin defe rent de cobaye	151	32	56	- 87	39	23	Casteels (non publie)

Quelques conclusions sont immediatement apparentes. La difference entre le potentiel de membrane et le potentiel d'equilibre pour le potassium est plus grande que dans le muscle strie ou le muscle cardiaque. Les valeurs du potentiel d 'equilibre de sodium permettent d'expliquer Jes phenomenes d'activation de la membrane par un influx d 'io ns sodium. Quant au potentiel d'equilibre pour les c hloru res, ii y a un decalage net entre cette valeur et le potentiel de repos; on ne peut done parler d'une distribution passive du chlo rure (Casteels, 1965, 1967 *a).*

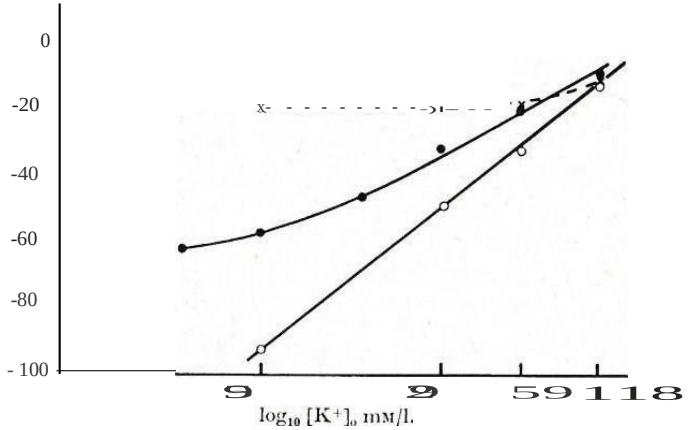


FIG. 571. - *Les modifications du potentiel d'equilibre des chlorures* (x), *du potentie f de repos(•) et du potentiel d'equilibrede potassium(o) en fonction de la concentrarion exte rne en potassium.*

La concentration externe en potassium est exprimee en mM (echelle logarithmiqu e). Les solutions sont maintenue s isotoniques en remplai;ant NaCl par une quantile equivalente de KC!.

(CASTEEL$ et K URIYAMA, 1966.)

Les differences entre le muscle lisse et le muscle strie deviennent encore plus manifestes si ! ' on compare !es differents potentiels pendant une depolar isa t io n au potassium avec des solutions isotoniques (NaCl + KC! = constante).

La figure 571 nous montre que Ia pente maximale de la courbe, traduisant les modifications du potentiel de repos, n'atteint que 38 mV pour un changement de (K)e par un fa cteur de dix. Cette pente reste toujours inferieure a celle du potentiel d 'equilibre de potassium calcule (EK) et cette difference peut etre cxpl iq uee par !' importa nce relative des permeabilites au sodium (PNa) et aux c hlo ru res (Pei).

Un second aspect interessant de cette relation est la stabilite du potentiel d'equ ilibr e des chlo rures. Ec_1 se ma int ient a - 19 mY en depit d'une depola risati o n de la membrane. Cette stabilite de Ec_1 expliqu e le maintien de l' eq uilibre os motique dans les solutions is o to niques a taux eleves de potassium (Casteels et Ku riya ma, 1966) , c a s t o ut different de celui du muscle strie dont le volume des ccllu lcs au g mc nt c da ns de tc llcs co nd itio ns. La distributio n des ch lo ru r es du

muscle strie etant passive, la depolarisation de la membra ne doit s'accompagner d 'une augmentation de la concentration intracellulaire des chlorures; le maintien de l'electroneutralite exige une entree concomitante d'ions potassium. Cette augmentation de la quantite intracellulaire d'ions cause la turgescence des cellu les (Boyle et Conway, 1941). La valeur elevee de Ec_1 dans le muscle lisse permet une depolarisation de la membrane sans qu'il y ait une penetration de quantite appreciable de chlorures.

d) LES PERMEABILJTES MEMBRANAIRES

Le calcul du potentiel de repos par l'equatio n de Goldman suppose la connaissance des concentrations intracellulaires et de Ia permeabilite des ions K^+, Na^+ et $c\text{-}1$. Ces permeabilites peuvent se calculer a partir du rapport flux passif/co ncentration (entree/concentration externe pour le sodium, sortie/ concentration interne pour le potassium et le chlorure). Le flux ionique de cellules en etat stationnaire peut se calculer par !' equation de Keynes et Lewis (1951) : $m = KA \frac{V}{} Ci$ *oil* m est le flux en mole· cm^{-2} ·-s^{-1}; V/A le rapport moyen entre volume et surface des celJules en cm, Ci la concentration intracellulaire en mole par cm^3 et K la constante de vitesse en-s^{-1} pour une espece d 'ion.

La constante de vitesse d'echange du potassium dans Jes cellules du trenia coli varie de 0, 554 hr^{-1} suivant Born et Buibring (1956) a 0,649 hr^{-1} suivant Durbin et Monson (1961). Pour l'affiux des ions chlorures, on trouve une constante de vitesse de 0,0693 $m\text{-}n^{-1}$ (Casteels, non publie). C'est surtout l' ec hange de sodium qui est difficile a mesurer a cau se de sa rapidite. La valeur la plus probable pour cette constante de vitesse est de 0,231 mn-¹

A partir des concentrations intracellulaires et des constantes de vitesse on 0 btient les valeurs suivantes des flux ioniques : 12 pmole · cm^{-2} · s^{-1} pour le sodiu m, 4,8 pmole · cm^{-2} · s^{-1} pour le potassium et JO,7 pmole · cm^{-2} · s^{-1} pour le cblorure. Le champ electrique diminue la sortie de potassium, tandis qu 'il augmente l'entree de sodium et la sortie de chlorure. Pour ces raisons le rapport $\frac{\text{flux}}{\text{concentration}}$ sous-estime Ia permeabilite au potassium et surestime la permea bilite au sodium et au chlorure. En divisant ce rapport par le facteur $\frac{EF/RT}{1 - e^{xp}(-EF/RT)}$ (Hodgkin et Katz, 1949), on peut corriger la valeur de PK, PNa et Pc_1 · Ces valeurs sont respectivement JO x 1-0 ^{8}, 2,2 x 10 - s d 8,6 X 10-s cm·-s^{-1} ·Les rapports PNa / PK et $P c_1$/PK sont 0,22 et 0,86. La <>mpa raison des constantes de permeabilite du muscle lisse aux valeurs mesurees , d 111s le muscle strie de grenouille (Hodgkin et Horowicz, 1959) suggere que l.1 me mbran e ce llula ire du muscle lisse se ca racte rise par des valeurs restreintes cl.: la pc rm ea bilite au potassiu m et au chloru re .

L' intr oclu c lio n de ces rap ports ct des co ncent rati o ns io niq ues dans l' eq ua- 1 10 11 de C old 111a11 d l \Jl ll C 11n c valc11r d e 3 0 mV pour le potc nlicl de rep os,

done une valeur nelternent inferieur e a la va leu r o bse rvee. C ec i po urrait ctre du a une so us-estim a tion de PK a la suite de d iffusio n a la queue Jeu leu des io ns p otas siu m (« si ngle file diffu sio n » de H odg kin et Keynes, 1955) ou au fail que le potentiel de repo s est du partielJement au fonetio nnement co nt inn d'une pompe electrogene a so di u m (C as teels, 1968).

e) LES PARAM ETRES DE LA MEMBRA NE

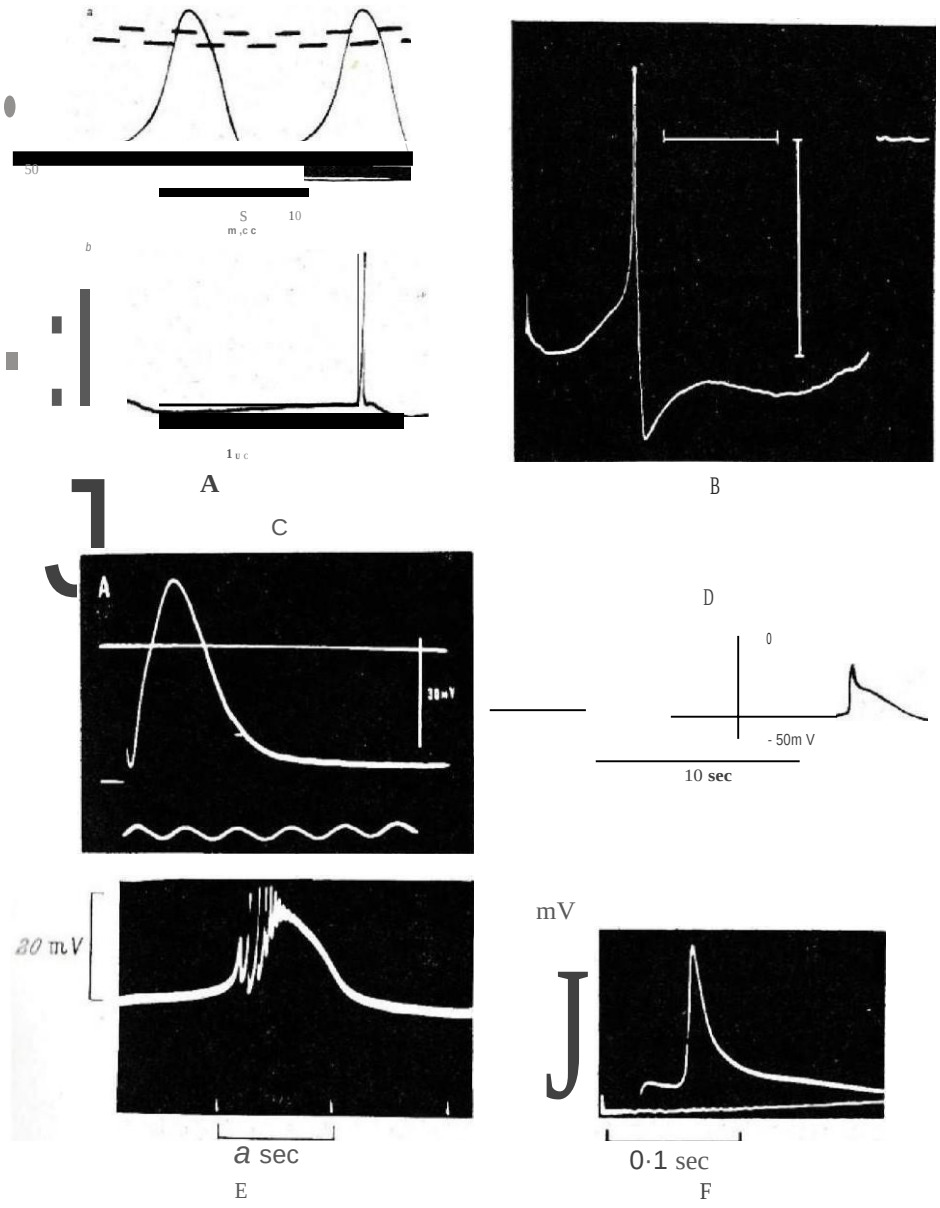
On a souvcnt essaye de deter miner la resis ta nce specifiquc (e n n cm²) et la ca pacile specifique de la membra ne en p.F/cm² des mu scles lisscs en etudia nt la distribut ion spat iale d ' u n cour a nt applique par voie intn cellulairc. O n ea lcu le la resista nce spec ifique e n s upp o sa nt que le courant se dis tribu e d ' u ne fac;o u homogcne sur toute la surface d' u nc celluJe : elle egalc le produit de la res is tance membranaire effective par la su rface d' une cellu le. C c ttc mctho dc ne co nvie n t pas aux muscles lisscs, en ra ison de la va leu r e levee de la resistance longitud ina le int erne (d ia metre des cellu les 5 µ et lo ngueur 100 µ) et surtou t en ra iso n de la d is tr ib ution du coura nt da ns les I roi s d im e n sio ns du t iss u (Tomi ta. 1966 *a).*

Tomita (1966 *a)* utilise une meth ode differc nte. II ca lc ule la capacit e membranaire a p artir de la consta nte de temp s de Ja ph ase init iale du p o te ntiel d'act io n et a partir de la vit essc d e co nducti o n (rnethode de Tasaki et H agiwar a, 1957). La resista nce membra naire es t obte nue a partir de la constante de temps du potentiel elect roto nique pr oduit p ar une po lar isatio n ext racellu la ire et a pa rt ir de la capa cite membranaire calculee. On o bt ie nt 3 µ F/cm ² pou r la capac ite et 20 a 30 kD. crn² pour la resist a nce. L a va le ur redu ite de la capa,cite est en accord a vec l ' a bse nce d ' un systeme tu bula ire el la valeur ele vee de la resis ta nce est en accord avec la petite per mea bilite au p o tassiu m.

2° LE **POTENTIEL D'ACTION**

Bozler (194 8) a cl ass e Jes muscles lisses s ui va nt la co nfiguratio n de le u r p o t e nt iel d ' act io n mesur e a l ' aide d ' electrode s ext race llula ires, descrip tio n co nfirmee depu is po ur plusieurs tissus par Je s ob s e r vatio ns a vec de s micro - electro des intrace llulair es.

Les caract 6ris tiq ue s d es p o tenti e ls d ' ac tio n varient de t iss u a t iss u su ivant les co ndit io ns cxpcr imen ta les. La vitesse de de polari sati o n d es p o te nt iels d ' ac t io n est len le : 7 V/s pour le *tr.enia coli* (Biilbring et Kur iya ma, 1963 *a*), 18 V/s p o ur le ca na l defe rent (Ku riyam a, 1963) ct 13 V/s p our le myometre sous l' in.flu en c e d ' restrogene (Marsha ll, 1959). On pcut souve nl. o bse rver u ne in ver- sio n du p otent ie l de memb ra ne *(o ve rshoot)* de 7 mV *(ttm ia coli* ou uteru s) a. 1 5 mV (canal deferent). C'est surtout pendant la repolarisati on qu ' o n o bser ve tine gra nde d ive rs ite. Elle peut avoir lie u immedia lement apr s la depola risat io n avec la fo rm a tio n d ' u n po ten tiel de poio te, analogue a c eu x des ncrfs ou des muscles stries. La du ree en est d 'a peu pres 10 ms. De tels potent iels sc pro- duis e nt d a ns le *tamia coli,* le cana l defere nt, le myomctre, le colon e l cer lai ns vai:;sca ux (fig. 572). Ccs polcntiels n' ont pas loujours la co nfig ura lio n class iq ue



I·1<;, 572. - *L es aspects des pote11rie/s d'ac ti on dans q11clq11 es mu scles li sse s.*

/\ , *l rl'llia roli* de cobaye. Remarq uez la di fference en vitesse d 'enre gistreme nt 1,1,1 , r-11N, 195 8). B, canal d efere nt de cobayc, obtcnu r ar st imulat ion des fibre s 1111 u l:iirc (8 uRNSTOCK e l HOLMAN, 1961). C, arte riole, ob tenu pa r stimulation , I,, ı11q11c (F uN11K1, 19 6 0). D, veinc ca ve intc rie ure de la to rtuc (Rooo tE, 1962). I 11H•t n: de cobayc (1 R1s11wA c t K o n11v11s H1, 1962) . P, ute rus grnvid e de rat, apres 1111111h1lion clcctriquc (' 111-11-1-1s c t K, m tYAMA, 1965).

et on t parfois une forme irreguliere ou complexe (Holman, 1958; K ur iyama, 1961). Cettc configuration abcrrante pourrait ctre due a une inter ventio n de l'activite des cellules voisines.

Les potentiels d'action avec plateau constituent un autre type. Ces potentiels ressemblcnt aux potentiels du muscle cardiaque. Cettc configura tion s'o bserve <lans !es fibres lisses de l'urctere (fr isa wa ct K oba yashi , 1962), de l'estomac (Bozler, 1945)et de certains vaissea ux (Rodd ie, 1962).

La distinction eotre les cellules presen tant des potentiels de pointe et des potentiels d'action avec plateau n'est probablemcnt pasfondamentale puisqu' o n pcut transformer un type en un autre par des modifications de la solution extraeellulaire. La presence du plateau est aecompagnec dans l' uretere d 'un e pe riode refractaire prolongee, de sorte que le muscle se relachc entre deux potcntiels d'action (Bozler, 1948). Dans Je s muscl es l isses prescntant des potcntiels de pointe, la periode refractaire est beaucoup plus courtc, de sorte que les contractions successivesfusionnent en un tetan os (fig. 59l).

D'aprcs l' hypothese de Hodgk in et Huxley le potentiel d 'act ion serai t du a un e a ugm e n tatio n instantanee de la conductance pour le sodium avec un deplacement du potentiel de membrane dans la direction du potcntiel de la pile au sodium (EN_0). La membrane sc rcpola rise a la suite d'une normalisation du PNu ct d ' une augmentation du PK .

Comm e nous l'avons vu dans la discu ss io n de s gradients io niq ucs . la valeur du ENa en sol utio n physiologique pennet d' invoquer un tel processus pour expliquer la genese du pote nticl d'action.

Toutefois, une etudc dctaillee de la relatio n entre !' a mplitude et la vitc ss e d e depolarisation du potentiel d'action et la concen trat io n extrac ellulaire en so diu m mene a ccrta incs difficultes qui re ndent mala isce ! ' a pp lica tion de cctte th eo ric a ux muscles lisses.

Singh et Acharya (1957) et Bozler (1960) ont observe des co ntra ctions de l'esto mac de gre no uille da ns des solut ions trcs pauvres en ions et Kolodny et van der K.Joot (1961) oDt etudic des contractions et des potent icl s d' ac t ion du mcme tissu, immerge dans une solution de sucro se.

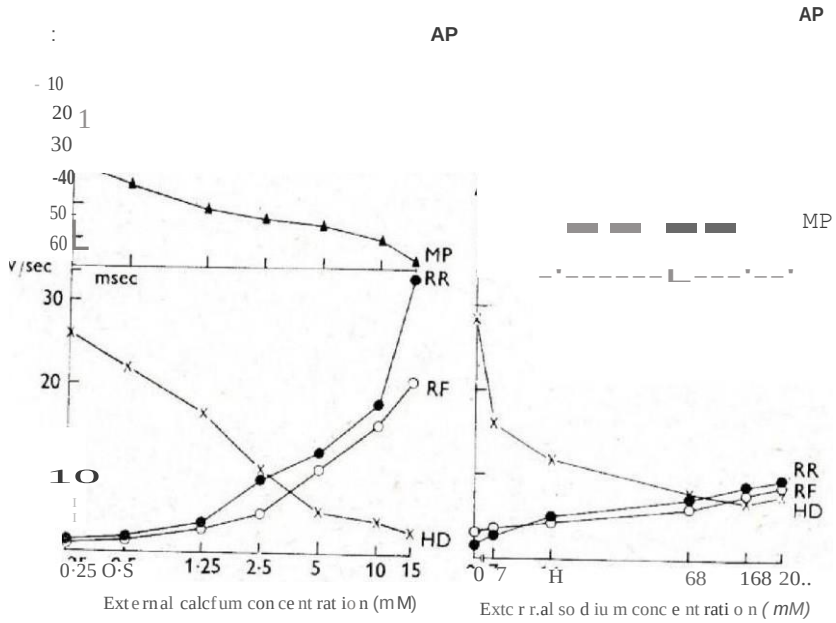
l fo lman (1958) et Biilbring el Kuriyama (1963 a) ont trouvc que }'amplitude et la vitessc de depolarisation des potentiels d ' actioo dans le *tamia coli* ne sont pratiquement pas changees par un e mo dificat io n de sod iu m exterieur de IO a 1 50 m M (fig. 573 *b).*

La concentrati o n cxt racellulaire en ions ca lciu m a par contre une influence beaucoup plus prono ncee que le sod ium (fig. 573 *a)* ct les pote nticls d' action o bt e nu s da ns des sol ut io ns deficientcs en sod ium son t largement depcndantes du taux extr acellulairc e n calc iu m. Une relatio n similaire entr e le taux cxtracellulaire en calciu m et Jes cara cte ristiques du potcntiel d'ac tio n cxiste pour les cell ulcs du ca na l defere nt (Bennett, 1967).

L'cxp licatio n de ccs phc no mc nes re tc e nco re hypolh etique. Holman (1958) a propose que le mccanism e de s tr a nsport curs de sod iu m est peu devcl o ppe dan s le *Lamia coli.*

Selon une autrc explicatio n (Billbring et Ku riyam a , 1963 *a),* !es io ns ca lciu m pourraient remplacer les io ns sodium pendant la phase de dep olarisati o n du potentiel d'action.

On connait d'ailleurs d'a u tres exemples ou le co ura nt de de po lar isa tio n est tra nspor te par des ions calcium : Jes fibre s mu s cu la ire s de s c rustaces (Fall et G insborg , 1958) et d e b a rnacle (Hag iwara et Naka , 1966).



I 11:.' 573. - *L' i11flue11ce du taux extracel/ulaire de calcium et de sodium sur le potentiel d,• repos* (MP), *et sur /es caracteristiques d11 potentiel d'a ction : amplitude (AP) , 111ess e de depolarisation (RR) , vit esse de repolarisation (RF) ct la duree du potcntiel ,I " tt io11, m e s 11re e a mi -hauteur (H D) .*

(B i.iCBRING et K URIYAMA, 19 63 a.)

1,tic hypothcse s' accorde a vcc le fait que la tc trodo toxine - une sub stan ce opil lilo que sclecli vement (' a ug mentati o n de permea bilite au so di u m pe nda nt l, 1 •h nt ie l d "a c t io n (Narahashi, Moore et Scott, 1964) - n'a pas d'effet sur I, 1'1•il'11t ie ls d 'act io n du *tamia roli* ou du canal deferen t. Les io ns manga neu x 1111,1· ubstance qu i bloqu e les p o tc nticls d'a ctio ns a base de cal cium (Hagiwara 1 l d ,ijim a , 1966)- empechent auss i les pote nticls d 'act io n da ns le *f<En ia c oli* 1 H 1111111u r a , Hotta et O ha hi, 1966). Ccrtains ind ice s pcrmett e nt d o ne de 110 11H· quc lcs io n sodiu m nc . ont pas scu ls a trans porter la charge penda n t la , , 1 1, dr d6polaris:itio n d u polc ntic l d ' r1c t io n.

3° L ' A UTOMATI CIT .E
ET LA CONDUCTION INTERCE LL U LAIRE DES MUSCLES LISSES

Les muscles lisses visceraux sc contractcnt plus ou moins ensemble. Cette synchronisation est due a une propagation de l'a ctivite d'une cellule a d 'autr es, sans qu' inter vienne le systemc ncrveux au tonomique.

Dans lcs muscles multi-unitaires par contre, comme Jes m uscles pilo-moteurs, le muscle ciliaire et la membrane nictita nte, les fibres se comportent plut6t comme des unites iso lees et nc sont activecsque par voie nerveuse (Bozler, 1948; Burnstock et P rosse r, 1960). L' activite electrique de ccs derniers tissus n.'a pas ete etudiee avec des electrodes intracellulaires.

L'organisation fonctionnelle des muscles lisscs dans les vaisseaux ne correspo nd pas complctemcnt au type multi-unita ire. L'enrcgistrement d'une certa inc activit6 electrique clans les va issca u x avec la methode au sacc har ose (Sacchar osetre unwand methode, sucrose-gap) (voi.r tome TI p. 44) par Keatinge (1964) indigue qu'il existe aussi dans ces tissus des contacts intercellula ire s. Nea nmoins, la resistance elevee d ' une languette d' artere dans une solution d.: saccharose montre que ces contacts sont moins oombreux que dans l' intestin ou dans le myometre.

a) L'AUTOMATICITE

L' origine de l 'automaticite des muscles lisses visceraux est musculaire, puisq\te cctte activite s'observe clans des tiss us depourvus de toutc innervatio n, comme les fibres usses de l'amnios (Prosser et Rafferty , 1956), ou des tissus de11erves artificiellement (Evans et Schild, 1953). Cctte propricte peut etre inhcrcnte a cha.que cellule commc dans l'intestin *(tO!nia coli)*, ou bicn elle peut etre limitee a cc rtaincs cellules generatrices, comme dans la region perirenalc de l'uretere (Bozler, 1948) ct dans la partie ovarienne et ccrvicale de I' ute rus sous influence d' restrogene (Marsha ll, 1959).

L'activite observee avec une electrode int racellulaire est probablement composec de J'ac t ivite inherente de la cellulc et de l'activite transmisc par des cellulcs voisines. Ccci explique partiellcmen(la variabilite des potent iclsd' aclion. Ccs potentiels peuvent se dcvcloppcr a partir d' un potentiel generateur typique ct alors ii s' agit d' une ce llule generatrice, ou bien imme diatement a partir du potentiel dc r epo s. Dansce dernier cas ii s'a git d ' u neactivite transmise (Marshall, l959; Holman, 1958) (fig. 575).

Les potentiels generateurs, semblablcs a ceux du creur, ap paraissent surtout dan s les situations d' hyperexcila bilitc, comme en p resence d'acetylcholine, de tau x elev 6 de potassi1.1n1 ou, pour !'uterus, so us !'influence ccstrogcni.que. Ccs ondcs gcncratriccs se carac tcrisen1. par le fait que leur coms est modific par u n potcnt,icl d'actio n, co mm o dan le cccur . On doit do ne le dis tingue r des

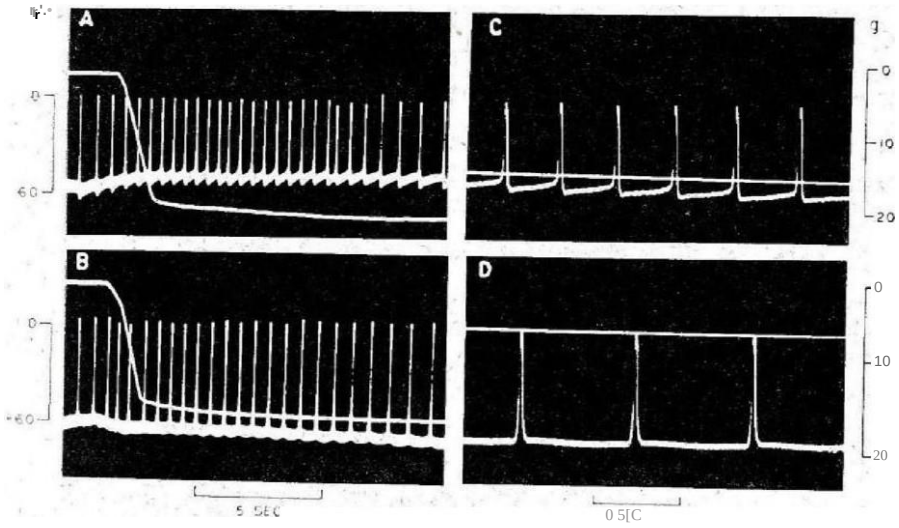


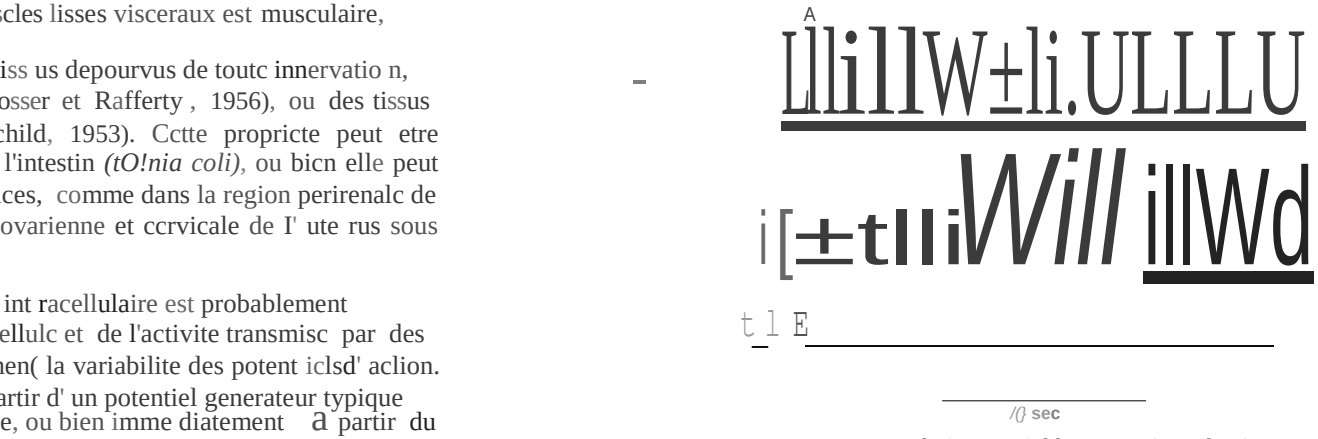
FIG. *574: Enregistrement intracellulaire des potentiels d'actio er de la te11s1011 d ' 1111 m yo m e tr e so us influence predominante d'<Esfr:gine.*

All! cellule avef:c activite spontaneepar uoe depolarisation Jente cntre !es potentiels ac on succcssi s.

fl 8 ccliule bns activite spontanceet probablemcnt activee par des cellules voisnes ..cmarquez a sence de Ja depolarisation Jente.

C , m me type d'activite que A mais a une vitessc d'enregistrcment plus rapide.

D , meme ceUule que B, ma.is a une vitcssc d'enregistremenl plus rapide.



Fm. 575. - *Les r lations variables entre /es onde.t /ent es e1 /es pote11t1els de poime dons I<! tll'nia coli.*

, y1t c \1ro1 isat ion va(iable entre ces dcux phenomenes membran ·, cl ac uon se proclnise nt a partir de differcnlcs valcurs de la li ondes le ntes n'atl e1gnent lcu.r maximum en C p l, 1 ltl ova n L 'quc les 1 1 oni sat 1on est par falle, roais en B, Jes potenticls de ointe pr or,qo uent lesp o tcntiels de pob1e, et eo '?, ii ya des pot nlie ls gc:: r t 1 , . n , onces 1cntcs ans poten11el s d 'ac ti on .

(0 () 1. IJI I NO, D tJR'I S1'0CK ct I IOLMAN, 1958 ,)

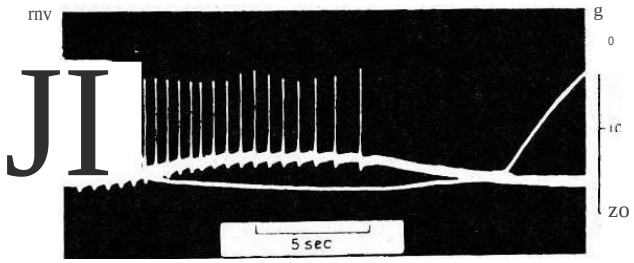
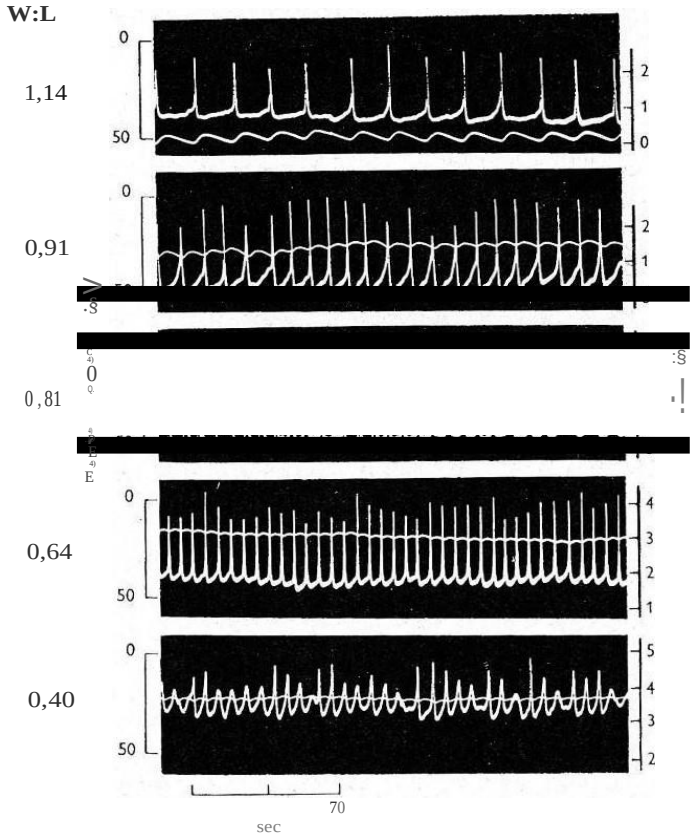


FIG. 576. - *La frequence des potentiels d'action augmente avant que la membrane soit depolarisee et precede done une depolarisation. Les potentiels d'action disparaissent, quoique la membrane soil encore depolarisee, si le potentiel de membrane se dep/ace en direction d'hyperpolarisation.*

(MARSHALL, 1959.)



F IG. 577. - *.Ejfet de l'etirement du tamia coli sur le potentiel de membrane, l'activite membranaire et la tension.*

Le degre d 'etirement est exprime par le rapport du poids de la preparation sur sa lon gueur **(W/L).** Une diminution de ce rapport exprime un etirement plus important.

(BULDRING et K uRIYAMA, 1963 *c.)*

ondes lentes (slow waves) decrites par Biilbring, Burnstock et Holman (1958) dans le *tamia coli.* Les potentiels d'action se superposent sur des ondes lentes, sans qu'elles soient modifiees (fig. 575).

La difference entre ces deux types d'ondes n'est pas encore elucidee. II est interessant de noter que Jes ondes lentes et Jes po tentiels d'act ion sont influences differemment par la composition ionique extracellulaire(Bulbring et Kuriyama, 1963 *a)* et par des courants polarisants intra ce llulair es (Kuriyama et Tomita , 1965).

La frequence des potentiels d'action depend de la valeur absolue du potentiel de repos et de la direction vers laque lle ce potentiel se modifie (Biilbring, 1961). La frequence des decharges est plus elevee pour un meme potenti el de repos quand la membrane se deplace en direction depolarisante qu'en direction hyperpolarisante (fig. 576). 11 est difficile d'expliquer *pour* le moment l'effet d'u ne modification du metabolisme (par des inhibiteurs metaboliques , par la tempera ture, etc.) sur l'a ctivite spontanee de ces tissus, puisque le metabolisme n'influence pas seulement le transport des ions, mais aussi les proprietes de la membrane (Ko ketsu , Kimizuka et Kitamura, 1964).

Une deformation mecanique des cellules du muscle lisse visceral cause une depolarisat ion de la membrane (Biilbring , 1955; Biilbring et Kuriyama, 1963 c). Cette depolarisation est accompagnee d' une decharge de potentiels d ' action, de sorte que les cellules reagissent a une elongat io n (fig. 577) d'une maniere qui rappelle celle des·fuseaux neuromusculaires du muscle squelettique (Katz, 1950).

b) LA CONDUCTION INT.ERC.ELL UL AJR E DE L'EXCITATJON

L'enregistrement des potentiels de demarcation dans les muscles lisses visceraux (Bozler, 1948) et des potentiels d 'actio n par la technique du saccharose (Burnstock et Straub, l 958) indique que ces muscles fonctionnent comme une unite avec des proprietes de cable. On a du attendre l'etude morphologique des muscles lisses au microscope electronique pour trouver une base morphologique a cette unite fonctionnelle (nexus de Dewey et Barr, 1962) (voir I, 1°).

Les aspects biophysiques de ces contacts intercellulaires ont ete etudies pour l'estomac de grenouille par Shuba (1961) avec des electrodes extracellulaires, pour le *tamia coli* et le canal deferent par Tomita (1966 *a-b,* 1967) avec des electrodes intraceUul a ir es. Cet auteur conclut que les fibres lissessont connectees dans Je s trois dimensions par des jonctions d'une resistance relativement basse. Ce shunt dans Jes trois dimensions explique le declin extremement rapide d'une polar isat io n intracellulaire , alors que la constante spatiale est de 2 mm pour une polarisation extracellulaire. Dans ces dernieres condit ions le courant passe , seulement dans la direction longitu dinale et l'effet de shunt est beaucoup plus petit.

4° L ESFA CTEURS QUI INFLUENCENT L'ACTIVITE DES MUSCLES LISSES

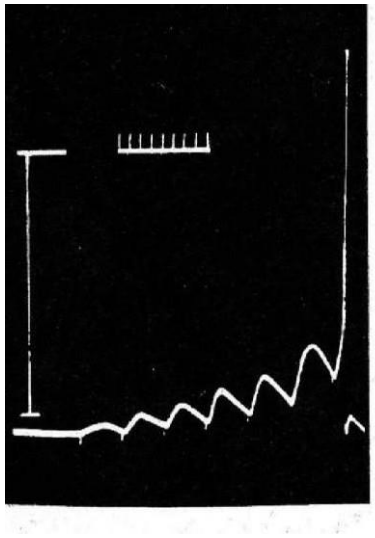
a) L' INNE RVAT ION AUTONO MTQUE

L 'a bscn cc de structu res post-synap tiqucs dans Jes fibres mscu la ires ct la presence de vesiculcs synaptiquc s le long des fibres posl-synp tiquc s su ggrent que l es mediateurs modifient l'a<-tivite des fibres musculaires endiffsan t dans l'spa ce extra cell ulaire. Ceci est en accord avec la reponse diffuse a une s tim la- t in des ne rfs au tonorniques pre ou post-ganglio nnaires. Cc priocipe de diffsion generalisee du mediateur avait deja etc propose par Rosenbeth (1950) pour exp liquer l'c ffet equivalent d'une modification de la frequence ou del'in te nsse de la s timulati on elec trique des nerfs autonomes sur les cellusc ffecr ices

Plsieurs au te urs ont etudie J'cffet d'une stimula lion des fibresau to n o rniq es ner veuses s ur l'ac tivite membranaire des fibre s lisses avec dts tec hn iqu es elect rop hys io log iques. La reponse a cette excitation nerveuse ets de term inee par la nature du mediateur , aussi bien qu e par Jes r ecep te u rs de s fibr esmu scu- la ires. C'es t a in si que l' acety lcholine et la norad rena line peuvent ag ir com me inhibitcur aussi bic n que co mmc excitateur .

1 LES POT ENTIELS DE JONCTION EXCITAT EURS

Bu rnstock et H o lman (1961) ont les pre miers dccrit des potenticlsde jo n c tion exc ita tc usr da ns le ca nal defere nt du co baye. Cet organe est innerve paru n ncr f o rth os ympatbi qu e, le nerf hypogastrique. Les fib res muscula ires de cet organe n'ont pas d'activite spo ntanec et son t activees norma lemcnt par une stimulat ion du ne rf h ypo gas tr ique . U n se ul stimu lus ner veux engendre unc petite depo larisa tio n d ans la fibre musculaire et ne suffit pa s pou r pro- duire un pote ntiel d 'actio n dans celtc fib.re Ccs potenticls so nt co nnu s sous le no m de potenticl de jo nction. U ne stimulation a



F 1G. 578. - *Acti vite e /ectrique transmembra- 11air e d'uneceflule d11 ca11al deferent pe11da11t un e s ti11111latio11 repetee du nerf hypogastrique avec des stimulus d'1111e d uree de 1 ms. Ca f i- br age vertical : 50 mV; calibrage du temps: JOO ms.*

(8 URNSTOCK et H OLMAN, 1961.)

bassc frqu en ce permet donc d'etudier ccs pote ntiels sa ns qu'ils so ient mo di fes- par des p'o te nt i tls d 'actio n ou par une co ntra ction. Chaquc cellue repo n da une stimu lation du nerf hypogas tr iqu e par des potentiels de jonc ti n dont

!'amplitude augmentc en fonction du no rnbrc de fibres nerveuses stimulees <:>n peut done conclure que chaquc cellulc muscula ire est influe ncee par plu sieurs fibr s nerveuses. Ta ndis quc la configuration et la periode late nte de ces po te nhels sont variables, meme pour des cellules plus ou mo ins v oisines eur amp 1tu e est plutot constantc.

, u n as pect in e! cs a nl de la transmission des impulsio ns dans le canal eferen t e t la fac1litat1on qui a ppa rait pendant une sti mulat io n r e pe lee du aerf ypogas 1q e (fig. 578). Burnst ock, Holma n et Kuriyama (1964) 1· t cctte fadhta t in par un P[illegible] nom cne pres ynap ttquc, a boutissa nt a une exa 1quen Liberatio h

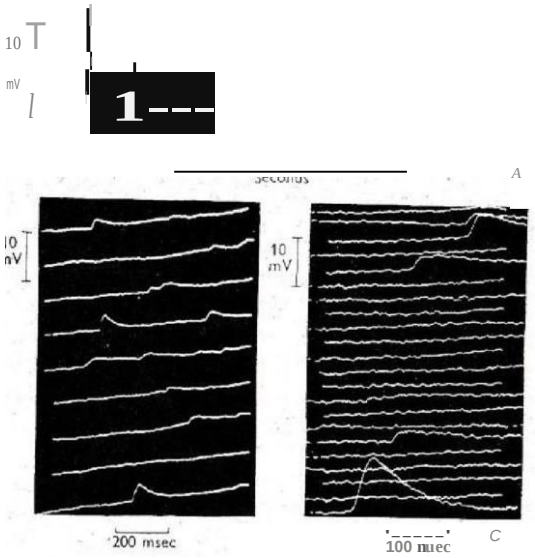


FIG. 579. - *Enregistreme/11 intra ce llul aire de potemiels mi11iat11res . fpo11ta 11es dans 1111e ce/111/e du canal deferent.*

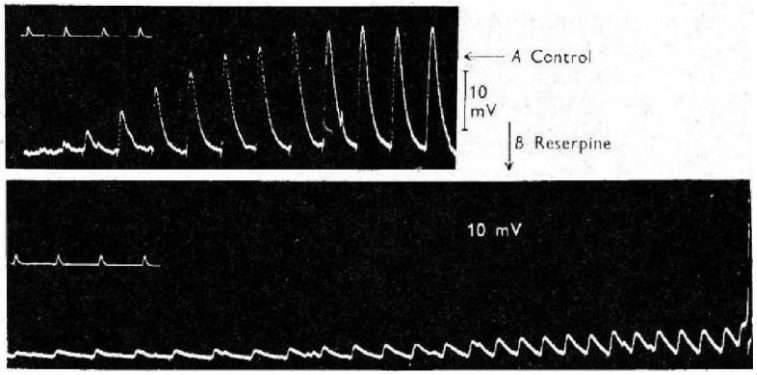
Rema rquer la variabi lite de !'am plitude et de J nfi · L echell(d e temps estd iffre nt c dans les tro is figur. co iguration de ces potentiels.

(B UR'-ISTOCK et H OLMAN, 1962 *a.)*

Plus a bo ndan te du medjateur. Ceci scrait dO a unc by pcrp o la n sa t·on des r os t i l Ce tt ses termmales, la stimuJatio n repe tce y d i m l' un pos t-po lcnt el l . e per o1a 1saho n a sou to ur donne une augmenta tion de l' am li- l t1 lkd du pote nt 1cl d action et ensuite une liberat ion d 'un e quantite accru/d 11\1,; 1a te ur (Hubbard et Willis, 1962). e

- ne a tre propriete du po n iel de jo nctio n da ns 1le ca nal deferent est la , 1lllldc proongee de la repo lans at1on qui est due a une ina ctivat ion len te du 111 iu t ur , comme l' ont p ropose pour l'intc stin de' c hat Brown D · Cllkcp ic (1958.) , av les et

Sans stimu la tion des nerfs pre-ganglionnaire ou post-ga nglionnaire, des petits potenliels spo ntanes se su per pose nt sur le potentiel de membrane sta ble (fig. 579). Ces petits potentiels ressemblent aux potentiels miniatures observes da ns d'aut res me mb ranes post- synap tique s et sont probablemeut dus a uue li bera tio n sponta nee d' u nc petite quantile de mediateur (Eccles, 1964). L'amplitude de ces petits potentiels est plus grande que dans le muscle strie, probablement en raison des dimensio ns plus petites des fibres lisses (Burnsto ck et Holma n, 1962 *a).* D'a p res ce rta ines indicat ions , ces del1x types de poteutiels (jonction et miniature) ont pour origine l 'act io n du meme mediateur sympa thiq ue



F10. 580. - *Comparaison des polentielr de jo11ction produits dans des cellules du canal deferent par u11e stimulation r e petee du 11e1f hypogastrique.*

A, represente la situation normalc; 13, r c prcsente la reponse aprcs traitcmcnt de!'animal a la reserpine. L' echelle de temps correspond a des iatervalles de I secon de.

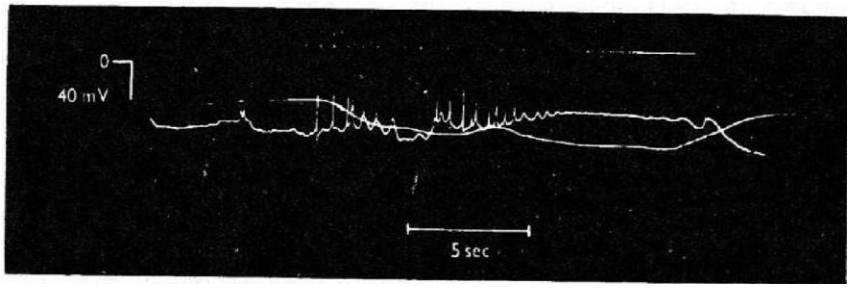
(B URNSTOCK et H OLMAN, 19 62 *b.)*

et Jes potentiels de jonctio n, o btenus a pres stimulatio n du ncrf hypogastriqu e, sc composent probablement d 'u n grand nombre de ces potent ie ls minia lu res (Bu rnstock et Holma n, 1962 *b).* L'e puisement des catec hola mine s par admini stration chronique de re serpine (Bum ct Rand, 1959) ou la presence d 'u ne su bsta nce bloquant !'action sympathiqu c, conllllc la yohimbine , reduit le nombrc de potent iels spo o tanes et d im inu e la facilita tion (fig. 580).

On a decrit des phenomenes de transmission exc itat r ice ort hosympath ique s e mblables dans d'autres tissus. Speden (1964) a decrit des potentiels de jo nctio n excitateurs da os !es fibres lisses de l'artcre mesenteriqu c de cobaye, et Orlov (1962) dans le retr acteur du penis de chien .

Selon Gillespie (1962a), !'excitation des nerfs parasympathiques du muscle longitudinal du colon donnc u ne depolar isa tion de la membrane d'unc duree de 600 ms apres une periode de latenc e de 400 ms. Une stim ulati o n a u n c fre quenc e s uperieure a 2 par seconde depolarise la membrane et suppr ime Jes potenliel s

d 'a ctio n, ma is la tensio n est ma intenue (fig. 581). La difference importante entre les polentiels de jonctio n da ns le colon et da ns le canal deferent est qu' une stim ulat io n unique dans le colon peut donner un potentiel d ' act io n, tandis que dans le ca nal deferent ii doit y avoir une sommati on de plusieurs potentiels de jonction pour produire un pote ntic l d 'a c tion.



F I G. 581 . - *Modifications du potentiei transmembranaire (enregistrement inferieur) de fa t ensi o n (enregislrement superieur) duns le muscle /011git 11di11al du co0/ 11, pendant une stimulation a differentes frequences des nerfs parasympathiques.*

La frequence de la stimulationest iadiquee par la deasite des points. Une stimulation a une frequence a u-dessus de 2/s depolarise la membrane et produit une contraction du muscle.

(GILLESPIE, 1962 *b.)*

Recemment Bennett (1966) a etud ie l'effet d' une stimula tio n des fibre s intra muralcs sur l'activite des fibr es musculaire s du *ti:enia co li* . Ce n'est que dans quclques-unes des cellules observees qu 'il a pu detccter des potentiels excitateurs. Ces potentiels etaicnt dus a une st imulatio n des fibres eboline rgiqu es puisque) 'a tro p ine a bo)jssa it la repo nse depolari sa nte. Le plus grand nombre des repo nses a la stimulation des nerfs intramuraux dans le *tamia coli* sont du type in hibite ur (voir pote nt iel s de jonction inhibitcurs).

2° LES PO TE NTIECS DE JO NCTI ON I N HIIIITE URS

Gillespie (1962 *b)* a etudi6 l'effet d 'u ne st imulation des nerfs o rthosympat hiq ues sur l'activite electrique des fibres musculaires du colon. Une stimulation · , 1 une frcquence superieure a 10 par seco nde inhibe les ondes lentes et Jes po tcntie ls d ' act ion et sta bilise le pote nt iel de mem bra ne a la va le u r maximale nbservee entre les onde &· lente s. Cette stabilisation serait due au med.iateur nrthosympath ique (fig. 58-2).

Be nnett , Burnstock et Holman (1966) ont o btenu da n.s le *tam ia co li* une , 1.1hili ·ation se mbla ble de la mem bra ne par stim u latio n des nerfs perivascu- l.111sr . Les substances bloqua nt la reponse o rthosympath iq ue, comme le 1111 1 viium et la gua nethidin e, inte rrompc nt eel effet in hib iteur .

Un autre type de potentiel inhibiteur a ete decrit ar Biilbring (955!; Ben nett, Burnstock et Holman (1966) et Bulbring et Tomita (196?) ont _et_ud1e Jes proprietes de ce potentiel. La conclusion est _que c P?t ntJel mh1b1teur est du a une stimulatio n des nerfs intra muraux , qm sont a d1stmguer des nerfs

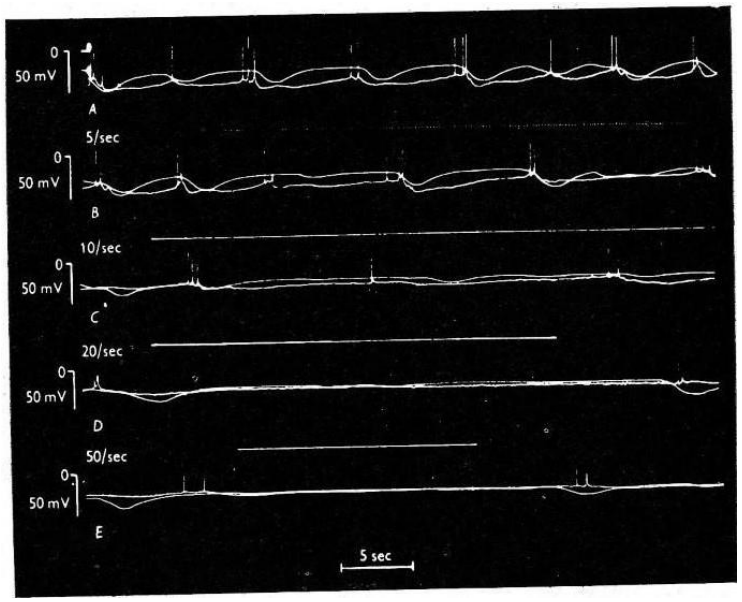


FIG. 582. _ *£'action d'une stimulation des nerfs sympathiques a ijf rentes fre:.111ences sur le potentiel de membrane et la tension du muscle long1tudmal du colon.*

La courbe superieure de chaque enregistrement correspond a la tension, la courbe inferieure a l'act ivite electrique.

A activite spontaoee en absence d'une stimulation ne veuse; B, C, t E_, effet d'uns;t im lu ti on nerveuse a differentes frequences. _La st1mulahon est md1quee par des points ou par uneligne au-dessus de chaque enregtstrement.

(GILLESPIE, 1962 *a.)*

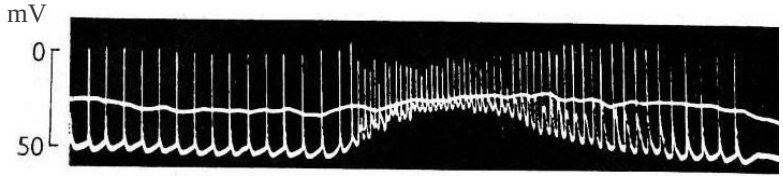
inhibiteurs perivasculaires. Les raisons principales .de faire une distinct!on entre les nerfs perivasculaires et les nerfs intramuraux s nt q e ces potentJels inhibiteurs ne sont pas modifies par des agents sympat h1co lyt1ques et que les caracteristiques de cette hyperpolarisation sont r s diffe entes de ' yper-polarisation produite par stimulation des nerfs penvascula1res. Le med1ateur responsable de ce potentiel inhibiteur n' est pas encore connu.

30 L' ACTION MEMBRANAIRE DE L' ACETYLCHOLINE

L'action de J'acet ylcholine sur !es membranes des fibres lisses est tres similaire a J'e ffet d'une stimulat io n des nerfs parasympathiques. L'acetylcholtne

excite Jes muscles lisses visceraux comme le muscle intestinal longitu dinal , la vessie, le canal deferent, l'uretere et I'uterus et aussi quelques muscles multi-1111.itaires comme la membrane nictitante et !' iris.

L'acetylcholine depolarise la membrane, ce qui declenche des potentiels d'action ou augmente leur frequence (fig. 583). L'acetylcholine prolonge souvent la repolarisation. A des concentrations elevees, l'acetylcholirie donne une depolarisation prolongee, accompagnee d'une contraction. Cette situation contraste avec la depolarisation au potassium, ou la depolarisation est accom-pagnee d' une contraction initiale suivie d'un certain relachement (Durbin et Jenkinson, 1961 *b).* Durbin et Jenkinson (1961 *a)* ont etudie.l'action du carba-c ho l (un analogue de l'acetylcholine) sur les permeabilites membranaires dans Jc *tamia coli,* prealablement depolarise au potassium pour eviter Jes echanges



F 0 . 583. - *L' actionde I' acetylcho/ine sur le potentiel de membrane et I' activite electrique du tamia coli. La membrane est depo/arisee et la frequence des potentiels d'action augmente.*

(BULBRING et K UR IYAMA, 1963 b.)

mniques secondaires a la depolarisation et a!'augmentation de la frequence des polentiels d'action. Le carbachol augmente la permeabilite de la membrane a u K+ , Na+ , c-1 , Ca 2+. Dans des conditions physiologiques la depolarisation i) l'ac etylcholine serait essentiellementdue a une augmentation de la permeabilite 1111 so diu m (Bulbring et Kuriyama, 1963 *b).*

L'action de l'acetylcholine sur Jes vaisseaux est complexe. On peut observer 111w contraction dans les grands vaisseaux, ou un relachement dans les arteriolec (d 1 lu Lande et Rand, 1965). De plus, Holman et McLean (1967) trouvent que I' 11 ·ctylc holine peut avoir en meme temps un effet inhibiteur et un effet excitateur d1111lcs veines mesenteriques.

I ' ac tion de l' acet ylcholine sur Jes phenomenes membranaires, etudiee par I 1111:iki c t Bohr (1964), est biphasique sur Jes fibres musculaires de la veine 1" 11 f tile. Apres une hyperpolarisation de 30 secondes a 2 minutes, ii apparait une "' p1 1ilrisation. Ces deux phases soot accompagnees d'une augmentation de la ,11 q, 11:nce des potentiels d'action. On pourrait supposer que !'excitation serait il,11• 1 un e a ugmentation aspecifique de la permeabilite, tandis que !'inhibition I" 1 111 1 !ti l etre expliqu ee par une modification de la permeabilite limitee au potas-·d 1111l (Scha tzmann, 1964).

4 ° L' ACTION MEMBRANAJRE DE L' ADREN ALfN E

L'action de la norad renaline , telle qu'elle est revelee par une stimu lation des nerfs ort hosympathiqu es , est variable de preparation en preparation. En outre, il existe aussi une d ifferen ce entre les differentes especes et la reaction d 'u n meme tissu peut etre rcnversee par une modificatio n p hysiolog iq ue . P ar exemple, sous l'infiuence de !'adrenaline, l'ileo n d ' u n f ret us de cobayc se contractc, tandis quc l' i leon d'un cobaye adu lte se relache (Munro, 1953). L'a drenalinc rcliiche I'ute r us de chatte sous infl ue nce d ' ccstrogene, tandis qu'elle donne une contraction de l' u te ru s sous l' io fluence predominante de progesterone (Greeff e t H olz , 195 1) .

Biilbring et Ku riy am a (1 963 *b)* ont etudie Je s aspects electrophysiologiques de !'inhibition par l'adrenaline du *ltenia coli.* L'intcrruption des potcntie ls d'action par !'adrenaline (1-0 ^{7} g/ml) precede l'hyperpolarisation de la mem-

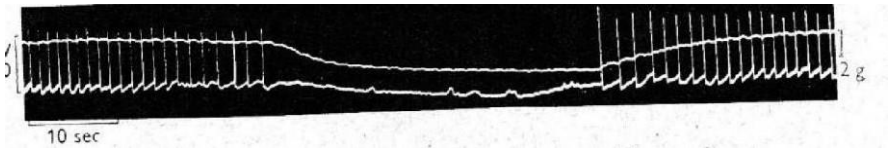


FIG. 584. - *L' effet de /'adrenaline sur le potemiel de membrane, /'activire electrique et fa tension du tamia coli.*

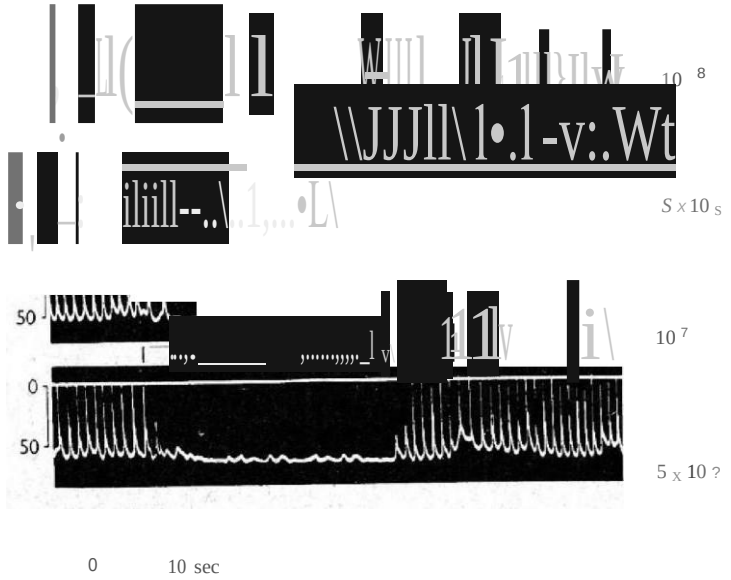
Rcmarq ucz quc les potentiels de pointe disparaissent avant que la membrane ne soit hyperpolarisee.

(BuLBRJNG et K uRIYAMA, 1963 *b.)*

branc et n'cst done pas une consequence de cctte hyperpolarisa t io n (fig. 584). De plus, !' ad renaline ne donne pas d' hype rp ola risatio n si le potentiel de repos est deja eleve avant son application, mais ii intcrrompt bien la production des potentiels d'actio n {fig. 585).

Cette action de l'adrenaline pourrait etre due a une mod ificat io n du meta-bolisme avec une augmentation du taux d' ATP et de phosphate de creatioc (Bueding, Biilbriog , Gercken et Kuriyama, 1962), aboutissant a une stabili satio n de la membrane avec une reduction de la permeabilite au sod iu m {Biilbring et Ku riyama , 1963 *b).* Un autre mecanisme d'action pourrait etre !'activa tion d'u11e pompe electro gene au sodium (Burnstock, 1958). Mais ii est plus vrai-semblable que l'adrcnaJine augmente la permeabilite au potassium. En effet, la resistance membranaire diminue (Biilbr ing ct To mita , communication personnelle) ct l'efflux de potassium du *t«nia coli,* d epolar ise au potassium, croit aprcs trait eme nt a Ja no rad rena line (Jen ki nson et M ort on , 1967 *a).* Cctte actiori[1] de I'adrenaline sur la permeabilitc au potassium donne une explicat ion satisfaisantc pour l' hyperp olar isa tion de la membrane. Cet effet se passc par l' intermcdiaire des recepteurs or. (Jenkinson et Morton, 1967 *b;* Biilbring ct Tomita , co mmu nica tion personnelle) et est done indepe n dan t de l'action de

!'a drenai ne sur le meta bolisme, puisque celle-<:i depend des recepteurs - **Mais** cetteau gmentatio n de la per mea bilite au potassium n'cxpliq ue pas l'arret des



Flo. 585. - *L' action de quatre co1lc:e11trations differemes d'adrenaline sur le p1en t ie f tra11smembra11aire d' une cellule de tamia coli avec 1111 potentiel de repos eleve ava,rt f'app/icatio11 d e f'adrenaline.*

Remarquez que la membrane o'est pas hyperpolar isee au-dela de la valeur initiale et que !'apparition de poteoliels de pointe est intcrrornpue pour une duree en rela- tion avcc la concentration d'adrcnaline *(a, 10- 1; b, 5* x 10- *s;c,* J0- 7; *d,5* x 10 - .7

(Bi LRRINO et K URIYAMA, 1963 b.)

potcntiels d 'actio n, anterieurc a l' hyperp olar isat io n. On peut se demanders i l' action metabolique de l'ad rcnal inc n'intervient pas dans ccttc in hib itio n.

Le meca nisme d ' ac tio n exc ita nlc de !' ad re naline dans !cs celluJes n' a p as encore etc etudie.

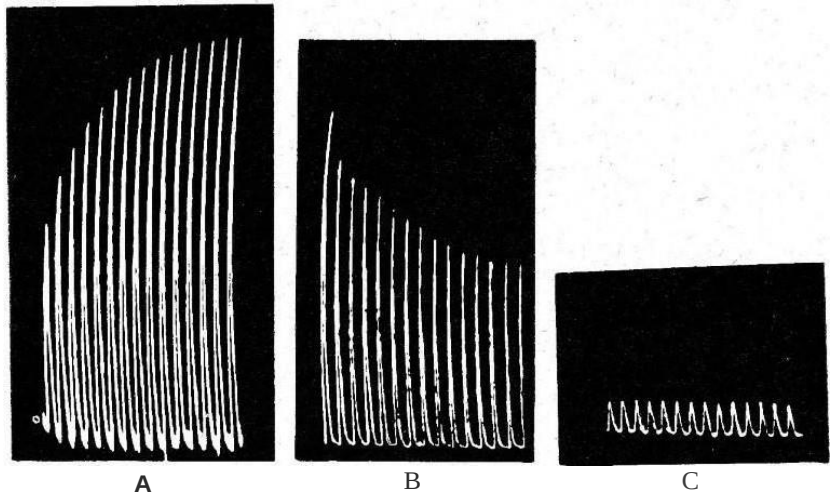
b) L'ACTTON DES lIORMONES

L'organisme se sert souvent de substances ho rmo na les pour modifier l' ac tivite motrice des fibres lisses. ous pou vo ns citer la cholecysto kinine pour la vesicule biliai re, la villikinine pour lcs v illositcs intestina h:s, l 'e ntc ro-g as t ro uc et la gastrine q ui, a cote de leur action sur Ja secretion gastrique , en influencen t au ssi la motilite.

L'etude des meca nis mes d ' ac tio n de ces substances n' a pas ete poussee trcs loin et se limit e en general a l lll e de scr ipt io n phen o me nolog ique.

On co una it beaucoup mieux-!'action specifique des hormones sexuelles sur le myome tre, probablement en raison de !'importance de ces substances en physiologie de la reproduction.

On etudie en general !'action de l' restrogene ct de la progesterone par une administration chronique de ces substa nces a des animaux castres, parce que de cette fa9on on peut mieux contr61er !es conditions experimentales. En outre, les resultats ainsi obtenus sont conformes aux resultats obtenus dans des cond\tio ns physiologiques de grossesse ou de parturition.



FtG. 586. - *La tension isometrique du myometre de lapin pendailf une stimulation au courant alternatif (60 cycles, 24 V, 5 s, wi train par minute).*

A, represente la tension developpee par un myometre sous influence d'cestrogene; remarquez l'escalier positif; B, represente la contraction d'un myometre sous influence de progesterone (escalier negatif); C, la contraction d'un myometre sans traitement prealable aux hormones. lei il n'y a pas de modification de la con tra ctio n en fonction du temps et !'am plitude est limitee.

(CsAPO et CORNER, 1952.)

L'restrogene produit, a cote d'une modification des proprietes membranaires, uue hypertrophie et une byperplasie des fibres lisses avec une augmentation de la quantite d'actomyosine (Csapo, 1956). L 'action de la progesterone semble etre limitee a la membrane.

La complexite de !' actio n de ces hormones sur le myometre est bien illustree par leur influence sur le phenomeue de l'escalier (Staircase, Treppe), comme le decrivent Csapo et Corner (1952). Une stimu lation au courant alternatif du myometre d'un animal ovariectomise donne toujours la meme reponse contractile d'a mplitude reduite. Un traitement prealable a l'restrogene n'augmente p.rs seulement !'amplitude, mais cause en outre !'apparition d'un escalier positif.

Un traitement a l'restradiol et a la progesterone inverse l'escalier qui de positif devient negatif (fig. 586). Ce phenomene n'a pas enc0re m;u d 'explication, mais est probablement lie a une modification de la permeabilite membranaire et a un cbangement de la distribution du calcium. 11 a cependant une certaine importance pratique car il peut etre employe pour determiner si un myometre est sous l 'influence predominante de l ' restrogene (escalier positif) ou sous!'influence predorninante de la progesterone (escalier negatif).

Marshall (I959) a etudie I'action de I' restrogene et de la progesterone sur le potentiel de membrane des muscles lisses. Apres ovariectomie, ce potentiel de repos a une valeur de 30a 35 mV. Les cellules sont peu excitables et ne presentent

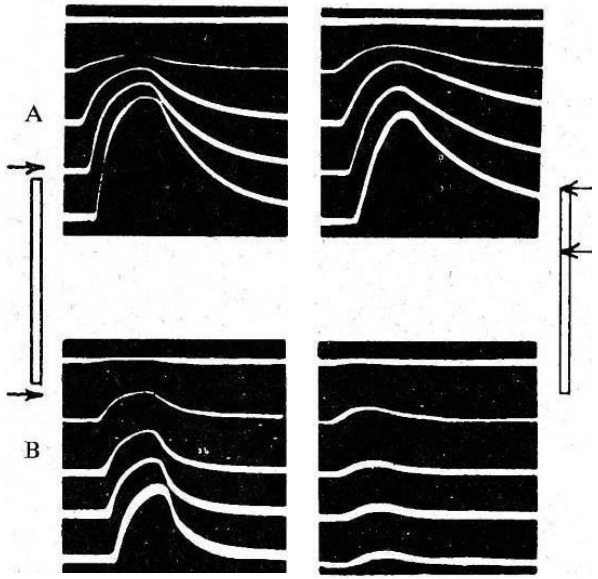


FIG. 587. - *Deux segments du myometre sont marques en cinq points avec un colorant fluorescent. Les mouvements de ces points sont ft/mes pendant une contraction. Un tel enregistrement permet de distinguer /'amplitude de la contraction en cinq zones du muscle.*

A, 1 heure apres parturition.

B, 3 jours apres deb t de gestation .

L'enregistrement superieur presente la contraction d'un myometre sous influence predominante d' cestrogene, l'enregistrement inferieur, la contraction d'un myometre sous influence predominante de progesterone.

A gauche la contraction est obtenue par une stimulation du tissu dans toute sa lo ngueur, tandis qu'a droite la stimulation est restreinte a une fraction de la longueur. Remarquez que la contraction du myometre cestrogenique est egale pour les deux modalites de stimulation, tandis que dans l'autrc myometre la contraction reste limitec a.la partie de la preparation qui est stimulee parce que la conduction du stimulus uux parties de tissu situees en dehors des electrodes est deficiente.

(CSAPO, 1961.)

pas d'activite spontanee. La conduction de !'excitation est limitee. Un traitement a l'restradiol augmente le potentiel _de repos a 50-55 mV et fait apparaitre une activite spontanee prononcee. Les cellules sont bien excitables ct la conduction intercellulaire est bieu developpee. Ceci explique la relation parfaite entre la tension developpee par le tissu entier et 1'activite electrique enregistree dans une cellule individuelle (fig. 588).

Un traitement ulterieur a la prog es terone augmente le potentiel de repos a une valeur de 55 a 60 mV. La configuration des potentiels d'action devient irreguliete et les potcntiels generateurs, si abondants daru; le myometre sous }'influence d' restro gene, ant disparu. La diminution de la conduction intercellulaire de)'excitation reduit la correlation entre tension totale et activite electrique individuelle (fig. 588). L' action bloquante de la progesterone est bien demontree clans la figure 587. Deux lambeaux du myometre sont marques

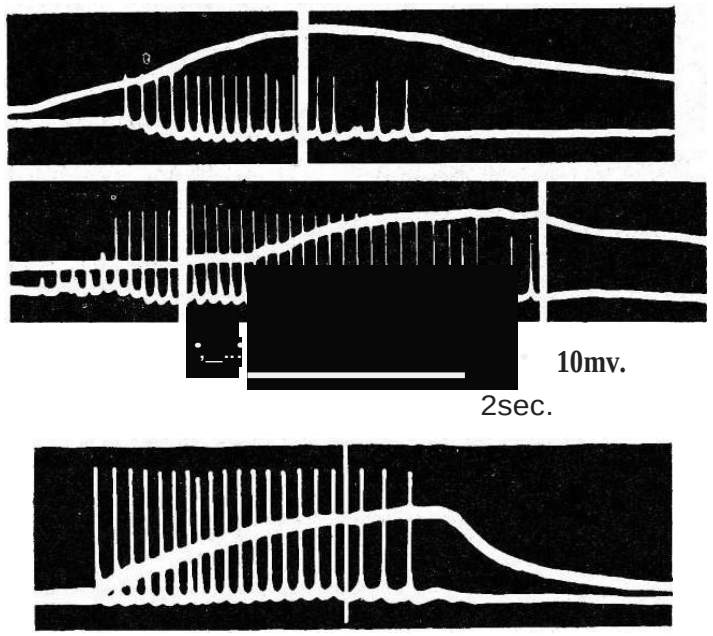


FIG. 588. - *Activite eleclrique (electrode intracellulaire) et conlmction du myometre de rat.*

Lesdeux enregistrements superieurs representcnt l'activite descellulessousinfluence predominantc de progesterone. Remarquez !'amplitude reduite et l'irregularite des potentiels d'action et le manque de synchronisation entre activite electrique et activite mecanique.

L'enregistrement inferieur est obtenu' daos un myometre sous influence predominante d'restrogene. Remarquez I'a mplitudeet la regularite des potentiels d'action et la synchronisation entre activite electrique et mecanique.

(K URIYAMA et CSAPO, 1961.)

avec un colorant fluorescent et le deplacement de ces indices est photographie pendant une stimulation. La stimulation se limite a une partie du lambeau a droite, mais englobe le tissu complet a gauche. L'effet des deux modes de stim11lation est similaire clans le cas d'un myometre sous !'influence predominante de l'restrogene en raison de la conduction intercellulaire de !' exc itat io n. Le myometre sous !'influence predorninante de progesterone reagit a la stimulation d'une partie du tissu par une reponse localisee, en raison de la conduction intercellula ire reduite (Csapo, 1961). Une stimulation globale de tout le tissu donne la meme reponse quc la stimulation du myometre sous influence d'restrog!ne.

Nous pouvons done conclure que la capacite contractile et l'excitabilite du myometre sont accrues par Jes restrogenes. La progesterone diminue l'excitabilite de Ia conduction de !'excitation. Cet effet oppose des deux hormones est essentiel pour!'evolution normale de la grossesse. Grace a la progesterone les contractions spontanees du myometre restent localisees et se passent sans modification importante de la pression intra-uter ine. Cette action de la progesterone est denommee bloc progesteronique (progesterone block). A la fin de la grossesse ! 'influence de la progesterone diminue et !'.influence de l'cestrogene devient predorninante. L'activite spontanee du myometre et la synchronisation de son activite s'accroissent, de sorte que le fretus est expulse.

Casteels et Kuriyama (1965) out essaye d'e clairc ir le mecanisme d'action des hormones sur les potentiels de membrane. Les concentrations intracellulaires en sodium, potassium et chlorure ne sont pas modifiees pendant la gros.sesse ou apres un traitement hormonal et, d'apres certaines indications, l' restrogene et la progesterone modifient le potcntiel de membrane en influenr;ant la permeabilite au sodium et au potassium.

L'ocytocine est une substance hormonale post-hypophysaire qui peut stimuler le myometre. Dans)'animal vivant, l' ocytocine a des concentrations reduites n'aff cte que les fibres musculaires de !' ute rus et les cellules myoepitheliales des canaux galactophores du sein. Ce n'est qu'a des concentrations tres elevees que l'ocytocine influence aussi Jes fibres lisses des vaisseaux.

L'ocytocine augmente le nombre de trains de potentiels d'action et la frequence des potentiels d'action dans ces trains (Kuriyama et Csapo, 1961). L'amplitude et la vitesse de depolarisation des potentiels de pointe sont diminuees (Marshall, 1964). A des concentrations tres elevees l'ocytoci ne produit une depolarisation prolongee avec contracture des cellules (fig. 5 9).

Quoique l'ocytocine puisse produire une contraction des muscles depolarises au potassium (Evans, Schild et Thesleff, 1958), son influence en condition physio logique est due a une action sur la membrane. La condition essentielle pour que l'ocytocine puisse exciter Jes fibres lisses est que le potentiel de memlwa ne soit proche du seuil d 'e xcitation. Cette condition explique l'effet anta - go niste de la progesterone et de l'ocytoc ine. Ainsi le myometre sous domination tie progesterone est insensible a une dose tres elevee d'ocytocine, tandis que le

myometre sous influence predominante d' restr ogene est fortement stimule par cettesu bstan ce. , hr On pourrait

L'act ion de l'ocy toc ine ressemble a celle de 1 e yec l me branedun e l'oc tocine augmente done la permeabl hte e a mem ' supp oser e1 YN a+, K+, ca2+ etC J-) mais cem ecanisme d 'actlon n a pas lar;onaspec1fique e nc ore ete d eroontre.

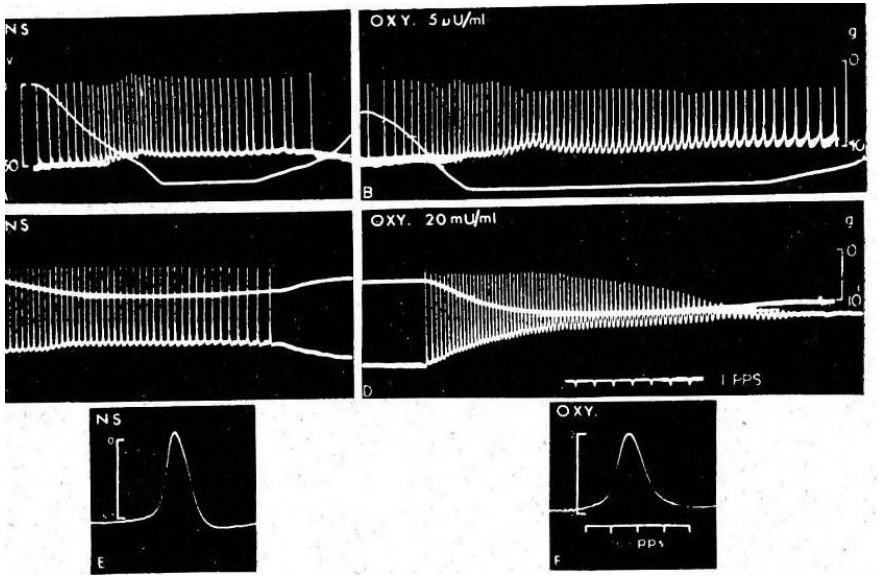


FIG 589.- *L'action de l'ocytocine sur le myometre sous influence predominante d'estrogene.*
A et C, activite spontanee; B activite apres addition de 5 uU d ocytocine par ml, D activite apres addition de 20 uU ocytocine; E et F presentent la configuration d'un potentiel d'action en solution normale et apres addition de 5 µU/ml d'ocytocine. (MARSHALL, 1964.)

I contractions (enregistrement superieur, contraction versee) et le potentiel de membrane (enregistrement inferieur) a'une cellule de myometre sous m.1,1,uen

A et C, activite s o_ntanee; Bact• ; te apr. ar mi.tem arquez ladepo ar sa tio n D activite apres a ddition e 20 uU oc1 ::sfun malntenue; E et F pr esent e n t la a: ec di ar ition des p tenie lsd ! eta olution pormale et apres addition de 5 µU/ml d'ocytocine. (MARSHALL, 1964.)

III. - LA CONTRACTION DU MUSCLE LISSE

10 LES PHENOMENES MECANIQUES

a) *LES FORMES DE LA CONTRACTION*

Bozler (1948) a mtrodu1tune classificatio n des muscles basee sur leurs activites phys 10g iques, qua ap o te un yeu d'ordre en ce domaine caracterise par une variete de routane. Il ?ist 1g e v :c:::: imus cle, single unit muscle). Cette distinction repose surtout sur e mo e

brane de lce llule musculaire, nerveux dans le premier cas myoge nique dans le second. C'est la le point important, mais qui entraine ou presuppose une serie de consequences anat oroiques et physiologiques qui donnent au concept une valeur profonde.

1° LES MUSCLES MULTH JNITAIRES

Le type le plus parfait de cette categoric est le muscle strie squelettique. Les fibres musculaires re i;oivent chacune une innervation *motrice* (i nervation individuelle) so um ise au systeme nerveux central; elles sont groupees en unites motrices. Les volees d influx nerveux provoquent des potentiels d'act tion musculaire suivis chac un d'une reponse contractile : une secousse, ou, si la rrequence des influx est suffisante, un tetanos plus ou mo ins fusionne. Ces phenomenes sont sem blables a ceux decrits pour les muscles strie s (chap. XIX, III J, 3°).

Le muscle ciliaire est un muscle de type lisse aux proprietes tres voisines de celles du muscle strie squelettique, dont il differe cependant par son innervation parasympathique (et non cerebro-spinale) et l'absence de plaques motrices. D'autres muscles lisses se rapprochent fort du type d'organisation multi-unitaire le canal deferent, le muscle de la membrane nictitante, les muscles pilo-erecteurs et les muscles des petites arterioles.

L'innervation de ces structures est pourtant fort variable, individuelle (canal deferent), pluricellulaire (membrane nictitante) ou fasciculee (arterioles). En outre, ces fibres musculaires lisses different encore des fibres stiees par deux autres aspects. D'abord le decours temporel de la secousse est tres lent, fre-quemment sup erieur a une seconde. En second lieu, le mediateur orthosympathique (adrenaline ou noradrenaline) n'est pas detruit rapidement par des enzymes specifiques semblables aux cholinesterases qui scindent l'acetylcholine secretee par les terminaisons nerveuses parasympathiques et cerebro-spinales. Dès lors, ces mediateurs peuvent s 'accumuler dans les espace autour des fibres musculaires et les stimuler de maniere prolongee. L'excitation prolongee combinee a lente urde la secousse maintient ces fibres en un etat de contraction plus ou moins intense *(tonus)* qui peut eventuellement etre module par l'apport de mediateurs chimiques via la circulation.

2° LES MUSCLES VJSCERAUX

L'exemple type en est le creur. L'excitation rythmique nait au niveau de la membrane de certains points specialises (pace-maker, ryhmeur) qui se depolarisent spontanement, et se propage par conduction musculo-musculaire aux fibres musculaires, de maniere directe. Les nerfs modulent l'activite plutôt qu'ils ne la provoquent.

Ce schema s'applique a de nombreux muscles lisses : tube digestif, intestinal,

ure tre , vessie, uterus, mais les variantes sont importantes. Suivant la forme des contractions, on distingue :

a) LES CONTRACTIONS RYTHMIQUES - Ce sont des contractions d'amplitudes assez voisines survenant a un rythme constant et decrenches par des volee rythmiques de potentiels d'action. Les contract10ns gastriques de lapa roi postero-inferieure de l'estomac de grenou1_lle en sont :un exemple (g.59 0). La frequence des contractions yest de 1 par 11nute, ce qm est a sezyt qiue e. cett fonne d'activite. Les contractions rytbm1ques du *tamia co.t* se sUvtenU t mter_ va11esde 2 a 3 minutes, celles de langUette s de parots artenelle ou vemeusea

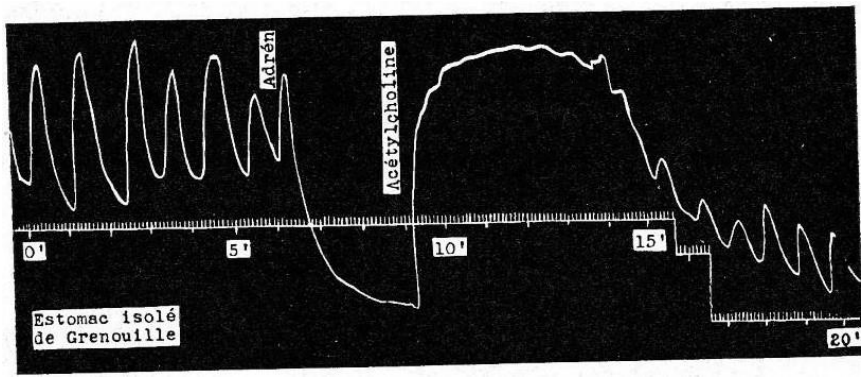


FIG. 590. - *Estomac isole de grenouille clans wt bain de Ringer oxygene.*

l, contractions rythmiques spontanees(fibres longitudinales); , action inhibitrice de !'adrenaline : perte de tonus et arret des contractions rythmiques, 3, action de l'acetylcholine : forte contraction tonique;. 4, repnse des contractions rythmiques. Temps en intervalles de six secondes et en mmutes.

(D'apres H. FREDERIC, *Physiologie humaine*, Paris, 1952, Masson et Cie, ed.).

·mterva11es de 20 a 30 secondes. Dans ce dernier cas cependant, le tissu ne se contracte de maniere rythmique que s'il est quelque peu etire par une c1rage • c'est une des manifestations de J'e.ffet excitateur d'un etirement.

Ces contractions sont tres sensibles a de nombreux agents : l'a? rea line arrete les contractions gastriques, et une augmentation de C.++ du hqu1 de de per fusion peut arreter celles du *tamia c l.i.* ces substances gLSsen!en ,hyperpolarisant la membrane et en diminuent a1ns 1 l'exc 1ta b1lite (vorr TI, 4.) anoxei ou la suppression de glucose arretent egalement Les contractions rythm1ques, en tarissant les sources d'energie chimique.

b) LE TONUS. C'est un etat de contraction soutenue des muscles lisses L'addition d'acetylcholine au liquide qrn baigne un estomac 1s?le de grenomlle provoque ce type de contraction (fig. 590). Ce tonus est tres different du tnus de la musculature striec. Ce dernier est entretenu par le reflexe myotat1qeu. et disparait des section du nerf moteur ou sensitif du muscle. Les muscleshsses

isolc maintiennent un certain tonus, meme si toute innervation est absente, et kur 6tat peut des lors changer dans une des deux directions : le muscle peut se t.;0nt racter ou ii peut se relacher (fig. 590). Ce comportement contraste avec celui du muscle strie isole qui pcut passer d'un etat de repos a un etat de contraction, 111ais qui ne peut pas abolir sa tension au repos. Enfin, le tonus du muscle lissc s'etablit toujours progressivement, a l'encontre du tonus du muscle sfrie qui s'adapte tres rapidement aux conditions externes changeantes. Cette lenteur est due sans doute ,\ la lenteur intrinseque de la contraction du muscle lisse, mais peut-etre aussi a la vitesse limitee du recrutement progressif d'un nombre croissant de fibres par irradiation de !'excitation a partir des rythmeurs au Iravers des fibres musculaires.

Comme le meme organe peut se contracter rythmiquement ou toniquement, , , u des deux manieres simultanement, Jes contractions rythmiques se superposant :ru tonus, on est conduit a poser le probleme de s rapports entre ces deux formes de contraction.

Selon une premiere theorie, deja ancienne mais qui reparait regulierement sous differentes formes, ii y aurait *deux machineries contractiles distinctes,* l'une produisant les contractions rythmiques; l'autre Jes contractions toniques. Le seul argument morphologique en faveur de cette theorie, a savoir la di.ffe-renciation des myofibrilles des muscles lisses en deux types distincts, a ete balaye par Jes recherches recentes realisees au microscope electronique (voir I). Cependant, Laszt (1961) admet encore recernment !'existence de deux mecanismes distincts de contraction au niveau des arteres musculeuses, dont l'un serait active par]'adrenaline ou !' excitation electrique, et l'autre par une entree massive de K+ vers l'interieur des cellules musculaires. Tl y aurait , correlativement, deux types de proteines contractiles, l'actomyosine, similaire a celle du nn1scle strie, et la tonoactomyosine, responsable du tonus arteriel (Laszt et Ilamoir, 1961) ; cette hypothese est aujourd'hui abandonnee.

Pour de nombreux auteurs cependant, contractions rythmiques et tonus sont des expressions di.fferentes du meme mecanisme contractile. Dans cette perspective un iciste, la question est de determiner quelles sont les modalites du contr6le de la contraction qui conduisent a des reponses contractiles variables.

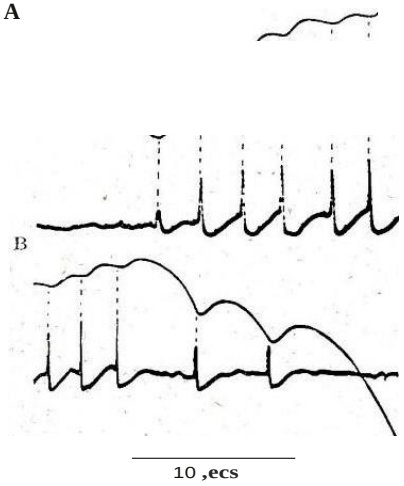
Une premiere possibilite serait que la meme machinerie contractile puisse operer a *deux regimes* differents : un regime ou la machine peut developper une p11issance mccaniquc qui permet le raccourcissement du muscle contre une charge, et un regime ou le muscle ne peut guere se raccourcir , mais s'oppose a lo ute deformation parce que sa structure proteique est consolidee en un gel f,g 6 , mais reversible (mecanisme de *catch* ou de *Sperrung).*

Le premier regime est analogue a celui d'une balle posee en etat stationnaire 111 un jet vertical d'eau, le deuxieme regime correspond a la balle soutenue par 1111 lii fixe au plafond.

< 'cs deux etats se differencient par un critere important : la *consommation* , */ l'llcrgie* : elle devra it etre nettement plus elevee durant la contraction rytbmique

cjue durant la contraction tonique. Certains muscles non stries de lamellibranches peuvent se contracter rapidement, durant un temps co1.1rt{contractionphasique), ou mainteuir une coutractio.n toniq1+e pendant plusieurs heures; la consommation d'oxygene est alors bien inferieure a celle observee apres une contraction phasique. Baguet et Gillis (1968) en out concl a la possibilite de deux regimes differents de contractions, impliquant probablemen,t la meme machinerie musculaire. Bien qu ' on ne puisse pas extrapoler ces conclusions aux muscles lisses de vertebres, dont la structure ultramicroscopique est toute differente de celle des muscles non stries de lamellibranches, 6n peut cependant penser que Ies muscles lisses de vertebres pourraient egalement se contracter suivant deux regimes. H n'y a, a notre connaissance, aucune experience probante en faveur de cette hypothese.

Une deuxieme possibilite est qu·e la machinerie musculaire ne connaisse qu'i.m regime de contraction, similaire a celui qu'on rencontre dans le muscle



Fie. 591. - *Enregistrements simultanes de la tension (premiere et troisieme courbes) et du potenti<rl de membrane (deuxieme et quatrieme tourbes, micro-electrodes intracellulaires) d'unfragment d'intestin isole.*

En A; Jes potentiels d'action se declenchent a une frequence elevee et la tension tonique s'etablit par sommation des <;:on - tractions elementaires; en B, la frequence des potentiels d'action s'abaisse et le tonus diminue.

(D'apres G. BURNSTOCKet M. HOLMAN, cite par E. BULBRING, 195 7.)

strie.Contractions rythmiques et tonus ne different que par 1 controle des conditions qui Jes declenchent. Ce controle peut s'effectuer a deux endroits differents : soit au niveau du potentiel de membrane, soit au niveau du couplage electro-mecanique. On est ainsi conduit a formuler l'hypothese *tetaniqu·e* : le tonus des muscles lisses serait !'equivalent du tetanos des muscles stries ; il devrait done etre *entretenu,* c'est-a-dire que !'excitation doit persister taut que dure le tonus; il pet1t etre *module* par l'intensite de!'excitation.

L'entretien de !'excitation s'obtient par l'excitation repetitive du systeme nerveux autonomique, ou par depolarisations spontanees de la membrane, souvent modulee par l'etireme.nt de l 'organe (hypothese que Bayliss avait deja avancee en 1902 pour expliquer le tonus des arterioles qui serait d'apres **lui** auto-entreten:u par l'eti rement des parois vasculaires chargees par la_pr:ss1on sanguine). *L'intensite* de I'excitation depend de la frequence des exc1tatrons.:

Blilbring (1957) a d'ailleurs demontre que le tonus d'un fragment d'intestin cro'it avec la freque°:ce des potentiels d'action spontanee (fig. 591), qui a son tour depend du potentiel de repos. e potentiel de repos est lui-meme mddule par la c oncen tration du milieu exterieur en mediateur chimique, par le degre d'etirement de la fibre musculaire ou par activite spontanee. JI semble possible que dans certains organes (arterioles, par exemple) il n' y ait guere de potentiels d'action , mais que le tonus augmente directement avec la depolarisation du potentiel de repos. On connait des phenomenes analogues dans les muscles stries : la depolarisation de la membrane par du KC! declenche une contraction dont !'amplitude augmente avec la concentration du KC!.

c) LES ouvEMENTS C00RD0NNES. - Les differents muscles lisses d'un organe visceral se contractent ou se relachent suivant une configuration spatio-temporelle definie. Par exerrtple, les mouvetnenis peJidulaires et le peristaltisrrte de l'intestin, le peristaltisme de l'uretere , la vidange de Ia vessie. Les mecanismes c _00 rdinateurs sont tres varies : hormonaux dans le cas de l' uterus, par conduc-10n yogene dans_ l'uretere, par reflexe int rinseque dans le cas du peristaltisme mtestmal, ou extr1nseque dans celui des bra nches. Ces mouvements et leur m eca nismesont decrits dans d'autres chapitres de ce traite.

b) *LES REPONSE$ DES MUSCLES LISSES A L'ETIREMENT*

A l'encontre des muscles stries qui forment des organes anatomiquement definis de forme et de longueur peu variable, les muscles lisses s'integrent vec d'autres tissus pour former des organes dont le volume et la forme peuvent vaner dans de tres larges limites : qu'on songe, par exemple, a la vessiedont le contenu peut varier de quelques millilitres a plusieurs decilitres, ou a I'uterus qui a la parturition reduit son volume de plus des trois quarts. Les muscles lisses ne s'at tachent pas a des points fixes solides com.me Jes muscles stries s'attachent aux os, et des !ors leur degre de contraction ou d'allongement peut s'etendre bien au-dela de ce qu'on peut observer sur le muscle strie. Une consequence importante en est que les deformations des organes ou des muscles lsises en fonction de forces variables jouent un role important dans le'ur physiologie e t que la contractilite des muscles lisses n'est qu'un aspect,important sans doute, des phenomenes mecaniques dont Jes organes musculeux sont le siege. II est indispensable d'exposer quelques principes elementaires de la physique des de format ions des corps solides (rheologie). Nous aborderons ensuite l'etude des er ponses des organes visceraux et de leurs muscles lisses a l'etirem ent.

10 INTRODUCTION ET DEFINITIONS PHYSIQUES (1)

Tous les corps solides soumis a une force subissent une deformation. C clle-ci depend en general de Ia grandeur de la force, de sa direction et de la

(I) Les definitions rheologiques resumees ici sont basees sur l'expose de B. Peroz dnns « Introduction a l'etude de la rheologie, Paris, 1960; Dunod, ed. »

duree d'action et est toujours complexe dans les corps reels. La rheologie est l'etude de ces deformations.

LES SOLLICITATIONS. - Toute force qui s'exerce sur la surface externe du solide considere est une sollicitation. Les sollicitations les plus simples utilisees en biologie sont le *tractage* (par traction, rarement par compression) et le *pressage* (par application d'une pression hydraulique a un organe creux) (1). *Tordage et ftexage* sont d'utilisation exceptionnelle.

DEFORMATIONS ET CONTRAINTES. - En tractage, on definit la deformation e: par l'allongement longitudinal unitaire :

$$e: = \frac{l - l_0}{l_0}$$

ou l_0 et I sont les longueurs de l'echantillon avant et apres application de la sollicitation. L'effet de la force *F* depend de la section *S* de l'echantillon; c'est pourquoi on definit la *contrainte* par :

$$cr = \frac{F}{S}$$

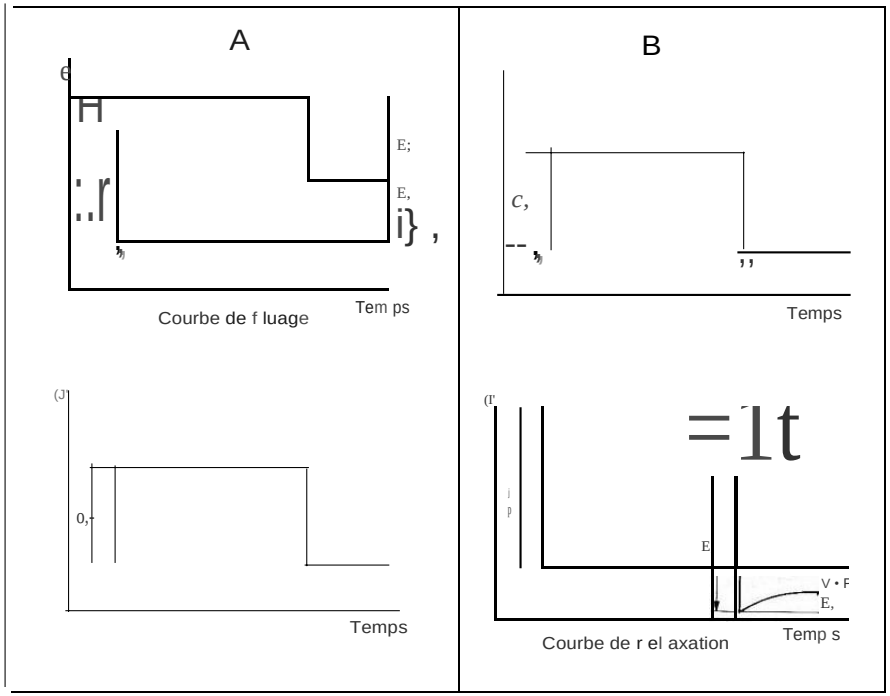
ELASTICITE, VISCOSITE ET PLASTICITE. - Ces proprietes sont tres generates et les tissus Jes presentent a des degres divers. 11est utile de considerer un exemple simple pour les definir.

Soit un fil sournis a un tractage long itudinal. On peut realiser ce tractage de bien des manieres, mais deux methodes sont appliquees frequemment. Dans la premiere on applique une charge (contrainte) constante pendant un temps lirnite : la deformation (allongement ou raccourcissement) du fil est mesuree, et, en la pointant en fonction du temps, on obtient la *courbe de ftuage* reproduite a la figure 592 A. Dans la deuxieme methode, on provoque une deformation (allongement ou raccourcissement) constante du fil; la *courbe de relaxation* decrit l'evolution temporelle de la contrainte (tension) en fonction du temps (fig. 592 B).

Sur la base de ces observations, on peut definir trois concepts, qui suffisent a apprehender la plupart des deformations que subissent les tissus : l'elasticite, la plasticite et la viscosite.

L' elasticite est la tendance du materiau a retourner vers la forme qu'il avait avant !'application de la contrainte. Elle peut etre immediate (Ei) ou retardee (ER)- Un corps est parfaitement elastique s'il negarde aucune trace de la deformation apres suppression de la contrainte : dans ce cas la contrainte ne depend que .de la grandeur de deformation : cr = f(e:) qui se reduit a cr = Ge:

(1) Le pressage engendre des tensions dans la paroi de l'echantillon, qui peuvent etre calculees par la loi de Laplace ou des lois analogues (voir Lamport et Baez, 1962-).



FJG. 592. -;-- *Evlut ons temporelles de la deformation ou de facontrain !ors de l application brusque d'une contrainte ou d'une deformation.*

A, courbe de fluage : au temps t - to, une charge *a o* est brutalement appliquee au fil, qui s'allonge en deux phases : d'abord ... puis plus lentement ... 11untlant la duree de la sollicitation A ... an anement, pms plus Jentement ... del()rn'lation instantanee reversible (E) une deformation ... ormation me ... une deformation retardee reversible (Ep), une deformation ... 11 ... courbe de relaxation ... au temps t - t le fil est brutalement allonge de *a o*. On ... la tension (contrainte) est maximale ... el: fixidee ... but ... mouvement.

Jlu 1 1111 solide de Hooke (ressort parfait), ou Gest le module d'elasticd ... (Gg. 593) (1).

In particulier, la deformation a une contrainte donnee ne depend pas de la ... donnelle est obtenue, que ce soit en augmentant une contrainte faible ou ... Jl faut souligner que la grandeur de la deformation n'est en rien une mesure ... mais plutot de la capacite de l'echantillon de retour ... Le sens commun du terme s'accorde d'ailleurs avec cette definition d'une relation definie entre contrainte et deformation est

que ce soit en diminuant une contrainte elevee. De plus, toute l'energie depensee pour deformer I' echantillon peut etre recuperee sous forme d'energie mecanique, et le materiau peut maintenir une tension pendant un temps indetermine.

Un corps est imparfaitement elastique si, a cote d'unedefonnation reversible instantanee, ii manifestc une deformation reversible retardee. La deformation depend de la contrainte et de sa duree d'action. La courbe de l'allongement en fonction de la contrainte est situee au-dessus de la courbe de raccourcissement en fonction de la contrainte. Ce pbenomene est l' hysterese mecanique : le travail mecanique recuperable n'est qu'uoe partie de l'energie depensee pour

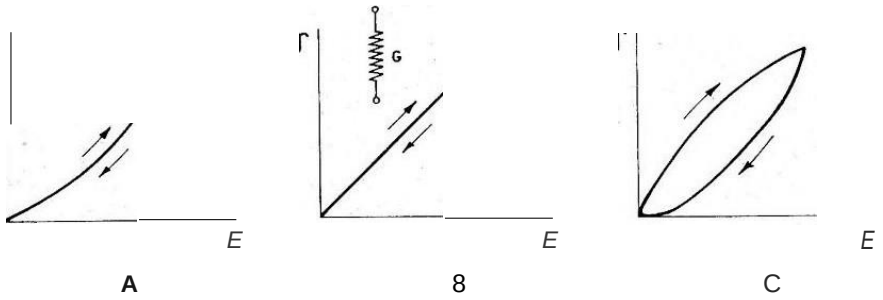


FIG. 593. - *Diagrarnmes deformation-contrainte (la fleche indique le sens de la deformation).*

A, solide parfaitemcnt elastique; B, solide de Hooke, avec son symbole caracterise par un module d'elasticite G ; C, solide elastique avec hysterese

allonger l' echantillon ; la difference, egale a l'aire de la boucle d'hysterese, est degradee en cbaleur. L'elasticite instantanee (EJ et retardee (EiJ rend compte en defmitive de la fraction reversible de la deformation.

La deformation permanente (fig. 592) depend de deux autres proprietes. Une fraction P apparait instantanement : c'est la deformation irreversible instantanee, et traduit *la plasticite* de l'echantillon ; l'autre fraction provient de sa *viscosite* (V, deformation irreversible retardee).

Le solide parfaitement plastique et inelastique ne se deforme que si la contrainte atteint un certain *seuil*. Une fois ce seuil atteint, la contrainte ne peut plus augmenter; et la deformation depend exclusivement du trajet de la sollicitation : la pate a modeler est un exemple presque ideal.

La *viscosite* est a dire vrai une propriete des liquides ou la contrainte ne cessaire pour Jes deformer a unc vitesse de e:' = $\frac{de:}{dt}$ est definie par une relation du type :

$$cr = f\{ e:')$$

qui se reduit a

$$cr = \cdot l)e:'$$

pour un fluide parfaitement visqueux, dit normal ou fluide de Newton 011
'Y/ est le coefficient de viscosite_ (fig. 594 B). Certains corps, apparemment solides secondes, se comportent comme des liquides, mais a une echelle de temps differente (brai). D autres combinent la viscosite avec de l'elasticite : ces corps resistent a un allongement avec une force qui depend de la vitesse de l'allongement et ont une boucle d'hysterese dont la surface depend de la vitesse $\frac{de:}{dt}$ de l'allongement et du raccourcissement.

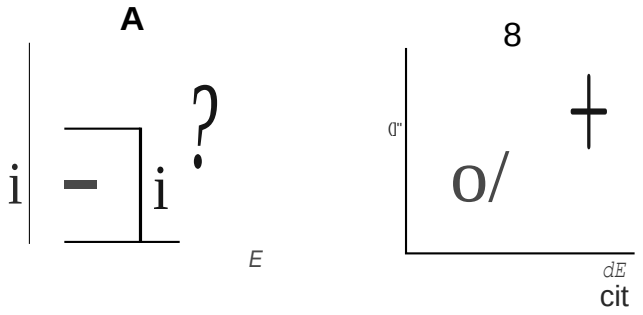


FIG. 594. - *Diagrammes deformatio11-contrai11te (la f/eche indique le sens de la deformation).*

B /:'' - oli e iarfaiteme nt _Plastique_ (premiere deformation), avec son symbole.
e k n d:vi:: _Pr:fatement visqueux, avec son symbole, caracterise par so

.- ODELES A ALOGUES.- Il est souvent commode de representer les proprietes reelles des corps reels par celles de modeles constitues par la combinaison d elements ideaux.

On definit ainsi :

a) le ressort elastique parfait et hookien (fig. 593B);

b) l'amortisseur element visqueux normal (liquide de Newton) (fig. 594 B);

c) le patin, element plastique parfaitement inelastique (fig. 594A).

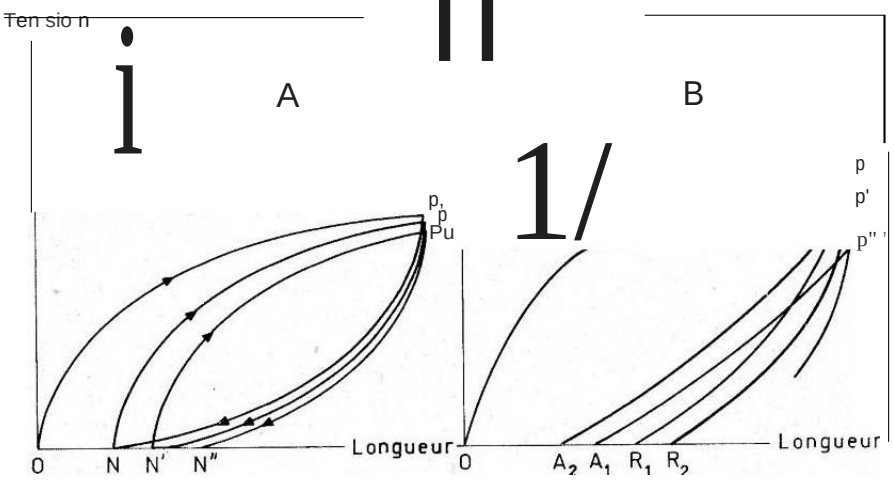
Le modele de Kelvin-Voigt est forme d'un ressort et d'un amortisseur en parallele, ou bien a une contrainte constante, ce modele se deforme a une vitesse exponentiellement decroissante.

Le modele de Maxwell est forme d'un ressort et d'un amortisseur en serie : a une deformation constante, il developpe une contrainte decroissante exponentiellement avec le temps.

Il est interessant d'examiner la reponse de quelques combinaisons simples de ces elements a des cycles de deformations entre deux longueurs extremes (fig. 595 A et B).

En vue d'appliquer a des organes visceraux les conclusions obtenues par l'etude de ces modeles, on iutrodu it une nouvelle convention exigee par le fait que si l'on peut etirer des organes mous, on ne peut les comprimer. On dmet done que Jes co nn ex ions entre les elements idea ux sont semblables a des ficelles qui resistcnt a une tractio n sans se deformer, mais prennent du mou lorsqu'on tente de Je s comprimer.

Au premier allongement, le modele de Maxwell (amortisseur et ressort en serie) donne une courbe contrainte-deformation concave vers l'a bsc1sse (fig. 595 **A). Au** raccourcissement, la c[illegible]e de contrainte est convexe vers



F IG. 595. - *Diagrammescontrainte-deformationde deux mode/es.*

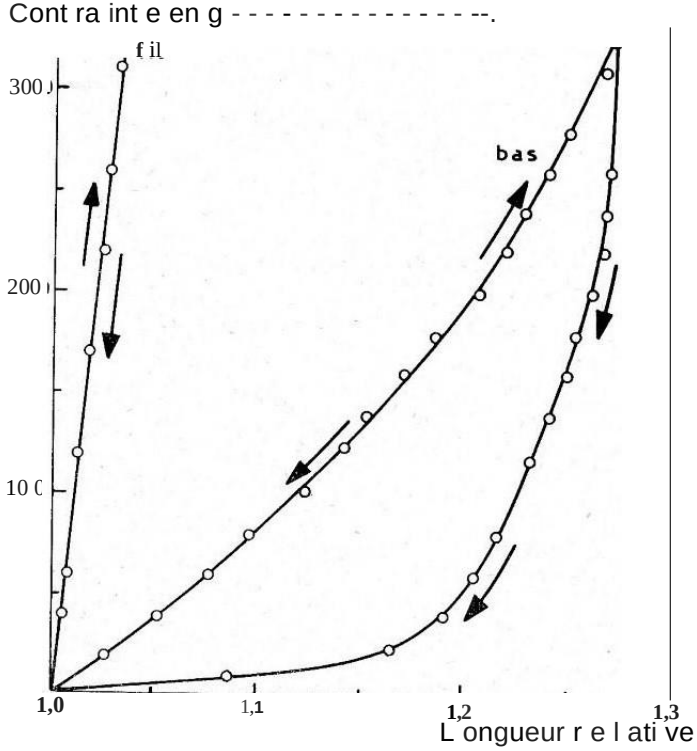
On suppose que les connexions entre Jes eleme nts sont soupieset ne penne tent pas. de Jes co mprimer. Reponses a trois cycles ?'allongement et de racco urc1ssement entre deux longueurs extremes. En A, modele de a well; en B, J? dele o pose de'de ux elements de Maxwell en serie avec deux patrns a semls de friction differents.

l'a bscisse(PN), et on observe unc deformation permanente ON. Les cycles de deformation suivants (ONP'N'O; ON'P"N"O) sont semblables a la pre miere, mais deca1esa cause de la deformation permanente.

Un modele plus complexe forme d'elements elastiques, visqueux et plastiques (fig. 595 B) reagit a des cycles de deformation d' une maniere pluscomp exe. Le point le plus interessant est que le premier cycle montre une cour be contramte-deformation *convexe* vers l'a bscisse lors de l' allongcmcnt et concave !ors du raccourcissement (courbe OPR0) ; mais le deuxieme cycle presente une allure toute di.fferente (courbe $OA_2P' R_2$ 0) et peut etre *concave* vers l'abscisse durant la phase d'allongement (OA_2P').

Malgre l'ingeniosite depensee pour la construction de ces modeles, ii faut bien reconnaitre qu'il est pratiquement impossible de representer fidelement

les propriet_es rh eo log iq ues des tissus par des modeles simples dut py e decrit. On est oblig de Jes genera liser en admettant un nombre infini d'elements e la stiques, visqueux ou plastiques, dont les parametres sont distribuessu ivan t uned is_trib t on specifiee. On y gagne une description correcte, mais on y perd tou te s1mphc1te. Une exception merite d'etre signalee. Le modele de Buch ha l e Kais :r (1951), form d'une infinite d'elernents de Maxwell en parallele, de v rscos1te 1dent1que, ma1s dont les « G » sont distribues suivant une fonct i n poly no miale simp le, conduit a une formu lation simplifiee : la contrainte lors - 'une de format ion imposee (relaxation) diminue lineairement avec le log- rt1_hme du t_emps. l e fait que cette loi est assez bien suivie par beaucoup de t1ssus soum1sa un et Jiement constant, dont on observe la tension.



F 10. 596-. *Diagrammes contrainte-deformation d'un .fil de nylon et d'un.bas de nylon.*

(D'apres H. B. B ULL , fig. 3, in J. W. R EMINGTON, *Tissue Elatsicity.)*

LA NOTION DE R SEAU. - L'echcc evident rencon tre par le/ inves igateurs q t1 nt tente d'interpreter les proprietes rheo log iques des tissus en terme d'un lll de le c onst iteu d'u ne com binaison simple d'element s ideaux places en s erie t :: l n paral le l pro vient de ce que les elements mecaniques des tissus (muscles l ir,us, tissuse last1ques et co llagen e) ue so nt justement pas di§posse en un

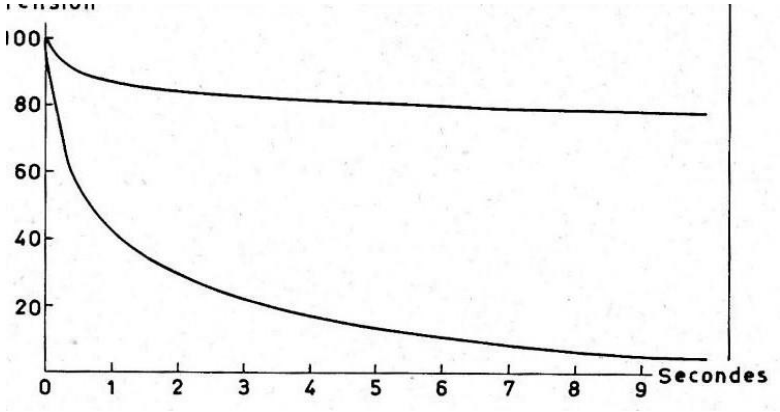
arrangement serie-para llele, mais en un reseau. Or, une telle disposition confere a !'en semble des proprietes mecaniques tres differe11tes de cell es des elements constitutifs, qui rend quasi impossible la reduction analytique des proprietes de !'e nsemble aux proprietes des composantes. Nous illustrero ns ce point par un exemple, tres simple. Le fil de ny lon a temperature ordinaire est tres peu extensible (en ce sens que la contrainte s'eleve tres rapidement avec l' allon gement) et est parfaitement elastique (en ce sens qu'il n'y a ni boucle d' hysteresis ni deformation permanente) : c'est une excellente appro ximatio n du modele de Hooke. Pourtant , un bas forrne de mailles de ce fil reagit a un cycle d'etirement de maniere toute differente ; le coefficient depend du degre d'etirement et du sens du mouvement (fig. 596). I1apparait une boucle d ' hysterese dont la surface depend de la vitesse des rnouvements.

2° **LA** RHEOLOGJE DES ORG ANES VISCERAUX

On peut distinguer deux gra ndes classes d'organes visceraux, d'a pres la dom in a nce ela stique ou pla st ique de leurs proprietes rheologiques.

a) L ES ORGANES VJSCERAUX DE TYPE ELASTJQUE

I) *Organe au repos.* - L'exemple type en est l' aorte ou les grosses arteres. Si l' organe est brusquement allonge et maintenu a cette nouvelle longueur, la



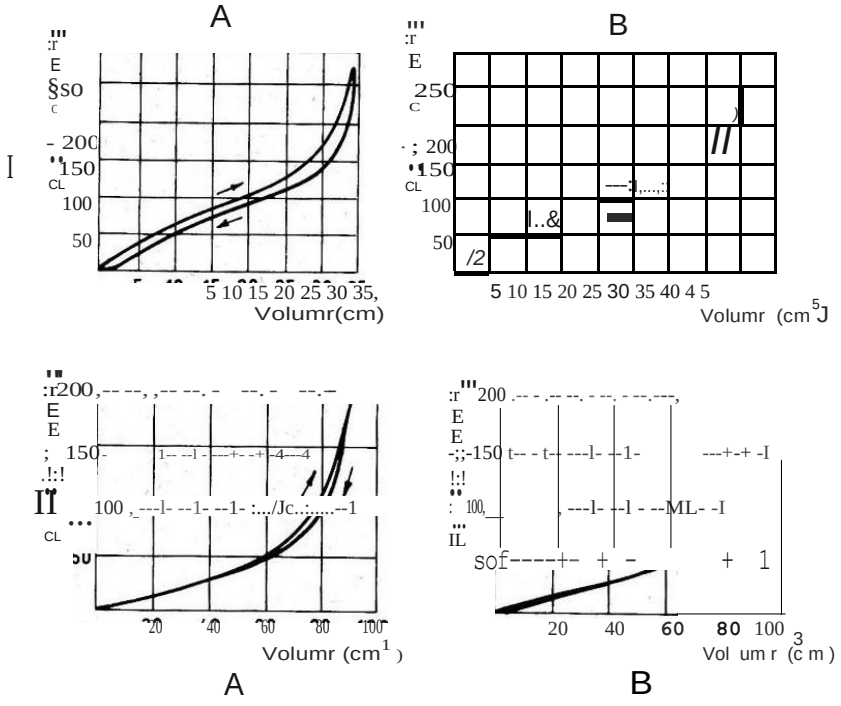
F 1G. 597. - *Courbes de relaxation.*

En baut, carotide commune de cbien; en bas, artere ombilicale bumaine. L'ordonnee est le p. 100 d 'elevation de pression suivant !'injection brusque de liquide dans le vaisseau.

(D 'aprcs Z ATZ MAN, S TACY, RANDALL et E BERSTEIN, 1954.)

tension atteinte a la fin de l'etirement decroit peu au cours du temps, ce qui indique que la composante visqueuse de la contrainte est faible (fig. 597).

La nature elast ique de la deformation est confirmee par l' evolution de la contraint e (pre ssio n arter ielle) en fonction de la deformation (volume) au cours de cycles successifs de remplissage et de vidange (fig. 598): la boucle d' hysterese est etroite, et la deformation permanente est nulle : ii n'y a guere de plasticite. Comme la surface de la boucle d ' hysterese ne depend guere de la vitesse ni du nombre de cycles, il s'agit d'elasticite retardee, sans guere de



F 1G. 598. - *Cycles de remp/issage-vidange d'aorte thoracique humaine d'iiges di.ffere nts.*

I. Aorte provenant d'un sujet age de 14 ans: A) quatrieme cycle, B) centieme cycle.

II. Aorte provenant d'un sujet age de 63 ans : A) troisieme cycle, B) quinzieme cycle.

(D 'a pres W AGNER et K.APAL, 1952.)

viscosite. La forme concave vers l'a bscisse pour Jes fai bles volumes est attribuee a l'etirement de l'elastine des parois arter ie lles; !'au gmentat io n ra pide du coefficient d 'e lasticite et la forme convexe de la boucle a grand volume de remplissage sont dues au recrutement des fibres conjonctives formant !'armature du vaisseau. II est interessant deremarquer 1'effet de l'age sur ces proprietes. Sous une pression determinee, le volume du vaisseau a augmente, la concavite caracteristique de l'elastine fait place a la convexite caracter istique du collagene, mais chose paradoxale, la boucle d' hysterese dirninue, ce qui implique une diminution de la perte d'energie par friction a chaque cycle systole-diastole.

Ces clia ngements s'expliquent sans doute par lcs han ements m rpholo-giques et biochirniques qu'apporte la senescence : l'elastme se od1fie [par exemple, le taux des acides amines dicarboxyhques augmente (Lansmg, 195),] voire disparait et est remplacee par du collagcne.

2) *Effet de fa stimulation et son interpre ation.* - stimulation des uscles l isses, par addition d'adrenaline au liquid _ou ba1gne .le lambeau_d arote, deplace la courbe pression-volume vers l'on gine des axes, *sans en mo1ifi-er la Jorme* (fig. 599). Cette propriete remarqua le m 1 ue ue Jes mus les shses de ces vaisseaux ne peuvent etre disposes ni en sene m en parallele avec Jes e t ments elastiques de la paroi. Ce resultat avait deja ete prevu par l'etude de

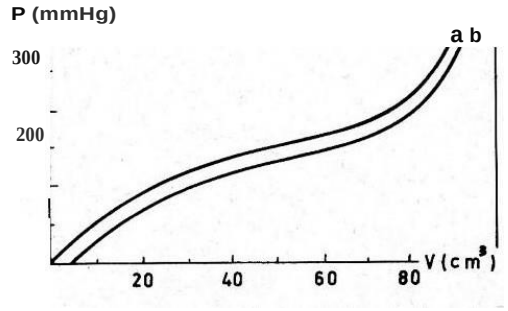


FIG. 599. - *Diagramme pression-volume de l'aorte thoracique du cochon.*

a organe stimule par l'adrenaline et etire immediatement apres la mort de l'animal; *b* 0 ; gane etire buit jours apres la mort de !'animal, lorsque Jes muscles lisses sont inactives.

(D'apres BADER et KAPAL, 1957.)

Benninghoff (1927) qui avait decrit un ar_rangement particulier, dse fibres musculaires fixees sur Jes membranes elastiques des grosses arteres. En se contractant, ces muscles elevent la tension des fibres ela tiques et ainsi, affectent la pression sanguine : ce type particulier de muscles hsses est appele *muscles tenseurs* (Spannungmuskel).

Kapai et Bader (1958) ont propose un modele morpholo que qui inte re te ccs faits (fig 600). Les muscles lisses s'inserent a angle dro1t sur Jes bres e las-tiques. La contraction des muscles lisses allonge ccs fi res.elastiques sans changer Ja circonference du vaisseau. La tension des fibre el t1qu_esaugmente, et done la pression sanguine. Comme Burton (1954) l'ava1t deJa fa1t remarquer, ce type d'architecture confere un avantage ecani u en\aveur du msu le, le rendant capable de s'o pposer a une force b1en su peneure a la force max1male que peut developper le muscle : la force qui tend a et irer le1?uscle n'est qu'un compo sa n.te de la force app liquee au vaisseau,_resolue smvant un agn el qur voisine 900. Un grand avantage mecanique ex1ge naturellem_ent n r coc - c issemen t du muscle plus important que le deplacement du pomt d apphca 10n de la force appliquee (principe des mouvements d'un levier), ce qm est pss ible

vu la capacite du muscle lisse de se raccourcir a moins du quart de la longueur pbysiologique maximale.

Ce modele implique aussi que Jes muscles tenseurs ne sont pas excites par une contrainte et qu'ils seraient done du type multi-unitaire, a activite contro lee par le systeme nerveux beaucoup plus que par l'etat mecanique du muscle. Ce detail merite d'etre releve car ses consequences quanta l'irnage qu'on peut se

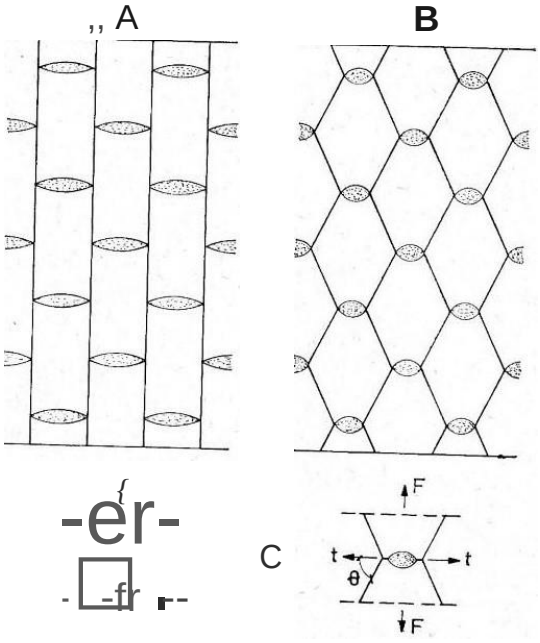


FIG. 600. - *Modele de /'arrangement des muscles tenseurs et des fibres elastiques dans l'aorte. La contrainte agit en direction verticale.*

En A, les muscles ten eurs sont relaches; en B, ils sont contractes (d'apres KAPAL et BADER, 195); en C, a gauche : muscle au repos; a droite : muscle contracte; F : force fXteneure; t : force du muscle; composition des forces : t = F cot D< F (d'apres BURTON, 1954.)

faire du controle de la circulation sont importantes. Heymans et collabora-teurs (1954) obtiennent une hypotension en stimulant Jes muscl es lisses du sinus carotidie n. Ce resultat paradoxal pourrait s'expliquer si l'on ad met gue Jes pressocepteurs sont disposes en parallele sut le reseau des fibres elastiques (fi_g. 600). La stimulation des muscles lisses excite Jes pressocepteurs sensibles a la tens ion des fibres elastiques. Des lors, Jes pressocepteurs declenchent des reflexes generaux regulateurs de la pression sanguine et l'abaissent de maniere reflexe, jusqu'a ce que la tension des fibres elastiques retourne a sa valeur initiale. Inversement, un reliichement de ces muscles tenseurs peut conduire a une hypertension, ce qui pourrait etre un des mecanismes generateurs de I' hypertension essentielle.

b) LES ORGANES VISCERAUX DE TYPE VISCO-PLASTIQUE

1) *Muscles au repos.* — Sui:n1s a un_o essivement roerne si la deforma- c d efo rmation brusque, ces organes r sistent av \un ;o !::: :i : :i:a p:st!n exemple t piquc (fig. 97). ye tion est roam em. . serait indetermine et entrainera1t 1a charge constante provo ue n.:fl.uage qm systeme de securite. Ce systeme rupture de l'organe, s'1l n ex1stait pas un .

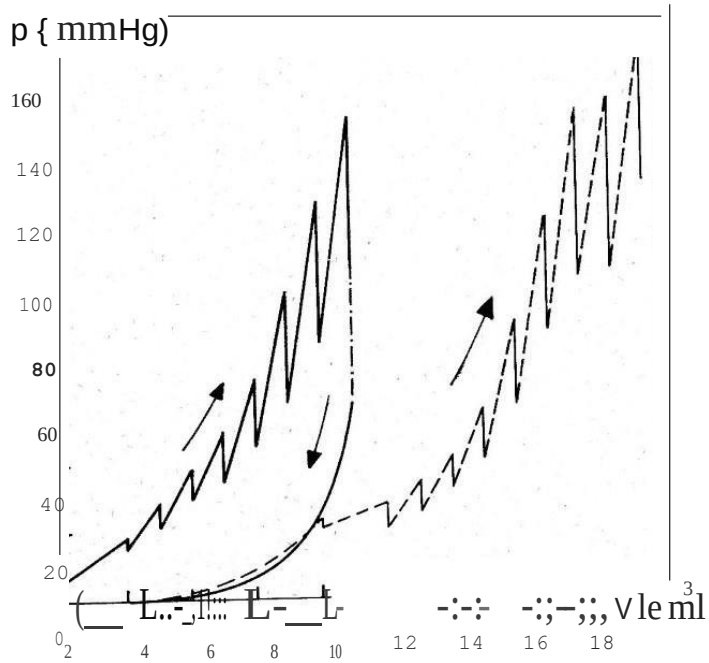


FIG 601. - *Diagramm e presszon-vo ume d' u:' segment d'intestin de ch.ien. au remplissage et a la v1dange.*

r ar fraction a intervalles d' une Jmnu te.

L'or gane he aux deux bouts est rc p p d t 10 minutes. La prcssion tombe Apres 8 injections, il rcste sous contramt dpenea! w1e nouvelle serie d'injection est alors suivant la ligoe brisee, l' organe est v1 an,g recommeo cee.

(D'apres J. W. RE MINGTON, in « Tissue Elasticity», 1957.)

:6b con·onctives norroalement }ache al'entour de consiste en u e Jaue tet de :ere ladeformation atteint Jes limites compatibles l 'organe , mais qui est recru e s1 avec l' fonctionnement normal. , · ·ul' n sournet ture de ce tluage doit etre precisee par des experienceso o l'or :n:aa des cycles de deformations. Nous en donnons deux exemples (fig. 601 et 602).

U f gment d'intestin lie a ses deux extremites est remp pa r p r alier a interv:n::: d'une minute. L'injection d'une ondec agm en te lapr essn, ma1s

durant l'intervalle qui separe chaque remplissage, la pression decroit a vo lum e constant (relaxation). Cette relaxation est d'autant plus rapidc que la pression est plus elevee dans l'organe. La courbe de vidange se situe nettement en dessous de la courbe de remplissage. La deuxieme courbe de remplissage est tres fortement decalee. Le deuxiemc exemple concerne une artere mesenterique soumise a trois cycles de remplissage-vidange sans pause entre les cycles (fig. 602). Il est clair qu'il existe, dans les det1x excmples, une boucle d'hysteresis considerable

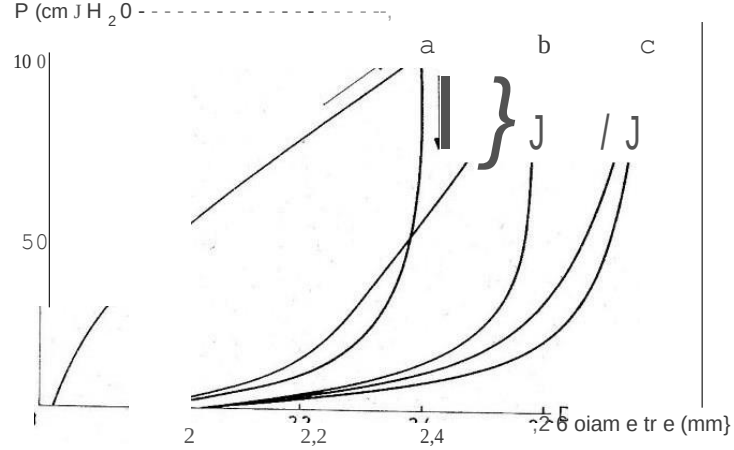


FIG. 602. - *Diagramme pression-volume d'une petite branche de l'artere mesenterique dtt cheva/.*

a, premier cycle d'etirement-raccourcissement; *b,* deuxierne cycle; *c,* sixieme cycle.

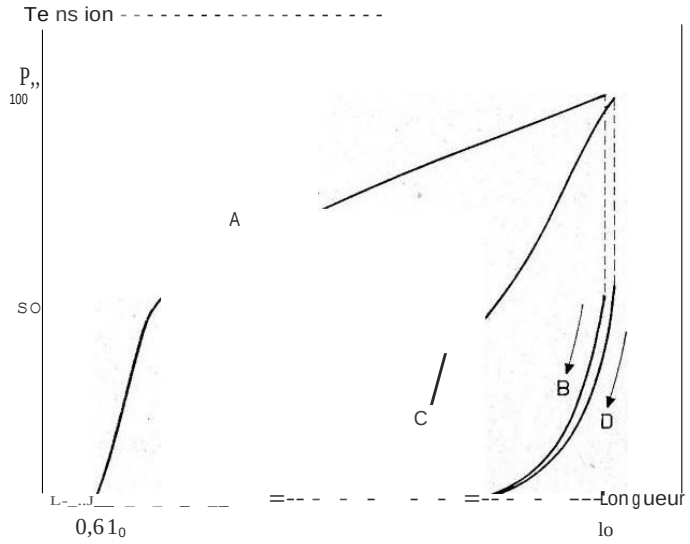
(D'apres WEZLER ct SCHLUTER, 1953.)

ct une deformation permanente importante. Ces deformations dependent de la vites se du mouvement et paraissent done etre surtout de nature visqueuse.

On rcrnarque une grande difference ent re les profils des repon:ses de ces deux organes. Dans le cas de l'intestin, le premier remplissage est represente par une cour be *convexe* vcrs l' a bscisse; au cycle suivant cette coutbe ne change pas de fo rme mais semble simplement deplacee vers la droite. Dans le cas de l'artere, le p re mier remplissage est represente par une courbe *concave* vers l'abscisse; aux cycles su ivants, cette courbe devient *convexe* et se rapproche de la courbe o blcnue sur l'in testin. On a beaucoup specule sur ces variations, et depuis lo ngtemps la plupart des chcrcheurs admettent que Jes formes des courbes d'clirem ent dependent de l'etat de contraction des muscles lisses. En particulicr, 111 fo rme convexe du premier cycle d'etircment de l' artere mGsenterique resulte- 11111 de l' eta t de co ntr a ction de s muscle s lis ses , qui d ispar aitrait]or s de s cycles 111vu n.ls, ce q ui e xpliquera it la tr a nsformat ion de la courbe convexe en une 11111b c conca ve. U ne t elle interpretat ion ne s' impose pas, bien au contra irc.

Ce type de comportement est banal dans les corps plastiques (fig. 595 *B)* et nous l'illustrons ici par un exemple biologique.

Le muscle str ie (sartorius de grenouille) en rigor par suite de l'epuisement de ses reserves en energie chimique (ATP et phosphorylcreatine) resiste beaucoup mieux au premier allongement qu'aux suivants (fig. 603); les cycles etirements-raccourcissements successifs montrent une transformation convexe-



FJG. 603. - *Cycles de deformations d'un sartorius de grenouille en rigor.*

Le muscle intoxique par l'iodo-acetate 0,4 mM est stimule tetaniquement acourte longueur0,6 lo (ou lo est la longueur maximale du muscle *in situ),* jusqu'aepuisement de **l'ATP** et de la phosphorylcreatine. Le muscle est alors inexcitable et en rigor. II est allonge a vitesse constante (0,5 cm/mn).

concave semblable a celle decrite dans le cas de l'artere mesenterique (fig. 602) bien que dans ce cas toute contraction du muscle soit exclue. De plus, **il** n'esd pas necessaire d'invoquer une activite contractile des muscles lisses pour interpreter les differences de forme entre les cycles de remplissage-vidange de l'intestin et de l'artere mesenterique. Le rempHssage de l'in testin s'effectue par palier, ce qui permet une relaxation entre chaque injection : cette relaxation a elle seule est suffi.sant e pour rendre concave la courbe de remplissage, qui pourrait etre convexe si le remplissage s'effectuait en une fois, comme clans le cas de l'artere mesenterique.

En conclusion, les proprietes visco-plastiques des materiaux peuvent expliquer les reponses des organes creux: a une distension, sans qu'il soit indispensable d'invoquer une contraction des muscles lisses.

2) *Effets de la contraction des muscles lisses.* - **S'il** n'est pas necessaire d'invoquer une contraction des muscles lisses pour interpreter les reponses des

o rganes creux: a une distension, ii faut se garder de croire que les muscles lisses restent inactifs durant le remplissage. Plusieurs signes indiquent que l'etirement. accroit l'acti vite des muscles lisses : la consommation d'oxygene augmente, le potcnticl de membrane s'aba isse et la frequence des potentiels d'action s'accroit, la vitesse des echanges ion iques s'accelere (Biilbring, 1957). II est toutefois quasi impossible de demeler la part de la reponse a l' etirement qui revient a cette activite musculaire, et ii faut bien dire que la tendance generale des auteurs a a ttribuer la plupart des particula:rites rheologiques observees lors dela distension d'organes creux a!'activation des muscles lisses ne se justifiepas. **A** notre avis, ce manque de rigueur est une des sources de **la** confusion qui regne quant aux proprietes mecaniques des muscles lisses et des organes qui les contiennent.

Quoi qu'il en soit de la contribution des muscles lisses a la resistance au :remplissage d'un organe creux, l' activite contractile est fondamentale quant a Ia *vidange* de l'org ane. Sans doute, l'elasticite retardee peut-elle contribuer a la vidange (comme le montrent les courbes de vidange des :figures 600 et 601), mais seule la contraction des muscles lissespeut efoniner la deformation permanente observee apres un cycle remplissage-vidange. De pair avec le retour au volume initial, on observe un retour des autres proprietes rheologiques, de sorte qu'un cycle remplissage-vidange apres une contraction des muscles lisses revet a nouveau]'aspectdu premier de ces cycles decrits : on peut done refaire autant de fois qu'on vent les experiences de remplissage-vidange des figures 600 et 601, pour autant qu'on stimule les muscles lisses entre chaque serie d'experiences. La contraction des muscles abolit les effets de fluage et de relaxation dues aux variations de contrainte ou aux deformations. Par opposition aux muscles tenseurs decrits apropos des organes elastiques, nous suggerons d'appeler ces muscles des muscles *remboftants.* Le remboitement, c'est-a-di:re la regeneration des proprietes rheologiques d'un organe dilate obtenue par la contraction de ses muscles, indique que les proprietes rheologiques exposees seraient, en bonne part, des proprietes du muscle lisse lui-meme. On aboutit ainsi a la conception que la matrice proteique contractile du muscle lisse formerait une espece de gel aux proprietes visco-plastiques semblables a celles de maints haut-polymeres, mais reversibles par la contraction.

c) LES PARAMETRES MECANIQUES DE LA CONTRACTION

1o LA SECOUS SE

Certains muscles lisses repondent a un seu l excitant electrique par une secousse mecanique, beaucoup plus etalee dans le temps que celle d'un muscle strie (voir tableau IV). D'autres ne repoudent qu'a un train d'excitation qui provoque une addition Jatente au niveau de la membrane (canal deferent, voir II) . . La period e de latence est longue : elle est de 200 ms pour !'uterus (Csapo et Goodall, 1954). Aune frequence d'excitatio!}. su ffisante, les reponses mecaniques se superposent (addition mecanique), voire se fusionnent en un v6ritable tetanos (voir fig. 591).

TABLEAU **IV**

p ARAMETRES DE LA SECOUSSE DE QUELQUES MUSCLES LISSES

MUSCLES	DUREE (ens)	TEMPS DE CONTRACTION	TEMPS DE DEMI REL CHEMENT
Muscle ciliaire (homme)	2-4 **(1)**		
Retractor penis (cbien)	20-90 (I)		
Estomac (grenouille)	100-120 (1)		
Uterus (chat) .		1,8 (2)	
Intesttn (chat)		3,0 (2)	3,4 (2)
Estomac (chat)		2,2 (3)	
Membrane nictitante (chat)		1,5 (2)	2,3 (2)

(1) Bethe (A.) . *Allgemeine Physiologie,* Springer, ed., 1952.
(2) Bozler (E.). Experientia, *1939,* **4,** 213.
(3) Mc Swimey et Robeson (J.). J. Physiol., 1929 , **68,** 124.

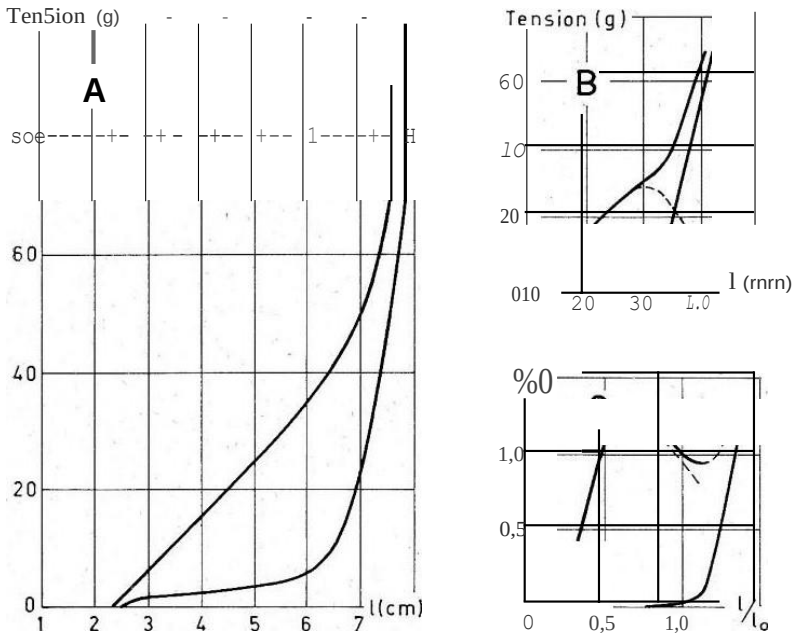
2° LA RELATION TENSION-LONGUEUR

La tension que peuvent developper des muscles lisses depend de leur longueur, d'une maniere tres semblable a celle des muscles stries. II est indifferent que le muscle soit active par un courant electrique, ou par des moyens pharmacologiques, pourvu que la stimulation soit maximale. La mesure de la relatio n ne pose guere de problemes chez Jes muscles sans (retracte r du penis) ou avec peu (uterus) d'activite mecanique spontanee. Dans d'autres cas, le muscle peut piaintenir uncertain tonus; si l'on ne peut supprimer ce tonus, par application d'adrenaline par exemple *(tamia coli),* on convient de mesurer non la tensi?n ajou ee par l'excitation electrique, mais la tension totale. L'aspect de la.relat10n tens1011-longueur ressort immeaiatement de !'examen de la figure 604.

La longueur de reference 1_0 se recherche en etirant passivement le muscle et en reperant la longueur a laquelle la tension passive commence a croitre beaucoup. Les considerations concernant l'effct de l'etirement sur Jes muscles lisses (III, B) feront ai.sement comprendre l'arbitr aire et l'imprecision d'une telle definition. Neanmoins, cette notion est utile pour pouvoir comparer les caracteristiques de differents muscles.

Les muscles lisses peuvent encore developper une tension mesurable, lor s-qu ' ils sont raccourcis a 20-30 p. 100 de 1_0 ; cette propriete est remarquable, car les muscles stries cessent de se contracter a une longueur de l'ordre de 60 p. 100

de 1_0. A des longueurs superieures a 1_0 la tension active diminue, mais Ia tension passive du muscle non stimule croit rapidement avec la longueur.



Fm . 604. - *Relations tension-longueur de quelques muscles lisses.*

Courbes superieures : muscles excites; courbes inferieures : muscles non excites.

A, retracte ur du penis (chien) excite.electriquement et etire a une vitesse de 4 cm par heure entre Jes tetanos (d'apres F. WINTON, 1926) ; B , uterus (37°); allongements par palier de 2 mm a 2 mn d'intervalle. La courbe en pointille est la difference entre les courbes actives et passives (d'apres CsAPO et GOODALL, 1954) ; C, *ttenia coli,* 37° dont le tonus est elimine par Ia drenaline 2,5 · 10- 5 g/mt et excite electriquement. Les points sont Jes moyennes d'un cycle d'allongement-raccourcissement. Ces mouvements se font par paliers de 2 mm a intervalles de 2 mn (d'apres SCHATZMANN; 1964.)

3° LA RELATION FORCE-VITESSE

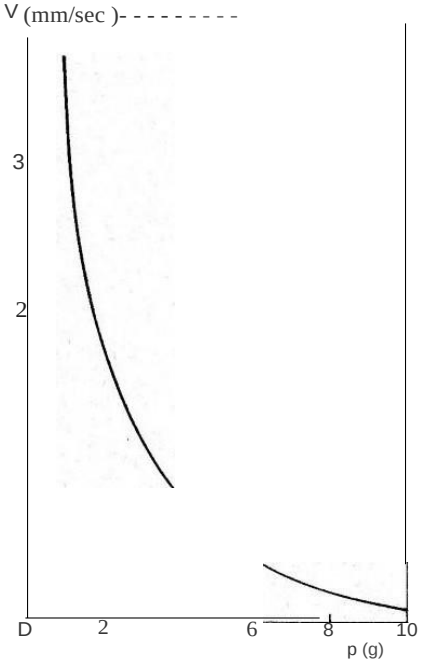
H ill (1938) a montre qu'un muscle strie qui se raccourcit de *x* cm a une vite sse constante, v, produit plus d'energie qu'en tetanos isometrique, que ce surcroit d'energie apparait sous forme de tra vail, Px (ou P est la charge), et de chaleur, ax (ou x est la constante de chaleur de raccourcissement), et que la puissance supplementaire, (P + a)v, est une fonction lineaire de la charge et tend vers zero, quand la charge s'approche de la force isometrique maximale P_0 du muscle :

$$(P + a)v = b(P_0 - P)$$

En rearrangeant Jes tcrmes , on obtient une equation :

$$(P + a)(v + b) = (P_0 + a)b$$

donnant une relation hyperbolique entre la charge du muscle et sa vitesse de raccourcissement.



Plusieurs muscles lisses etudies obeissent bien a une relation de ce type (fig. 605), et le tableau V permet de comparer Jes parametres mecaniques de ces muscles avec des muscles stries. La force isometrique maximale P_0 des muscles lisses isoles est en general faible, de l'ord1·e de 600 g/cm ². Quelques auteurs rapportent des valeurs plus ele vees (artere mesenterique : 2,1 kg/cm2, Lundholm et Mohme,

FIG. 605. - *Relation force-vitesse d'un tamia coli de cobaye.*

Le muscle, traite par de I'adrenaline ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ g/ml), est excite transversalement par du courant alternatif 50 cps, P 37 °C. L'hyperbole repond a !'equation:

$$(P+1{,}45)(v+0{,}74)=8{,}88.$$

(ScHATZMAN,N1964.)

1966; *tamia coli* : 2,3 kg/cm², Schatzmann, 1964). De telles variations se rencontrent aussi dans les muscles stries de mammiFeres : isoles, leur tension ne depasse guere 2 kg/cm² et se tient le plus souvent pres de 1 kg/cm₂ alors qu'in *situ*, leur force est estimee de 3 a 5 kg/cm ². Ceci illustre bien la di:fficulte de travailler sur des organes isoles. Compte tenu du grand espace extracellulaire a l'entour des muscles lisses, *il* parait raisonnable d'admettre que ces deux types _de muscles puissent developper la meme force intrinseque. La constance de v1tesse de raccourcissement des muscles lisses, mesuree en p. 100 de leur longueur initiale, est trente a cinquante fois plus faible que celle des muscles stries (voir tableau V).

A cause des limitations techniques considerables, la mesure de la thermogenese des muscles lisses de marnmiferes n'a jamais ete faite, et par la, manque une des meilleures bases d'estimat ion du cout energetique d'une contract.Lon.
Le f it que Jes proprietes mecaniques du muscle lisse peuvent se decrire par une relation semblab le a celle decrite par Hill pour Jes muscles stries autorise]'extension de sa theorie aux muscles lisses. Une des consequences importantes

de cette theorie est que la production de chaleur du muscle durant un tetauos isometrique peut s'inferer a partir des parametres de la relation force-vitesse et egale le produit *a . b.* On peut done inferer que le muscle lisse, tout comme le muscle strie, depense de l'energie pour m.aintenir la contraction, mais avec un taux de production de chaleur trente a cinquante fois moindre.

T ABLEAU V

PARA.METRES MECANIQUES COMPARES DE QUELQUES MUSCLES

TO	MUSCLE	a/Po	b/lo cm sec.cm de muscle	Po kg/cm2	AUTEUR
		--		---	
O °C	Sarto rius de grenouille	0,26	0,33	2,1	Hill(1938)
37 °C	D iaphragme de rat	0,25	1,8	1,0	Ritchie (1954)
37,5 °C	Uterus de lapin (sous restrogene)	0,59	0,073		Csapo et Goodall (1954)
37 °C	Trenia cojj, cobaye	0,13	0,03	2,3	Schatzmann (1964)

2° LES PHENOMENES PHYSICO-CHI MIQUES

En premiere approximation, les mecanismes de la contraction des muscles lisses sont semblables a ceux du muscle strie : l'energie necessaire provient de la glycolyse (ou de la glycogenolyse)et des oxydations, et est livree sous forme d'adenosine triphosphate (ATP) a une matrice proteique composee de myosine, d'actine et de tropomyosine, douee d'une activite f\ TPasique modulee par des ions calcium liberes dans le sarcoplasme a la suite de la depolarisation de la membrane. Quoique cette theorie ne soit pas encore en tout point prouvee avec la clarte desirable, elle fournit un cadre qui rend compte de· presque taus les faits observes.

a) L ES SOURCES CHIMIQUES DE L' ENERGIE CONTRACTILE

Les systemes chimiques classiques servant a rephosphoryler l'adeno sine diphosphate en adeno8ine tripho sphate sont identiques dans les muscles lisses et stries. Toutefois, les taux des enzymes de la chaine glycolytique et du cycle de Krebs sont dix fois plus faibles clans le muscle lisse que dans le muscle strie (Schima ssck, 1961). Les substrat s capables de fournir de l'energi.e chimique (glycogene, nucleotides et phosphagene) y sont aussi en faibles concentrations (tableau VI).

TABLEAU VI

CONTENU DES MUSCLES LISSES EN SUBSTANCES ENERG ETIQUES

	GLYCO-GENE mg/100g	ATP /Lrnol/g	ADP µrnol/g	AMP µmol/g	PHOSPHO-CREATINE µmol/g
Uterus (restrus, la pin) (1)		0,74			1,9
Uterus (rat) (2)		ı,ı	0,5	0,2	0,75
Carotide (b reuf) (3).		0,91	0,63	0,82	0,78
Artere mesenterique (breuf) (4)	166	0,68	0,87	1,00	0,52
Ta:nia coli (5) .		1,80			1,94
Musclesabdominaux (rat) (7)		6,1	0,74		21,2
Tibial a nterieur (rat) (6) .	400 a *100*				18,4

(J) Csapo (A.) et Gergely (J.) (Nature, London, 1950, **166**, 1078).
(2) Volfin (P.) , Cla user (H.), Gantheron (D .) et Eboue (D.) (BuU. Soc. Chim. biol., 1961, 43, 107).
(3) Daemers-Lambert (C.) (Angiologica, 1964, **1,** 249-274).
(4) Lundholm (L.) et Mohme-Lundholm(E.) (Acta pbarmacol. et toxicol., 1960, **16**, 374-388).
(5) Born (G. V. R.) (J . Pb ysiol., Lond., 1956, **131,** 704).
(6) HudHcka (0.) et Guttmann (E.) (Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 1958, **234** , 501-515).
(7) H oborst (H . J.), REIM **(M.)** et BARTELS **(H .)** (Biochem. biophys. Res. Commun., 1962, **7,** 142-146).

Le maintien de la contractilite des muscles lisses exige des !ors un appor t regulier de su bstrats oxydables et d' oxygene. La suppre ssion de l' oxygene a rrete rapidement les contractio ns de ! ' u teru s (fig. 606), mais moins rapidement que l' arret de la glycolyse pa r l 'ac ide mono -iod o-acet ique (qui inh ibe la triose-phosphate-deshydr ogenase) ; l'ar ret des oxyda tio ns et de la glyco lyse supprim e rapidement la reponse contractile. De me me, l' in testin et Jes mu scles art er iel s se re lac he n t en a naero biose o u apre s sup pressio n d u glucose du liquide de Tyrode qui baigne ces preparat ions. Le s orga nes re ste nt p o ur ta nt excitable s, puisqu ' o n y observe enco re des potentiels d ' action en reponse aux stimulus. U ne telle dissociation peut se retrouver dans le muscle strie, m a is seu lement dans des situations excep tionn elles (muscles en rigo r iodo-acetique par exemple ; Liittgau , 1966).

La success ion des reaction s qui su rvien nent pendant et apres une contraction peut etre ana lysee grace aux variatio ns de p H qu i les acco mpagnent (fig. 607). Tout au debut de la contractio n, o n ob ser ve une p hase d' acidi fication, b, que Dubuisso n a ttr ibu e a l ' hyd rolyse de l' ATP. Cette phase est breve, car le muscle

s' alcalinise deja pendant la secousse. Cette phase provient de la tr a nsphospho-rylation entre l' ADP et la phosphorylcreatine, PC, reaction qui regenere I'ATP avec apparitio n de creatine, C, et absorption de protons :

$$ADP + PC + 0{,}9\ H^+ \rightarrow ATP + C \quad (pH = 7).$$

Enfin, la glycolyse demarre , ce qui fait apparaitre une nouvelle ' phased'acid ificat io n, d , due a l'acide Jact iqu e.

11 est remarqua ble que ces d iffere ntes p hases se ret rouvent, a un fa cteu r temporel pres, dans Jes m uscles lisses aussi bien que dans Jes muscles st ries, ce qui est un fort argume nt pour admettre que les reactions c himiques qui sur viennent durant et apres la contraction dans le muscle str ie sur vienn e nt en succes sio n sem bla ble dans le muscle lisse.

Le cout energetiqu e d ' un e co n-tracti o n d ' u n mu sc le lisse a 37 °C

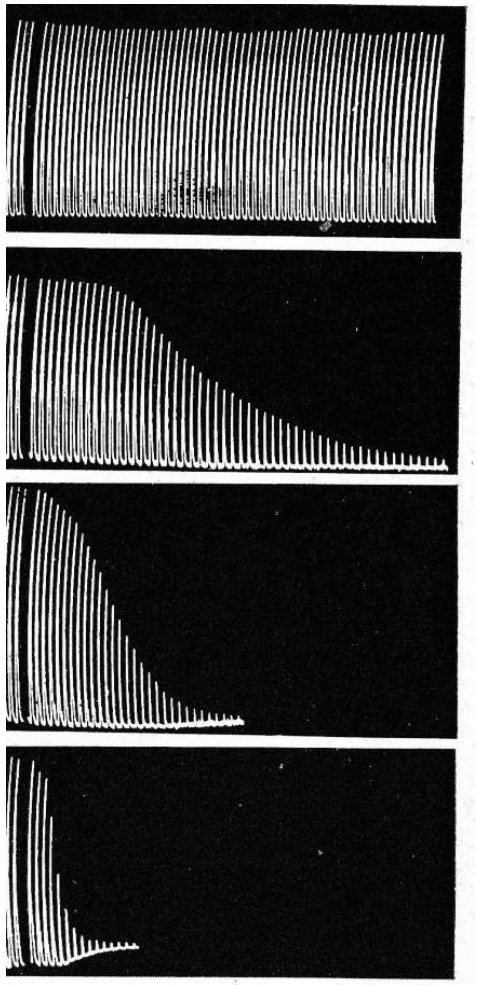


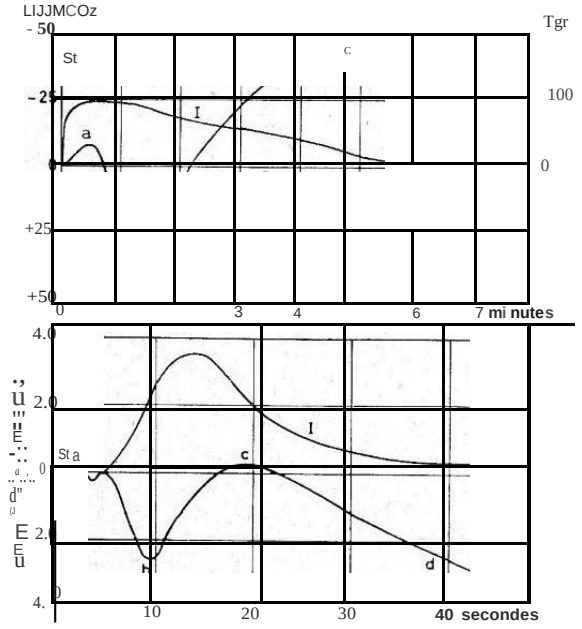
FIG. 606. - *Tension maximale en fonctio11 du contenu e11 substances imergetiques* ("-' *P) de !'uterus de lapin.*

Qua tre lambeaux du meme animal (en restrus nature l) so nt teta nises une fois par minute. De haut en bas : en solution de Krebs, avec *95* p. 1000 2 et 5 p. 100 CO2; memc solu tion avec 0,1 mM d'acide iodoa cetique; meme solution,0 2 re mplace par N 2; meme solution, mais avec **N** 2 et iodoacetate. **La** tension decro it d 'a utaot plus rapidement que la resyothese de I'**ATP** et de la PC est bloquee dava ntage.

(CSAPO, 1955.)

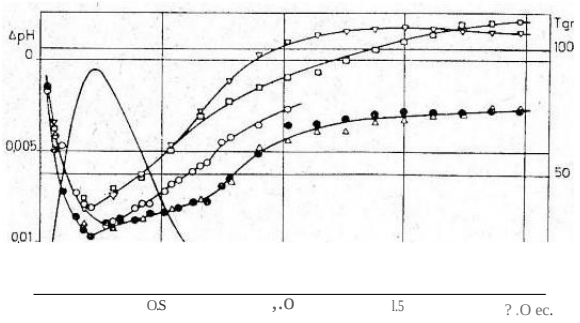
es t couvert par !' hydrolyse d'env ir on 0,5 micromole d' ATP par gra mme de muscle, ce qui est a peu pres autant que celui d 'une secousse d'un muscle strie a O °C. Ce tt e estimation se base sur Jes d o nnees s ui vantes :

1° L' ut erus en a naero biose et do nt la glycolyse est bloquee par l' iodo-acetate peut se contracter six a d ix fo is (fig. 606) en ut ilisa nt ses reserves d'energie



n g. 1 . .

Fig. 1 b.



Fm. 607.

a) V riation (en µ!"f/litr d'eau cellulaire) du CO2 intracellulaire pendant Ja contract10n d' e P<1:r01 carot1dienne soumise a !'excitation electrique *(pH* de depart = 6;5). St : st1mulat10n. I: mecanogramme (KuLBERTus, 1964). *b,* Variation du CO_2 lors d la c ntr ction_ du muscl lisse d'estomac de grenouille. *pH* de depart : 7,2. St : stmmlat10n electnq ue. I : mecanogramme. Une variation d'I mm3 de CO$_2$ g de 1 mscle correspond a 56 µM/litre d'eau cellulaire (d'apres DUBmsso N, 1939). *c,* Variation de *pH* p n ant 5 secousses isometriques d'un *ileofibularis* de tortue. *pH* de depart : 7,2. Une yanat10n de 0,01 *pH* correspond a la liberation ou a !'absorption de 31 µM de CO2/litre d'eau cellulaire (emprunte a D1stl cHE, 1960).

chimique limitee a l'ATP, l'ADP et la PC, soit environ 2,5 micromoles de liaisons phosphate riches en energie.

2° L'acidificati·o n de la phase b, qui temoigne de l'hydrolyse de l'ATP, est de meme amplitude, que le muscle soit un muscle strie de tortue, ou un muscle lisse d'estomac ou d'artere. On en infere que le coiit de la contraction des muscles lisses (a 37 °C) est equivalent a celui d'un muscle strie de tortue, soit environ 0,5 micromole d'ATP par gramme.

Le cout energetique de la contraction tonique est difficile a evaluer, mais semble faible, puisque la contraction tonique d'un segment de carotide en a naerobiose et en iodo-acetate s'accompa gne d'une hydrolyse de 0,5 micromole/g d' ATP en 30 nm (Daemers-Lambert, 1964), ce quiegale la consommation d'energie d'un sartorius de grenouille se contractant 1 seconde a O °C. Au debut de la contraction, on observe une augmentation de la con&ommation d 'o xygene (Bulbring, 1953) et de la production d'acide lactique (Lundholm''et Mohme-Lundholm, 1960), tandis que plus tard ces deux postes diminuent. 11n'est done pas exclu que, a l'instar de la contraction des muscles lisses de mollusques (Baguet et Gillis, 1968), la contraction tonique debute par une phase ou la depense energetique est relativement elevee (puisqu'elle doit au mo.ins correspondre au travail mecanique fourni), mais que le maintien de la contraction tonique ne requiert qu'u ne quantite faible d'energie.

b) LES PROTEINES CONTJUCTILES DU MUSCLE LISSE

L'etude de la machinerie contractile du muscle lisse debute avec les travaux de Csapo, vers 1950 (voir Csapo, 1960). Encourage par les decouvertes, alors recentes, de la myosine et de l'actinc du muscle strie et de leur interaction avec l'ATP, Csapo appliqua a.!' ut erus l es methodes d'extr action avec lesquelles on avait obtenu l'actomyosine du muscle strie et obtint une solution proteique dont la forte viscosite s'abaissait lors de l'addition d' ATP. Cet effet etait cependant passager et, apres un certain temps, la viscosite de la solution revenait a sa valem initiale. A la lumiere des connaissances acquises a l'occasion de l'etude des muscles stries, Csapo iutetpreta ces pheqomenes en aqmettant qu'il avait extrait une proteine semblable ou identique a l'actomyosine du muscle strie, que cette proteine se scindait en deux composantes, l'actine et la myosine, sous !'action de I'ATP, et que la myosine, douee d' activite ATP-asique, hydrolysait l' ATP; la disparition de l'ATP entrainait la recombinaison de l' actine et de la myosine en actomyosine. De plus, Csapo montre qu'un fil proteique obtenu par injection de la solution d'actomyosine en un milieu de faible force ioniquc se contractait si l'on ajoutait de l' ATP au bain. D'un coup done, ii demontrait]'existence dans le muscle lisse des deux proteines principales, leur activite enzymatique et la double action de I' ATP, plastifiante et contractante.

Les recherches ulterieures ne firent que confrrmer la justesse de ces deductions. En particulier on montra que la myosine des muscles lisses et des muscles str.ies, extrait e dans les memes conditions (solution de µ = 0,6), ales i.nemes

dimensions macromoleculaires, Jes memes viscosite et vitesse de sedimentation. Sa reaction avecl'actine est semblable et, tout comme la myosine du muscle strie, la myosine du muscle lisse est digeree par la trypsine en deux sous-unites, !es meromyosines L et H. L;activite ATP-asique de l' actomyosine du muscle lisse est activable par le calcium, comme celle du muscle strie, rnais a l'encontre de cel!e-ci, elle n'est pas activee par le magnesium (Needham et Williams, 1959); de plus cette activite est cinq a trente fois plus faible. La purification et l' isolement des proteines contractiles du muscle lisse a finalernent pennis de preciser leur teneur quantitative : ii y a environ cinq fois moins d'actomyosine dans le muscle lisse que dans le muscle strie ; la proportion des deux proteines (environ 3 a 4 de myosine pour 1 d'actine) est cependant similaire dans les deux types de muscles (Needham et Williams, 1963). Enfin la tropomyosine B se retro uve dans le muscle lisse a la meme concentration (0,5 p. 100; Hamoir et Laszt, 1962) mais sa fonctio n y est encore incertaine.

Tout cesTaits plaiden t for tement en faveur d' une extension pureet simple au muscle lisse du mecanisme physico-chimique accepte pour le muscle strie.

Cette conclusion est encore renforcee de l'etude des modeles glyceroles de muscle lisse. On sait que le muscle plonge dans une solution de glycerol perd toutes Jes membranes, le sarcoplasme et Jes organites cellulaires, parce que le glycerol etant diffusible a travers Je s membranes, toutes ces structures sont detruites par le choc osmotique. Le stroma restant, constitue principalement de l'appareil contractile, peut connaitre trois etats differents suivant les conditions de milieu. En !'ab sence d'ATP, le systeme est rigide, en rigor. En presence d' ATP et de Mg, a *pH* 7, mais en des conditio ns telles que l'ATP n'est pas hydrolyse par blocage de l' activite ATP-asique des proteines contractiles, le modele est souple. Le blocage de l'act ivite enzymatique s'o btient en controlant le taux de calcium ionise du milieu (fig. 608). Si cetaux depasse 10- 7 M, l'activite ATP-asique augmente avec Ia concentration et le modele se contracte, developpant une tension qui croit parallelement avec l'act ivite enzymatique (1). Le modele de muscle lisse obtenu par traitemcnt au glycerol (uterus, Hassel bach et Ledermair, 1958) repond aces agents d'une fac;o n sem blable et, en particulier, l' activite enzymatique est modulee par le taux de calcium ionise et determine la tension gue developpe le modele (fig. 608).

11 eut ete normal d'a pprofondir encore le para llel e entre muscle Jisse et strie, et d'etendre aux muscles lisses la theorie des filaments glissants de Huxley (voir chap. du muscle strie). Mais d'emblee, on se heurte a une difficulte. Cette theorie exige deux types de filaments et !es micrographies electrorliques des mu scles lisses de vertebres n'en montrent jamais qu'un seul type, similaire aux filaments secondaires d'actine du muscle strie (voir I, 1°), bien que !es proteines constit utives de ces deux types de filaments se retrouvent dans le muscle lisse.

(1) Cette action contractante de l'ATP sur Jes modeles glyceroles d'arteres ne doit pas etre confondue avec son action vasodilatatrice lors de !'injection *in vivo,* laquelle s'o pere probablement via la membrane.

Cela etaht, il est clair que le probleme se centre sur la myosine. Une propriete remarquable de la myosine complique encore la situation : si la force ion ique d'une solution de myosine sans ATP est abaissee, la myosine devient insol uble; elle ne precipite pas en un gel amorphe, mais les moiecules s'agre gent late ralemen t, en formant des filaments quelque peu simila ir es aux filaments prirnaires de la zone A (Hanson et Lowy, 1963). Il devient des lors difficile de

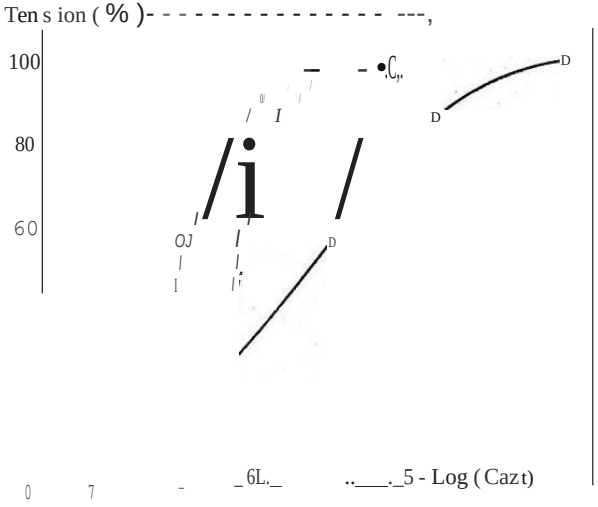


FIG. 608 . - *Le s tau x de calcium necessaires pour activer des fibres striees ou lisses extraites au glycerol.*

En abscisse : logarithme negatif de 1a concentration des ions calciums libres, en ordonnee, tens.ion, en p. 100 de la tension maximale. Muscles stries (lignes brisees) : I'.\: cceur de chien (WEBER. et RuEGG, i966); • : muscle de patte d'insecte (SCHAEDLER, no n publie); ■ : pattc de crabe (PORTZEHL et co ll., 1965); 0 : muscle strie de lapin (F ILO et coll., 1965). Muscles lisses 0igne continue) : D : *tamia coli* de cobayc (WEBER et R UEGG, 19 66). Composition de la solution : Mg ATP : 5 mM; Ca EGTA: 4 mM; KCl: 0,05 M; tampon histidine : 0,02 a 0,05 M;pH: 7;temperature 20 °c.

(Donnees colligecs par WEBER et R OEGG, 1966.)

compren dre comment cette myosine pourrait former un gel amorphe dans le muscle lisse.

Le probel me a pris unjour nouveau lorsque Laszt et Hamoir (1961) out fait remarquei qu'une proteine scmblable a l'actomyosine peut s'extraire de la carotide de bovide avec une solution de faible force ionique en presence de traces d' ATP, phenomene confirme pour !'uterus (Huys, 1961). Comme on savait que l'extrait a forte force ionique contient de l'actomyosine, ces auteurs avancerent l'hypot hese que le muscle lisse contiend rait deux types de proteines coutractiles : une actomyosine extractible a haute force ionique, qui serait responsable de la contract io n phas iq ue, l' autre extractib le a faible force ionique,

qui interviendrait daus le maintieu du tonus, et qu 'ils nommerent des lors « tonoactomyosine ». Pourtant, cette hypothese dut etre abandonnee lorsque Riiegg et collaborateurs (1965) demontrerent que !'extraction de la« tonomyosine » laisse un residu dont on nepeut plusextraire d'actomyosine;ilsconclurent done que l'actomyosine extraite a haute force ionique est identique a la« tonoactomyosine » extraite a faible force ionique. Neanmoins, cette actomyosine n'est pas identique a celle du muscle strie. Hamoir et collaborateurs ont etabli dans uue serie de travaux que l'actomyosine des muscles lisses est formee d'actiue (probablement identique a celle du muscle strie) et d' une myosine qui differe de la myosine du muscle strie en une serie de proprietes : zone de salting-out, resistance a l'ecbautfement, comportement electrophoretique et composition en acides amines (plus riche en acides dicarboxyliques, mais plus pauvre en proline et glycine) (Hur iaux, Pechere et Hamoir, 1965). La p opriete la plus int ressante de la myosine du muscle lisse est qu'en solutionfraichc clle a une constante de sedimentation de 12 S, double de celle de la myosine du muscle strie : elle serait done normalement un dimere.

De ces recherches, on peut inferer que la myosine du muscle lisse se trouve a l'etat disperse daus le cytoplasme (vu sa grande solubilite) et sous forme de dimere. Les conclusions des investigations biochimiques rejoignent done celles tirees des etudes morphologiques et renforcent l' hypothese de Panner et Honig qui preci<;e la lo cal isation de ces dimeres et le mode de glissement des filaments (voir I, 1° e).

c) LE COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION

Dans le cadre present de nos connaissances, nous acceptons l'hypothese que !' excitation de la membrane enclenche des reactions qui finalement entrainent une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium ionise. L'ATP-ase de l'actomyosine est alors activee (fig. 608) et la contraction apparait.

La presence d'ions calcium dans le milieu extracellulaire est indispensable a l 'act ivite mecanique des muscles lisses : leur suppression abolit la contraction (Schatzmari.n et Ackermann, 1961; Axelson, 1961). Neanmoins, !'interpretation de cet effet est difficile, parce que le calcium affecte aussi l'activite membranaire des muscles lisses. L'ignorance du taux intracellulaire en calcium ionise rend malaisee toute discussion du couplage excitation-contraction du muscle lisse. Par analogie avec les muscles stries, on pent supposer que ce taux intracellulaire varie de 10^{-7} M pour l'etat de rela.chement a 10^{-5} M pour le muscle en contraction maximale. Le contenu total en calcium est de 2,8 mM/kg de tissu et cette quantite de calcium peut etre subdivisee en plusieurs fractions, sans qu' on connaisse exactement leur localisation ou leur importance physiologique (Schatzmahn, 1961; Bauer, Goodford et Huter, 1965).

Le reticulum sarcoplasmique, si bien developpe dans le muscle strie dont il controle le taux de calcium ionise du sarcop lasme, est peu developpe dans le muscle lisse. En raison de cette caracteristiquestructurale on a emis l'hypothese

que la mem?rane cellul'.1ir elle_-meme jouerait un role essentiel dans le couplage. Cette fonc:1on pour ra1t 1mphquer que pendant]'activation, la perrneabilite membranatre au calcium est accrue, de sorte que la concentration intrace llu a ire aug n nte a la suite'u i:111ux de calcf um su(vant son gradient electrochimique. Le relacbement sera,t du a une expulsion active du calcium vers l'ex e ieur de la c llllle. L'etude de l'echange de c lci m dans le_muscle lisse n' pas apporte d rguments en faveur de ce modele simple, quo1qu'une activite membranaire so, t accompagn e- •;1n ce tain in.flux de calcium (Urakawa et Holland, 1964).

Une autre poss1b1hte sera 1t que le calcium est lie a une structure .e llu a ie et deverse, dans le sarcoplasme lors de !a depolarisation de la membrane. Cette hypothe e est so tenue pa les experiences de Edman et Schild (1962). L' u erus e so lut10n p ·1vee de calcium et depolarise au potassium se contracte si l'on a!oute du calcm ; cette contr ction disparait en 3 a 4 minutes apres Jt a nsfert de l g ane _en solut 10n sans calcmm; l'acetylcholinc provoque aussi une contract10n,_ ma1s cette co traction diminue lentemeut en 2 heures si la solution ne cont1ent p s e calcru_m. d1;11an t Schild expliquent cette difference e n supposant que 1acetylcholme hbereratt une fraction de calcium sequestre dao.s la membrane.

, ecemment, I ai et Takeda (1967) ont confirme cette hypothese, en etud1ant la_ contract10n tonique du *tamia coli* dans des solutions contenaut une concentration de calcium inferieure a $1\text{-}0^{6}$ M. Une contraction dans de tell conditions exige evidemment la presence de calcium sequestre dans la fibr:

. 11 est na_turellement possible que Jes deux mecanismes agissent ensemble et que l'elevahon du calcium ionise du sarcoplasme soit le fait d'u ne liberation de ?alcium sequestre et d'unc penetration de calcium extracellulaire : cela parait etre le cas de Ia contracture par depolarisation au potassium.

Le ecanisme qui controle l'arret de la contraction du muscle Iisse est encor 1 connu. ans le muscle strie, le calcium ionise du sarcoplasme est p_ompe dans e reticul sarcoplasmique, ce qui inhibe l'ATP-ase de l'actomyosme et entrame le relachement. On pent d'ailleurs isoler du muscle strie les ves1cules , debris de ce reticulum , capables d'absorber le calcium ionise de la solution. L'energie necessaire est alors fournie par !'hydrolyse de l'**ATP.**

Une susp sion d es v sicules!nhibe Ia contraction d'un modele glyce ·ole de muscle stne, cc gm s exphque pmsque les ves icules eliminent le calcium de la so lut10 Has; lb c?, 1964). On ne_ sait comment le calcium sarcoplasmique pourra 1t etre eltmme dans le muscle hsse, car on n'a pas pu en isoler Jes v eu les capables de pomper le calcium. Qui plus est, le facteur relachant de Marsh-B:ndall_ (orme entre autre deces esi ules) extrait du muscle strie provoque b1en_ le relachem ent de modeles glyceroles de muscles stries en contraction, mais est mact'.f sur le modele glycerole d' uterus en contraction (Hasseblac h et Ledermau , 1958).

On peut done conclure que la theorie qui attribue a ['ion calcium un role centr d'agent de couplage entre les phenomenes de membranes et les pheno-

menes contractiles s'appuie sur des experience nombreuses et concluantes dans le cas du muscle strie, mais qu'elle n'est acceptable dans le cas du muscle lisse que par une extension fragile de la theorie du contrôle de la contraction des muscles stries.

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES D'ENSEMBLE

BADER (H.). *The anatomy and physiology of the vascular wall* (in Handbook of Physiology, sect. II, vol. II, chap. **XXV1,** Washington, 1960, Am. Physiol. Soc., ed.).

BURTON (A. C.). *Relation of strncture to function of the tissues of the wall of blood vessels* (Physiol. Rev., 1954, **34,** 619-642).

CASPO (A.). *Molecular structure and function of smooth muscle* (in G. H. Bourne, Structure and function of Muscle, New York et Loodres, 1960, Acad. Press, ed., chap. VIII).

ECCLES (J.C.). *The Physiology of synapses* (Berlin, 1964, Springer, ed.).

ETCHNA (E. Ed.). *Symposium on vascular smooth muscle* (Physiol. Rev., 1962, **42,** suppl. 5).

FISHER (E.). *Vertebrate smooth muscle* (Physiol. Rev., 1944, **24,** 467-490).

HODGKIN (A. L.). *The conductionofthe nervous impulse* (Liverpool, 1964, Univ. Press, ed.).

MARSHALL **(J. M.).** *The action of Oxytocin on uterine smooth muscle* (in Pharmacology of smooth muscle, Oxford, 1964, Pergamon, ed.).

REMINGTON (J. W. Ed.). *Tissue Elasticity* (Washington, 1957, Am. Physiol. Soc., ed.).

ROSENBLUETH **(A.).** *The transmission of nerve impulses at neuro-effector junctions and peripheral synapses* (New York, 1950, Technology Press et Wiley, ed.).

SCHATZMANN (H. J.). *Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskele* (Ergebn. Physiol., 1964, **55,** 28-130).

TAXI (J.). *Contribution à l'etude des connexions des neurones moteurs du systeme nerveux autonome* (Ann. Sci. nat. Zoologie, 1965, VII, 3, 413-674).

ARTICLES ORIGINAUX

AXELSON (J.) (J. Physiol., 1961, **158,** 381-398).

BACQ **(Z. M.)** et MONNIER **(A. M.)** (C. R. Soc. Biol., 1935, **117,** 871-873).

BADER (H.) et KAPAL (E.) (Gerontologia, 1957, 2, 253).

BAGUET (F.) et GILLIS (J. M.) (J. Physiol., 1968, **198,** 127-143).

BAUER (H.), GOOD FORD (P. J.) et HUTER (J.) (J. Physiol., 1965, 176, 163-179).

BAY (Z.), GOODALL (M. C.) et SZENT-GYORGYI (A.) (BuU. math. Biophys., 1953, **15, 1-13).**

BENNETT **(M. R.),** BURNSTOCK (G.) et HOLMAN **(M. E.)** (J. Physiol., 1966, **182,** 541-558).

BENNETT **(M. R.)** (J. Physiol., 1966, **185,** 132-147).

BENNETT **(M. R.)** (J. Physiol., 1967, **190,** 465-479).

BENNINGHOFF **(A.)** (Z. Zellforsch., 1927, **6,** 348-396).

BORN (G. **V. R.)** et BULBRING (E.) (J. Physiol., 1956, **131,** 690-703).

BOYLE (P. J.) et CONWAY (E. J.) (J. Physiol., 1941, **100,** 1-63).

BOZLER (E.) (Am. J. Physiol., 1945, **144,** 693-699).

BRAMWELL (E.) (Experientia, 1948, **4,** 213-218).

BRINK (F.) (Am. J. Physiol., 1960, **199,** 299-300).

BRINK (F.) (J. Gen. Physiol., 1967, **50,** 1459-1465).

BROWN (G. L.), DAVIES (B. N.) et GILLESPIE (J. S.) (J. Physiol. 1958, **143,** 41-54).

BRUCKE (E. Th. von) et ORDELI (L.) (Pfluger's Arch. ges. Physiol., 1910, **133,** 313-364).

BRUCKHARDT (K.) et KATZER (E.) (Dann. Biol. Med., 1951, **21,** 1107).

BUCK (B.) et GOODFORD (P. J.) (J. Physiol., 1966, **183,** 551-569).

BULBRING (E.), BURN (J. H.) et KURIYAMA (H.) (Nature London, 1962, **196,** 944-946).

BULBRING (E.) (J. Physiol., 1953, 122, 111-134).

BULBRING (E.) et HOOTON (I. N.) (J. Physiol., 1954, 125, 292-301).

BULBRING (E.) (J. Physiol., 1955, **128,** 200-221).

BULBRING (E.). *Lectures on the scientific basis of medicine* (Univ. London, 1957, **7,** 374-397).

BULBRING (E.), BURNSTOCK (G.) et HOLMAN (M. E.) (J. Physiol., 1958, **142,** 420-437).

BULBRING (E.) (Pfluger's Arch. ges. Physiol., 1961, 273, 1-17).

BULBRING (E.) (Physiol. Rev., 1962, **42,** 160-174).

BULBRING (E.) et KURIYAMA **(H.)** (J. Physiol., 1963 *a*, **166,** 29-58).

BULBRING (E.) et KURIYAMA (H.) (J. Physiol., 1963 *b*, **166,** 59-74).

BULBRING (E.) et KURIYAMA (H.) (J. Physiol., 1963 *c*, **169,** 198-212).

BULBRING (E.) et TOMITA *(T.)* (J. Physiol., 1967, **189,** 299-315).

BURN (J. **H.)** et RAND (M. J.) (J. Physiol., 1959, **147,** 135-143).

BURNSTOCK (G.) et STRAUB **(R. W.)** (Am. J. Physiol., 1958, **140,** 156-167).

BURNSTOCK (G.) (J. Physiol., 1958, **143,** 183-194).

BURNSTOCK (G.) et PROSSER (C. L.) (J. Physiol., 1960, **199,** 553-559).

BURNSTOCK (G.) et HOLMAN (M. E.) (J. Physiol., 1961, **155,** 115-133).

BURNSTOCK (G.) et HOLMAN (M. E.) (J. Physiol., 1962 *a*, **160,** 446-460).

BURNSTOCK (G.) et HOLMAN (M. E.) (J. Physiol., 1962 *b*, **160,** 461-469).

BURNSTOCK (G.), HOLMAN (M. E.) et KURIYAMA (H.) (J. Physiol., 1964, **172,** 31-49).

CASTEELS (R.) et KURIYAMA (H.) (J. Physiol., 1965, **177,** 263-287).

CASTEELS (R.) (J. Physiol., 1965, **178,** 10-11P).

CASTEELS (R.) et KURIYAMA (H.) (J. Physiol., 1966, **184,** 120-130).

CASTEELS (R.) (Am. J. Digest. Dis., 1967 *a*, **12,** 231-236).

CASTEELS (R.) (Pfluger's Arch. ges. Physiol., 1967 *b*, **294,** 81).

CASTEELS (R.) (Proc. J. U.P.S., 1968, vol. VI, 144-145).

CLARK (S. L.) (J. Comp. Neurol., 1937, **66,** 307-325).

CSAPO (A.) et CORNER (G. W.) (Endocrinology, 1952, **51,** 378-385).

CSAPO **(A.)** et GOODALL **(M.** C.) (J. Physiol., 1954, **126,** 384-395).

CSAPO (A.) (in K. Bowes, Modern trends in Obstetrics and Gynecology London, 1955, Butterworth, ed., chap. 2).

CSAPO (A.) (Recent Prog. Horm. Res., 1956, **12,** 405-427).

CSAPO **(A.)** (Ciba Foundation study Group, Londres, 1961, Churchill ed.).

DAEMERS-LAMBERT (C.) (Angiologica, 1964, **1,** 249-274).

DE LA LANDE (I. S.) et RAND (M. J.) (Australian J. Exper. Biol. and Med. Sc., 1965, **43,** 639-656).

DE RoBERTJS (E.) et BENNETT (H. S.) (J. Biophys. and Biochem. Cytol., 1 955, **1,** 47-58).
DE WEY (M. M.) et B ARR (L.) (Science, 1962, **137,** 670-672).
Dis TEC HE (A.). *Contribution a l'etude des echanges 'ions If + au cow·s du cycle de la contraction musculaire* (Acad. Roy. belg., Memmre, 1960, **32,** 1-169).
D U13UJSSON (M.) (J. Physiol., 1939, **94,** 461-482).
DURBIN (R. P.) et JENKINSON (D. H.) (J. Physiol., 1961 *a*, **157 ,** 74-89).
DURBIN (R. P .) et J ENKINSON (D. H .) (J. Phy siol., 1961 *b*, 157 , 90-96).
DuRDIN (R. P.) et MoNsoN (R. R.) (Fed. Proc., 1961, 20, 134).
EDMAN (K. A. P.) et SCHILD (ff 0.) (J. Physiol. , 1962, **161,** 424°44).
ELFTMANN (A. G.) (Am. J. Anat., 1943, **72,** 1-28).
ELLIOTT (G. F.) (Proc. Roy. Soc. , London, ser. B, 1963, **160,** 467-471).
EVANS (D. H . L.) et SCHILD (H. 0.) (J. Physiol., 1953, **119,** 376-399).
EvANS (D. H. L,.) S c rum (H. 0.) et T IIESLEFF (S.) (J. Physiol., 1958, **143,** 474-485).
FATT (P.) et G1NSRORG (B. L.) (J. Ph ys iol., 1958, **142,** 516-543).
FUNAKI (S.) (Proc. Jap. Acad., 1958, **34,** 534-536).
FUNAKI (S.). *Electrical activity of single vascular_ smooth muscle fibers* (m El ectn ca l activity of single cells, Tokyo, 1960, Igakushom , ed.).
FUNAK(S.) (Nature, London, 1961, **191,** 1102-1103),
FuN AKI (S.) et BOHR (D. F.) (Na ture , London, 1964, 203, 192-194).
GILLFSPIB (J. S .) (J. Physiol. , 1962 *a*, **162,** 54-75).
GILLESPIE (J. S.) (J. P h ysiol., 1962 *b* , **162 ,** 76-92).
GOODFORD (P. J.) et HERMANSEN (K.) (J. Physiol., 1961, **158,** 482-448).
GooDFORD (P. J.) et L EACH (E. H.) (J. Physiol., 1966, **186,** 1-10).
GREEFF (K .) et H oLTZ (P.) (Arch. internal. pharmacodyn., 1951, 8,8 228-252?.
GRILLO (M.A.) et PALAY (S. L .) (Vtll Interna tional <;ongrcss of Electo nMtcroscop., Philadclphie, ll, New York, 1962, Acad. Press, ed.).
HAGIWARA (S .) et :NAKA (K.) (J. Gen. Physiol., 1966, **48,** 141-162).
HAGIWARA (S.) et NAKAJIMA (S.) (J. Gen. Pbysiol.,1966, **49,** 793-805).
HAMOTR (G.) ct LASZT (L.) (Biochim. et biophys. acta, 1962, **59,** 365-375).
HANSON (J.) et LowY (J.) (J. molec. Biol., 1963, 6, 46).
H ANSON (J.) et Lowv (J.) (Proc. Roy. Soc. London, scr. B, 1963, **160 ,** 523).
HASSELBACH (Yv.) (Progr. Biophys. molec. biol., 1964, **14,** 167-222).
HAsSELBACll (W.) t IED ERMAIR (O). (Pfliiger's Arch. ges. Physiol., 1958, 267 , 532-542)
HEYMANS (C.) (Symposium on Hypertension, Ciba Foundation , 195,4 p.3 1-41).
HILL (A. V.) (Proc. Roy. Soc., London, ser. B, 1938, **126,** 136-195).
HODG KIN (A. L.) et KATZ (B.) (J. Physiol., 194;9 108 , 37 - 77) .
HooGJGN (A. L.) ct H0 Row 1c z (P.) (J. Pbysiol., 1959, **148,** 127- 1 60). H
ODGKIN (A. L.) et KEYNES (R. D.) (J. Phy s iol. , 19 55 , **128 ,** 61-88).
HOLMAN (M. E.) (J. P hysiol., 195 8, **141 ,** 464-488).
HOLMAN (M. E.) et Mc LEAN (A.) (J. Physiol., 1967, **190,** 55-69.
HUBBARD (J. I.) et WILLIS (W. D.) (J. Physio l., 1962, **163,** 115-137).
HURIAUX (F.), PEC HERE (J. F.)'et HAMOIR (G.) (Angiologica, 1965, **2,** 15-34).
HUXLEY (A. F.) (Pr ogre ss in Bio ph ysics, 19 57, 7, 255-318).
HuYs (J.) (Arch. internal. physiol. biochim., 1961, **69,** 677,

l 1AI (S.) et TAKEDA (K.) (J. Physiol., 1967, **190,** 155-170).
lltl/lAWA (H.) et K OBAYASHI (M.) (Proc. Jap. Acad., 1962, 38, 171-175).
11 Nl\1NS0N (D. H.) ct MORTON (I. K. M.) (J. Ph ysio l., 19 67 *a*, **188 ,** 373-386).
,, NKINSON (D. H.) et MORTON (I. K. M) (J. Physiol ., 1 967 *b*, **188 ,** 387-402) .
I AO (C. Y.) et S TEGMAN (M . J.) (Am. J. Physiol., 1963, **205,** 674-679).
1 AP AL. (E.) et BADER (H.) (Ztschr. Kreislaufforsch., 1958, 47, 66-73).
KAPAL (E.) et BADER (H.) (Ztschr. Biol., 1958, 110, 236-240).
I\ ATZ (B.) (J. P hysiol., 195,0 **111,** 261-282).
'" ' ' ATI NGE *(Yv.* R.) (J. Physiol., 1964, 174, 184-205).
l, Hv Nes (R . D .) e t LEWJS (P.R.) (J. Physiol., 1951, 113, 73-98).
1, o K1ffSU (K.), KIMIZUKA (H.) et KITAMURA (R.) (J. Cell. and Comp. Physiol., 1964, 63, 165-176).
I <IL0 DNY (R. L.) et VAN DER KL oo T (W. G.) (Na ture, London , 1961, **190,** 786-788).
1 IJl BERTUS (H.) (Angiologica, 1964, **1,** 275-283).
K u RIYAMA(H.) et CsAPO (A.) (Endocrinology, 1961, **68,** 1010-1025.)
Ku 1t1YAMA (H .) (J. P hy s iol., 1 961, **159,** 26-39).
1.. 1110 YAMA (H .) (J. Ph ysiol., 19 63, **169 ,** 213-228).
1L.u0 YAMA(H.) et TOMITA (T.) (J. Physiol., 1965, **178,** 270-289).
I AMl'0 RT (H.) et BAEZ (S.) (Pbysiol. Rev., 1962, **42,** 328).
I ANSING (A. I .) (Physiol. Rev., 1951, **31,** 274).
l ,ASZT (L.) et HAMOIR (G.) (Biochim. et biophys. acta, 1961, **50,** 430).
l,1/ND H0 L.M (L.) ct MoHME-LUNDHOLM (E.) (Acta pharmacol. et toxicol. 1960 **16** 374-388).
I,11NDHOLM (L.) et MoHME-LUNDHOLM (E.) (Acta pbysiol. scandinav., 1966, **68,** 347-359).
I Ii r rGAU (H. C.) (J. Ph ys iol. , 1965 , **178 ,** 45-67) .
MARK (J. S. T.) (Anat. Rec., 1956, **125,** 473-494).
MARSHALL (J. M .) (Am. J. Physiol., 1959, **197,** 935-942).
MARSHALL (J . M.) (P hysio l. R ev., 19 62, **42 ,** 213-227).
M11rn1t.LEES (N. C. R .), BURNSTOCK (G.) et HOLMAN (M. E.) (J. ceU. B iol. , 19 63, **19 ,** 52 9-5 50).
l\h ><11u J (D. M .) et R usKA (M.) (J. Biophys.and Biochem.Cytol., 1957, 3, 457).
1\1IINR0 (A. F.) (Brit. J. Pharmacol., 1953, **8,** 38-41).
NM AIIASHI (T.) , Mo o ru:; (J. W .) et ScoTT (W. R.) (J. Gen. Physiol., 1964, 47, 965-974).
N, 1'1>11AM (D. M.) et SHOENRERO (C. F .) (P roc . R o y . Soc., London, ser. B, 1963, 160, 521).
r ,11>11AM (D . M.) ct WILLJA.>-.tS (J.) (Biochcm. J., 1959, 73, 171-181).
r t11>11AM (D. M.) et W1LLTAMs (J.) (Biocbem. J., 1963, **89,** 534).
i11NOMU RA (Y.) , HorrA (Y.) et OIIASHT (H.) (Science, 1966, **152,** 97-99).
1h ts m N (A. G .) ct P HELPS (C. F.) (Biochem. J., 1961, 78, 827-833).
t >111 ov (R. S.) (Sec hen o v physiol. J. U.S.S.R., 1962, **48,** 342-349).
I ' AN N@ (B. J.) ct Ho NIG (C.) (J. cell. Biol., 1967, 35, 303-321).
I'11os 1·R (C . L.) et R AFFERTY (N. S.) (Am . J . Ph ys iol., 195 6, 18 7, 546-548).
ı (1101>1N (J. A.) (Physiol. Rev., 1962, 42, 48-82).
1 1'1'<'1,111 (J. M.) (J. Ph y s io l ., 1 954 , 123 , 633).

ROBERTSON (J. D.). *Unit Membrane* (in Cellular membranes in development, New York, 1964, Acad. Press, ed., p. 1-81).

RODDIE (I. C.) (J. Physiol., 1962, **163**, 138-150).

RUEGA (J. C.), STRASSNER (B.) et SCHIRMER (R. H.) (Biochem. Ztschr., 1965, 343, 70-85).

SANDOW (A.) (Pharmacol. Rev., 1965, 17, 265-320).

SCHATZMANN (H. J.) (Pflügers Arch. ges. Physiol., 1961, 274, 295-310).

SCHATZMANN (H. J.) et ACKERMANN (H.) (Helvet. physiol. et pharmacol. Acta, 1961, **19**, 196-213).

SCHMASSER (H.) (Biochem. Ztschr., 1961, 333, 463-470).

SHUBA (M. F.) (Biophysics U.S.S.R., 1961, 6, 56-64)'.

SINGH (I.) et ACHARYA (A. K.) (Proc. Indians Acad. Sci., 1957, 46, 285-292).

SPEDEN (R. N.) (Nature, London, 1964, 202, 193-194).

TASAKI (I.) et HAGIWARA (S.) (Am. J. Physiol., 1957, **188**, 423-427).

THAEMERT (J. C.) (J. cell. Biol., 1966, **28**, 37-49).

THOMPSON (J. W.) (J. Physiol., 1958, **141**, 46-72).

TOMITA (T.) (J. theor., Biol., *1966 a*, **12**, 216-227).

TOMITA (T.) (J. Physiol., 1966 *b*, **183**, 450-468).

TOMITA (T.) (J. Physiol., 1967, **189**, 163-176).

URAKAWA (N.) et HOLLAND (W. C.) (Am. J. Physiol., 1964, 207, 873-876).

URSILLO (R. C.) (Am. J. Physiol., 1961, **201**, 408-412).

WAGNER (R.) et KAPAL (E.) (Z. Biol., 1952, 105, 263-292).

WEBER (H. H.) et RIEGG (J. C.) (Mc V Quarterly, 1966, 2, 72-77).

WEZLER (K.) et SCHAEFER (F.) (Akad. Wiss. lit. Mainz. Abhandl. Math.-Nat. Kl. Jg., 1953, 413-492).

WMMCOMBE (J. G.) (J. Physiol., 1954, 123, 71-104).

WINTON (F.) (J. Physiol., 1926, **61**, 368).

WOLFE (D. E.), POTTER (L. T.), AXELROD (J.) et RICHARDSON (K. C.) (Science, 1962, **138**, 440).

ZATZMAN (M.), STACY (R. W.), RANDAU (U.) et EBERSTEIN (A.) (Am. J. Physiol., 1954, 177, 299-302).