

LE CONTRÔLE DU RÉSEAU VASCULAIRE CUTANÉ

J. DAMAS (1), N. GARBACKI (2), J.F. LIÉGEOIS (3), J. JUCHMES (4)

RÉSUMÉ : Chez l'homme, au niveau de la peau, les fibres sympathiques cholinergiques sudorimotrices sont contrôlées par les centres thermorégulateurs et activées lorsque la température du noyau corporel s'élève. Les neurones sympathiques adrénérgiques vasoconstricteurs sont stimulés par l'exposition au froid, sont contrôlés par les barorecepteurs en normothermie et sont activés par l'exercice musculaire surtout dans sa phase d'installation. Les fibres sympathiques vasodilatatrices agissent par libération d'acétylcholine et d'un co-transmetteur. L'activité de ces dernières est mise en jeu par l'élévation de la température du noyau corporel, elle est inhibée par la mise au repos des barorecepteurs et freinée par l'exercice musculaire. Lors du réchauffement direct de la peau, la vasodilatation cutanée dépend principalement d'une libération locale de NO. Au-dessus de 42°C, la brûlure s'installe avec vasodilatation par réflexe d'axones et apparition de médiateurs de l'inflammation.

Le contrôle du tonus vasculaire apparaît de plus en plus complexe suite aux découvertes des co-transmetteurs dans les neurones autonomes (1) et de la libération à partir des cellules endothéliales de différents facteurs vasoactifs comme le NO (2), la PGI₂ (3) et l'endothéline-1. Aussi, nous a-t-il paru intéressant de revoir les développements des connaissances à propos du contrôle vasculaire périphérique. Dans ce premier article, nous voudrions envisager les modifications vasculaires au niveau de la peau, surtout celles engendrées par les contraintes thermiques. Elles sont évidemment bien connues de tous : vasoconstriction lors de l'exposition au froid, vasodilatation lors du réchauffement corporel. Mais comme nous allons le montrer, leur déterminisme est complexe.

Le réseau vasculaire cutané présente, en effet, certaines particularités. Il est un des rares lits vasculaires à être soumis simultanément à une double innervation motrice : des fibres sympathiques vasoconstrictrices et des fibres sympathiques vasodilatatrices (4, 5). De plus, il participe surtout aux échanges caloriques et sa régulation est associée à celle des glandes sudoripares. Néanmoins, il est soumis aussi à la régulation centrale du système cardio-vasculaire et intervient dans certaines manifestations émotionnelles : la pâleur et la rougeur accompagnant certaines réactions émotionnelles.

(1) Chargé de Cours, (2) Assistant, (3) Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège Service de Physiologie humaine, Institut Léon Fredericq.
(4) Chef de Travaux, Université de Liège Service de Biochimie et de Physiologie humaines

REGULATION OF CUTANEOUS BLOOD VESSELS

SUMMARY : In man, three kinds of sympathetic neurons reach the skin. Some cholinergic neurons stimulate the sweat glands, they are excited by temperature-regulating centers. Adrenergic neurons release noradrenaline and ATP to reduce cutaneous blood flow while cholinergic neurons release acetylcholine and a co-transmitter to dilate skin blood vessels. The excitation of both latter types of nerve cells depends on influences from temperature-regulating centers, baroreceptors and exercise. Moreover, in cutaneous blood vessels, a synthesis of NO is enhanced by an increase of body temperature and overall by direct heating of the skin. Burns are associated with axon reflexes and release of inflammatory mediators. The involvement of these various influences is described.

KEYWORDS : Cutaneous blood flow - Thermoregulation - Cholinergic sympathetic neurons

La double innervation sympathique se rencontre au niveau des vaisseaux cutanés du tronc, des membres et de la face. Mais les vaisseaux cutanés des oreilles, du nez, des pieds et des mains n'ont qu'une innervation sympathique vasoconstrictrice : c'est la noradrénaline (NA) qui est libérée, associée sans doute à des co-transmetteurs comme l'ATP. La NA agit au niveau de la peau tant sur des récepteurs adrénérgiques alpha-1 qu'alpha-2 pour diminuer le débit sanguin cutané (6).

LES RÉACTIONS DES VAISSEAUX CUTANÉS AUX VARIATIONS THERMIQUES

Il importe d'emblée de préciser que le déterminisme des réactions des vaisseaux cutanés à l'exposition au froid et au chaud varie selon que la variation thermique entreprend le noyau corporel ou s'applique directement à la peau.

Température centrale.— Lorsque la température du noyau corporel se réduit, on observe une vasoconstriction de l'ensemble des vaisseaux cutanés suite à une excitation des fibres sympathiques qui libèrent de la noradrénaline (NA) vasoconstrictrice. Dans les conditions de neutralité thermique, ces fibres sympathiques maintiennent un tonus vasoconstricteur grâce à leur NA. Cet effet vasoconstricteur de la NA est sans doute renforcé par celui de l'ATP qui est présent dans les granules de sécrétion orthosympathique et qui est libéré simultanément avec la NA.

Lorsque la température du noyau corporel s'élève un peu, une faible vasodilatation apparaît au niveau de la peau. Celle-ci correspond à la mise au repos des fibres sympathiques vasoconstrictrices car cette première réponse est abolie

par les α -bloqueurs administrés localement qui suppriment le tonus de base. Lorsque la température du noyau corporel s'élève encore, une très forte réponse vasodilatatrice se manifeste. Le débit sanguin cutané peut alors atteindre jusqu'à des valeurs de 8 l/min. Cette réponse secondaire majeure apparaît simultanément au déclenchement de la sudation (4, 7). Elle ne dépend cependant pas de l'activité glandulaire car l'administration d'atropine supprime la sudation mais ne fait que ralentir un peu l'installation de la vasodilatation (7, 8). Elle correspond pourtant à la stimulation des fibres sympathiques cholinergiques innervant les tissus cutanés. En effet, elle est supprimée par la sympathectomie chirurgicale ou par le blocage aigu des fibres sympathiques à l'aide d'anesthésiques locaux. Elle est fortement réduite en cas de certaines atteintes neuropathiques. Il s'agit donc bien d'une vasodilatation active d'origine neuronale. L'injection locale de la peau par la toxine botulinique alpha abolit cette réponse vasodilatatrice. Cette toxine agit spécifiquement sur les fibres cholinergiques, supprimant la libération du contenu des vésicules neuronales. Ces observations montrent que lorsque la température du noyau corporel s'élève, les fibres sympathiques cholinergiques atteignant la peau sont excitées. À l'aide de l'acétylcholine (ACh), elles provoquent la sudation et une petite réponse vasodilatatrice. À l'aide d'un cotransmetteur vasodilatateur, elles déclenchent une vasodilatation majeure. Ce co-transmetteur agit par action directe sur les vaisseaux mais aussi par libération de NO à partir des cellules endothéliales. En effet, l'administration locale d'un inhibiteur de la NO-synthase par iontophorese réduit d'environ 30 % la réponse vasodilatatrice à l'exposition au chaud (9). La nature de ce cotransmetteur reste encore inconnue. En fait, on se trouve devant un mécanisme semblable à celui qui explique la vasodilatation fonctionnelle au niveau des glandes salivaires (1). Cette dernière dépend, en effet, de la libération d'ACh et de VIP par les fibres cholinergiques parasympathiques activées par voie réflexe suite à la stimulation de récepteurs intra-buccaux. Au niveau de la peau, l'intervention du VIP est peu probable. En effet, les sujets atteints de fibrose kystique présentent une quasi-absence de VIP dans leurs fibres nerveuses périphériques. Pourtant, ils réagissent à l'élévation de température par une vasodilatation tout à fait normale (10).

Température locale — Lorsque la température de la peau est accrue directement jusqu'à 41°C, on observe aussi une vasodilatation. Mais celle-ci ne dépend pas de l'innervation : en effet, elle se retrouve au niveau des greffes cutanées

privées d'innervation, dans les zones cutanées dénervées par la brûlure ou après blocage des fibres sympathiques cholinergiques par la toxine botulinique alpha (9). Elle est supprimée quasi totalement par les inhibiteurs de la NO-synthase et correspondrait à une libération de NO par les cellules endothéliales suite à leur excitation directe par l'échauffement (9). Si la température de la peau dépasse 42°C, l'individu se plaint alors de douleur accompagnée d'une rougeur très nette de la peau. C'est la brûlure qui s'installe. Mais cette fois, les inhibiteurs de la NO-synthase ne modifient plus la vasodilatation. Celle-ci dépendrait maintenant de réflexes d'axones (11) avec éventuellement libération de médiateurs de l'inflammation par les tissus lésés.

Les réponses vasodilatatrices des vaisseaux cutanés ont donc un déterminisme complexe : abolition du tonus sympathique, stimulation des fibres sympathiques cholinergiques avec libération de co-transmetteur, intervention du NO à partir de l'endothélium, enfin réflexe d'axone et inflammation. À noter que d'un point de vue fonctionnel, lors de l'élévation de la température corporelle, la réponse du sympathique n'est pas univoque. En effet, des fibres sympathiques noradrénergiques vasoconstrictrices voient leur activité réduite alors que d'autres fibres sympathiques cholinergiques vasodilatatrices sont excitées comme le sont les fibres sympathiques innervant les glandes sudoripares. De même, on voit que, même en dehors du système nerveux central, il n'est guère utile d'invoquer un système cholinergique et un système noradrénergique.

LE CONTRÔLE CENTRAL DES VAISSEAUX CUTANÉS

Si l'on néglige le cas de la nociception, les variations de calibre des vaisseaux cutanés dépendent donc des variations de la température de la peau ou de celle du noyau corporel. Le niveau des résistances vasculaires cutanées est sous la dépendance des centres thermorégulateurs qui agissent par l'intermédiaire de fibres sympathiques vasoconstrictrices, mais aussi via des fibres sympathiques vasodilatatrices (4, 5). Il serait toutefois erroné de croire que les vaisseaux cutanés échappent à la régulation globale du système cardio-vasculaire. L'hypotension artérielle est associée à une pâleur de la peau, signe bien utile au clinicien. Cette pâleur témoigne le plus souvent d'une réponse vasoconstrictrice. Les barorécepteurs influencent, en effet, les résistances vasculaires cutanées, comme aussi les réactions à l'exposition au chaud.

Une manœuvre simple permet de réduire le retour veineux et d'accumuler la masse sanguine dans les veines des membres inférieurs mettant au repos les récepteurs cardio-pulmonaires et, si le stimulus est intense, les barorécepteurs artériels : c'est la réalisation d'une dépression dans un caisson enfermant la partie inférieure du corps. Cette dépression accroît la pression transmurale au niveau des vaisseaux des membres inférieurs et y déplace une partie de la masse sanguine du thorax. Autant le dire, ce système LBNP (lower body negative pressure) permet d'étudier les effets de l'orthostatisme chez un sujet couché. Les mesures sont ainsi rendues plus aisées. Lorsque l'individu est en normothermie, le résultat de la manœuvre est une vasoconstriction cutanée par excitation des fibres sympathiques vasoconstrictrices. Cette stimulation entreprend d'ailleurs d'autres territoires comme le réseau splanchnique, les reins ou les vaisseaux des muscles squelettiques. Mais lorsque la manœuvre est réalisée chez un individu qui présente une vasodilatation cutanée due à une hyperthermie légère, la réponse du sympathique atteignant la peau est une diminution d'activité des fibres vasodilatatrices : on montre que les fibres vasoconstrictrices n'interviennent pas car la réduction du débit sanguin persiste après blocage des neurones sympathiques noradrénergiques à l'aide du brétylium (12).

L'exercice musculaire est une autre situation où l'on rencontre une "stimulation sympathique". Au cours de celui-ci, d'ailleurs, une compétition pour la répartition du débit cardiaque va naître entre le réseau vasculaire des muscles striés qui assure l'apport supplémentaire en oxygène et le réseau vasculaire cutané qui permet la déperdition des calories en excès produites par les muscles en travail. Lorsque l'exercice débute en normothermie, le débit sanguin cutané est temporairement réduit suite à une vasoconstriction. Celle-ci provient de l'excitation des récepteurs musculaires et de l'aire corticale motrice qui entraîne une stimulation sympathique. Il en résulte une activation des fibres sympathiques vasoconstrictrices au niveau de la peau, partie des ajustement accompagnant le début de l'exercice. Cependant, si l'exercice est poursuivi suffisamment longtemps, la température interne s'élève jusqu'au seuil des réflexes thermorégulateurs. Ces réflexes comprennent la sudation et la vasodilatation cutanée. Le niveau de température interne à partir duquel se déclenche la sudation est identique que la température s'élève par l'exposition à la chaleur, l'individu étant au repos, ou qu'elle s'accroisse suite à un exercice. Par contre, lors d'un exercice, le seuil de déclenchement de la vasodilatation passe

d'environ 36,95°C à 37,23°C, la température interne étant mesurée à l'aide d'une sonde placée dans le bas œsophage (13). Il y a donc ici dissociation entre ces deux réponses. La vasodilatation est bien due à l'excitation des fibres sympathiques vasodilatatrices qui est retardée par l'exercice musculaire car elle n'est pas influencée par le brétylium qui bloque les fibres vasoconstrictrices (13). Cette observation confirme des résultats antérieurs (14) comparant le seuil thermique de la sudation et de la vasodilatation cutanée chez l'individu au repos couché, au repos debout, à l'exercice couché et à l'exercice debout. Dans ce dernier travail, le seuil de la sudation se situe dans les 4 situations aux mêmes valeurs entre 36,88°C et 37,1°C de température œsophagienne. Par contre, le fait de mettre au repos les récepteurs cardio-pulmonaires et les barorécepteurs - passage de la position couchée à la position debout - entraîne un relèvement du seuil de vasodilatation cutanée de 0,11°C; celui de passer du repos à l'exercice une élévation du seuil de 0,28°C. Ce relèvement du seuil de vasodilatation (passage en moyenne de 36,92°C au repos couché à 37,31°C à l'exercice debout) ne correspond pas à une variation du "set-point" du centre thermorégulateur puisque quelle que soit la situation, la réponse des glandes sudoripares apparaît pour la même élévation de température. C'est donc bien la réponse vasodilatatrice du système sympathique qui est retardée. Ces deux types d'observation montrent ainsi que la régulation des fibres sympathiques sudorimotrices et des fibres sympathiques vasodilatatrices peut être dissociée. D'ailleurs, les stimulations émotionnelles conduisant aux "sueurs froides" témoignent de cette dissociation même si les territoires glandulaires impliqués ici ne se superposent pas entièrement à ceux qui participent à la thermorégulation.

Si l'exercice débute alors que l'individu est en hyperthermie, le débit sanguin cutané diminue suite à l'excitation sympathique vasoconstrictrice, mais les fibres nerveuses vasodilatatrices activées par la hausse de température conservent leur activité. Le bilan de ces deux influences opposées est une réduction du diamètre des vaisseaux fortement dilatés avant l'exercice (15). Toutefois, si l'exercice se prolonge et s'accompagne d'une hausse thermique supplémentaire, le débit cutané s'accroît encore puis plafonne à une valeur non maximale (16). Cette réduction des capacités vasodilatatrices des vaisseaux cutanés, dépend non pas d'une vasoconstriction active, mais d'une atténuation de l'activité maximale des fibres sympathiques vasodilatatrices puisqu'elle s'observe toujours après traitement par brétylium (16).

TABLEAU I. ACTIVITÉ DES FIBRES SYMPATHIQUES INNERVANT LA PEAU CHEZ L'HOMME DANS DIVERSES SITUATIONS

Température du noyau corporel	Fibres sympathiques post-ganglionnaires		
	Noradrénergiques vasoconstrictrices	Cholinergiques vasodilatatrices	Cholinergiques sudorimotrices
Baisse	++	0	0
Normothermie (couché)	+	0	0
Normothermie (debout)	++	0	0
Normothermie (exercice début)	+++	0	0
Hausse (couché)	0	+++	++
Hausse (debout)	0	++	++
Hausse (exercice musculaire)	+	++	++

L'excitation des barorécepteurs cardio-pulmonaires et artériels inhibe donc les fibres sympathiques vasoconstrictrices, leur mise au repos entraîne l'excitation de ces fibres en normothermie et l'inhibition des fibres sympathiques vasodilatatrices en hyperthermie. L'exercice musculaire, lui, est une situation complexe où s'observent une excitation des neurones vasoconstricteurs, un retard de la mise en jeu des neurones vasodilatateurs et une réduction de l'activité maximale de ces derniers. A ces effets, s'ajoutent lors de l'exercice prolongé les influences des hormones et facteurs circulants, adrénaline, vasopressine et angiotensine II.

Cet ensemble d'observations montre que les vaisseaux cutanés participent à la fois à la régulation thermique et à la régulation générale du système cardio-vasculaire. En soi, cela n'a rien de surprenant mais il convient d'attirer l'attention sur la vacuité de l'expression "activité du système sympathique" ainsi que le souligne le tableau I qui rassemble les expériences que nous venons de résumer.

CONCLUSIONS

La peau possède une triple innervation sympathique. Les fibres vasoconstrictrices noradrénergiques sont activées par le froid, l'exercice musculaire, les émotions, et contrôlées en normothermie par les barorécepteurs. Les neurones cholinergiques vasodilatateurs sont stimulés par l'accroissement de la température du noyau corporel. Leur activité est contrôlée par les barorécepteurs et freinée par l'exercice musculaire. Le contrôle thermorégulateur des fibres cholinergiques sudorimotrices s'effectue de manière indépendante de celui des fibres vasodilatatrices.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Damas J — Les neurones peptidergiques périphériques 1° Partie : La vasodilatation fonctionnelle et le VIP. *Rev Méd Liège*, 1985, **40**, 539-544
- 2 Liégeois JF, Damas J — Un messenger intercellulaire original, le NO (monoxyde d'azote). *Rev Méd Liège*, 1993, **48**, 406-413.
- 3 Damas J — Prostaglandines et agrégation plaquettaire. *Rev Méd Liège*, 1977, **32**, 670-675.

- 4 Edholm OG, Fox RH, Macpherson RK — Vasomotor control of the cutaneous blood vessels in the human forearm. *J Physiol*, 1957, **139**, 455-465
- 5 Joyner MJ, Halliwill JR — Sympathetic vasodilatation in human limbs. *J Physiol*, 2000, **526**, 471-480
- 6 Lindblad LE, Ekenvall L — Alpha-adrenoceptors in the vessels of human finger skin. *Acta Physiol Scand*, 1986, **128**, 219-222
- 7 Kellog DL, Pergola PE, Piest KL, et al. — Cutaneous active vasodilatation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res*, 1995, **77**, 1222-1228
- 8 Roddie IC, Shepherd JT, Whelan RF — The contribution of constrictor and dilator nerves to the skin vasodilatation during body heating. *J Physiol*, 1957, **136**, 489-497
- 9 Kellog DL, Liu Y, Kosiba IF, O'Donnell D. — Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol*, 1999, **86**, 1185-1190.
- 10 Savage MV, Brengelmann GL, Buchan AMJ, Freund PR. — Cystic fibrosis, vasoactive intestinal polypeptide, and active cutaneous vasodilatation. *J Appl Physiol*, 1990, **69**, 2149-2154
- 11 Damas J — Les neurones peptidergiques périphériques 2° Partie : La substance P, les tachykinines et le réflexe d'axone. *Rev Méd Liège*, 1985, **40**, 564-571.
- 12 Kellog DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA — Baroreflex control of the cutaneous active vasodilator system in humans. *Circ Res*, 1990, **66**, 1420-1426
- 13 Kellog DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA — Control of internal temperature threshold for active cutaneous vasodilation by dynamic exercise. *J Appl Physiol*, 1991, **71**, 2476-2482
- 14 Johnson JM, Park MK. — Effect of upright exercise on threshold for cutaneous vasodilation and sweating. *J Appl Physiol*, 1981, **50**, 814-818
- 15 Kellog DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA — Competition between cutaneous vasoconstriction and active vasodilation during exercise in humans. *Am J Physiol*, 1991, **261**, H1184-1189.
- 16 Kellog DL Jr, Johnson JM, Kenney WL, et al. — Mechanisms of control of skin blood flow during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol*, 1993, **265**, H562-568

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Damas, Physiologie humaine, Université de Liège, 17, Place Deicour, 4020 Liège